



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 215/38 (2006.01)

C07D 241/44 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011149573/04, 14.06.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.06.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

12.06.2009 EP 09162630.9;

12.06.2009 US 61/186,552;

12.06.2009 EP 09305540.8;

12.06.2009 US 61/186,544

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2013 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 20.02.2016 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: EP 394112 A, 24.10.1990. RU 2006108867
A, 27.09.2007.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.01.2012(86) Заявка РСТ:
IB 2010/052652 (14.06.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/143170 (16.12.2010)

Адрес для переписки:

191002, Санкт-Петербург, а/я 5, ООО "Ляпунов
и партнеры", Е.Г.Ильмер

(72) Автор(ы):

ТАЗИ Жамаль (FR),

МАЮТО Флоренс (FR),

НАЖМАН Ромен (FR),

СШЕРРЕР Дидье (FR),

САНТО Жюльен (FR)

(73) Патентообладатель(и):

АБИВАКС (FR),

СЕНТР НАСЪОНАЛЬ ДЕ ЛА РЕШЕРШ

СЪЕНТИФИК (FR),

ИНСТИТУТ КЮРИ (FR),

ЮНИВЕРСИТЕТ МОНПЕЛЬЕ 2 (FR)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ И, В
ЧАСТНОСТИ, ПРОГЕРИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению
соединения формулы (I) или любой из его
фармацевтически приемлемых солей, где:



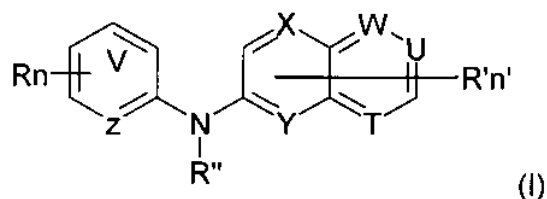
означает ароматическое кольцо, где

V представляет собой C или N, и, когда V
представляет собой N, V находится в мета- или
пара-положении к Z, R независимо представляет
собой атом водорода, атом галогена или группу,

выбранную из группы -CN, гидроксильной
группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной
группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы
-NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₄)алкокси,
группы фенокси и (C₁-C₃)алкильной группы, где
указанный алкил возможно является
монозамещенным гидроксильной группой, R₁ и
R₂ независимо представляют собой атом
водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, n равно
1, 2 или 3, n' равно 1 или 2, R' представляет собой

атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, морфолинильной или морфолино группы, N-метилпиперазинильной группы, (C₁-C₃)фторалкильной группы и группы (C₁-C₄)алкокси, R'' представляет собой атом водорода, Z, Y, X, W, T, U представляют собой N или C, и где максимум четыре из групп V, T, U, Z, Y, X и W представляют собой N, и по меньшей мере одна из групп T, U, Y, X и W представляет собой N, или любой из его фармацевтически приемлемых солей, для получения лекарственного средства для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением, выбранных из синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), прогерии, преждевременного старения, обусловленного ВИЧ инфекцией, мышечной

дистрофии, болезни Шарко-Мари-Тута, синдрома Вернера, устойчивого к инсулину диабета типа II, остеопороза и старения кожи, рестриктивной дермопатии. Также изобретение относится к применению конкретных соединений, к новым производным хинолина, фармацевтической композиции на основе новых производных хинолина. Технический результат: получены новые производные хинолина, а также установлена новая биологическая активность известных соединений. 7 н. и 4 з.п. ф-лы, 6 ил., 2 табл., 24 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)*C07D 213/74* (2006.01)*C07D 215/38* (2006.01)*C07D 241/44* (2006.01)*C07D 403/12* (2006.01)*A61K 31/444* (2006.01)*A61P 43/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2011149573/04, 14.06.2010

(24) Effective date for property rights:
14.06.2010

Priority:

(30) Convention priority:

12.06.2009 EP 09162630.9;

12.06.2009 US 61/186,552;

12.06.2009 EP 09305540.8;

12.06.2009 US 61/186,544

(43) Application published: 20.07.2013 Bull. № 20

(45) Date of publication: 20.02.2016 Bull. № 5

(85) Commencement of national phase: 12.01.2012

(86) PCT application:

IB 2010/052652 (14.06.2010)

(87) PCT publication:

WO 2010/143170 (16.12.2010)

Mail address:

191002, Sankt-Peterburg, a/ja 5, OOO "Ljapunov i
partnery", E.G.II'mer

(72) Inventor(s):

TAZI Zhamal' (FR),

MAJuTO Florens (FR),

NAZhMAN Romen (FR),

SShERRER Did'e (FR),

SANTO Zhjul'en (FR)

(73) Proprietor(s):

ABIVAKS (FR),

SENTR NAS'ONAL' DE LA REShERSh

S'ENTIFIK (FR),

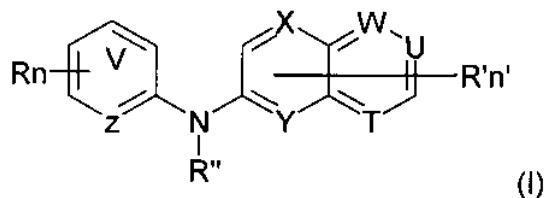
INSTITJuT KJuRI (FR),

JuNIVERSIT MONPEL'E 2 (FR)

(54) **COMPOUNDS APPLICABLE FOR TREATING PREMATURE AGEING AND PARTICULARLY PROGERIA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to using a compound
of formula

or any of its pharmaceutically acceptable salts,

wherein: means an aromatic ring, wherein
V represents C or N, and when V represents N, V is

found in meta- or para-position in relation to Z; R independently represents a hydrogen atom, a halogen atom or a group specified in -CN group, hydroxyl group, -COOR₁ group, (C₁-C₃)fluoralkyl group, (C₁-C₃)fluoralkoxy group, -NO₂ group, -NR₁R₂ group, (C₁-C₄)alkoxy group, phenoxy group and (C₁-C₃)alkyl group, wherein the above alkyl is optionally substituted by a monosubstituted hydroxyl group; R₁ and R₂ optionally represents a hydrogen atom or (C₁-C₃)alkyl group, n is equal to 1, 2 or 3, n' is equal to 1 or 2, R' represents a hydrogen atom, a halogen atom or a group specified in (C₁-C₃)alkyl group, -NO₂ group, -NR₁R₂ group, morpholinyl or morpholino group, N-methylpiperazinyl group, (C₁-C₃)fluoralkyl group and

(C₁-C₄)alkoxy group, R" represents a hydrogen atom, Z, Y, X, W, T, U represent N or C, and wherein maximum four of V, T, U, Z, Y, X and W groups represent N, and at least one of T, U, Y, X and W groups represents N, or any of its pharmaceutically acceptable salts for producing a medicinal agent for preventing, inhibiting or treating pathological or non-pathological conditions related to premature ageing, specified in Hutchinson-Gilford progeria syndrome (HGPS), progeria, premature ageing caused by HIV

infection, muscular dystrophy, Charcot-Marie-Tooth disease, Werner syndrome, insulin-resistant type II diabetes mellitus, osteoporosis and skin ageing, restrictive dermopathy. Besides, the invention refers to using specific compounds, to new quinoline derivatives, a pharmaceutical composition based on the new quinoline derivative.

EFFECT: there are produced new quinoline derivatives, and new biological activity of known compounds is also stated.

11 cl, 6 dwg, 2 tbl, 24 ex

R U 2 5 7 5 6 4 6 C 2 9 4 6

R U 2 5 7 5 6 4 6 C 2

Область техники

Настоящее изобретение в целом посвящено применению соединений для получения композиций, полезных для лечения заболеваний, связанных с преждевременным старением. Соединения и композиции, содержащие их, и композиции в соответствии с изобретением можно, в частности, применять для ингибирования, предупреждения или

Предшествующий уровень техники

Настоящее изобретение сфокусировано на преждевременном старении.

Преждевременное старение может встречаться у пациентов, страдающих различными заболеваниями, и, в частности, синдромом прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS) и ВИЧ инфекцией.

Синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS) является редким генетическим расстройством, фенотипически характеризующимся многими признаками преждевременного старения. Клинически оно характеризуется постнатальной задержкой роста, гипоплазией средней зоны лица, микрогнатией, преждевременным атеросклерозом, отсутствием подкожного жира, алопцией и генерализованной остеодисплазией (Khalifa, 1989 -Hutchinson-Gilford progeria syndrome: report of a Libyan family and evidence of autosomal recessive inheritance. Clin. Genet. 35, 125-132). При рождении внешний вид пациентов обычно нормальный, но к возрасту 1 года у пациентов проявляется тяжелая задержка роста, облысение и склеродермальные изменения кожи. Их рост в среднем составляет 1 м, и они обычно весят менее 15 кг даже в подростковом возрасте. Возраст смерти находится в диапазоне от 7 до 28 лет, где медиана составляет 13,4 лет. Более 80% смертей является следствием сердечных приступов или застойной сердечной недостаточности.

Синдром преждевременного старения наблюдают у пациентов, страдающих ВИЧ инфекциями. Один из механизмов, лежащих в основе преждевременного старения, может быть связан, как для HGPS, так и для раскрытого ниже, с aberrантным сплайсингом ядерного гена ламина А. Действительно, недавно выдвинута гипотеза, что ингибиторы протеазы против ВИЧ также блокируют преобразование преламина А в ламин А, как оказалось при HGPS.

Большинство пациентов, страдающих преждевременным старением, несут гетерозиготную молчащую мутацию, которая активизирует использование криптоического 5' сайта сплайсинга в экзоне 11 пре-мРНК LMNA. Это aberrантное событие сплайсинга приводит к продуцированию укороченного белка (прогерина) с доминантным отрицательным эффектом, который ответственен за наблюдаемый фенотип (De Sandre-Giovannoli et al., 2003 -Lamin A truncation in Hutchinson-Gilford progeria. Science 300, 2055/Pendas et al., 2002a - Defective prelamin A processing and muscular and adipocyte alterations in Zmpste24 metalloproteinase-deficient mice. Nat. Genet. 31, 94-99).

Большинство синдромов преждевременного старения, в частности, связанных с прогерией Хатчинсона-Гилфорда и ВИЧ инфекцией, являются следствием рекуррентной, вновь возникающей точечной мутацией в экзоне 11 LMNA: C.18240T. Эта мутация локализована в участке гена, специфично кодирующего ламин А (De Sandre-Giovannoli et al., 2003/De Sandre-Giovannoli and Levy, 2006 - Altered splicing in prelamin A-associated premature aging phenotypes. Prog. Mol. Subcell. Biol. 44, 199-232). Ее предсказанным эффектом является молчащая аминокислотная замена в кодоне 608 (p.G608G).

Действительно, эта вариация последовательности не является молчащей, поскольку она происходит в вероятном энхансере сплайсинга экзона. В результате в транскриптах, считываемых с мутантного аллеля, активизируется криптоический сайт сплайсинга, который

локализован на 5 нуклеотидов выше этой мутации.

До сих пор терапевтические подходы были, в основном, сфокусированы на прогерине, который присоединен к липидному якорю (фарнезилному липидному якорю). Этот липидный якорь присоединяется к прогерину специфичным клеточным ферментом, белком фарнезилтрансферазой. Эксперименты на мышинных моделях позволяют предположить, что ингибиторы фарнезилтрансферазы (FTI) могут обладать полезными эффектами у людей с прогерией (Fong et al., 2006 - A protein farnesyltransferase inhibitor ameliorates disease in a mouse model of progeria. Science 311, 1621-1623). Более недавно группа исследователей Nicolas Levy использовала комбинацию статина и аминобисфосфоната для предупреждения фиксации жирной кислоты к прогерину и, следовательно, снижения его токсичности (Varela et al., 2008 - Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. Nat. Med. 14, 767-772).

В WO 2006/081444 описан способ уменьшения по меньшей мере одного клеточного дефекта в клетке от субъекта, склонного к заболеванию или состоянию, характеризующемуся фарнезилрованием на аномально фарнезилрованной форме ламина, где этот способ включает введение в клетку терапевтически эффективной дозы ингибитора фарнезилтрансферазы.

Недавно в WO. 2008/003864 описано применение ингибитора гидроксиметилглутарил-коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы и ингибитора фарнезилпирофосфатсинтазы, либо одной из их соответствующих физиологически приемлемых солей при получении композиции для применения при лечении человека или животного, патологических или непатологических ситуаций, связанных с аккумуляцией и/или персистенцией пренилированных белков в клетках, в частности, при прогерии, рестриктивной дермопатии или физиологическом старении.

В WO 2008/115870 описаны замещенные хинолины, которые полезны для лечения рака.

В US 2008/0161353 раскрыты другие замещенные хинолины в качестве агентов для лечения неврологических состояний.

Краткое описание изобретения

В настоящее время обнаружили, что производные формулы (I), как определено в данной заявке ниже в формуле (I), способны препятствовать использованию криптоического сайта сплайсинга и демонстрируют эффективное ингибирование аберрантного сплайсинга, приводящего к продуцированию прогерина, как проиллюстрировано в данной заявке ниже в экспериментальных данных, и на основании такой активности эти соединения полезны при лечении преждевременного старения и, в частности, прогерии.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено ниже, для применения в качестве агентов для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к способу предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением, который включает по меньшей мере одну стадию, состоящую во введении пациенту, страдающему этими состояниями, эффективного количества соединения, как определено в формуле (I) ниже, или одной из его фармацевтически приемлемых солей.

Настоящее изобретение, кроме того, относится к некоторым конкретным

производным как таковым, как определено ниже.

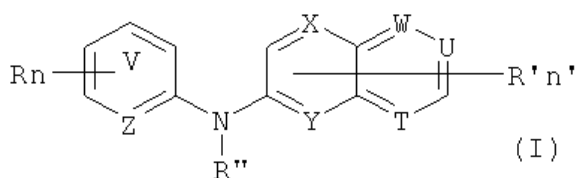
В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно из указанных конкретных соединений.

Подробное описание изобретения

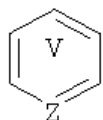
Настоящее изобретение основано на новом подходе, основанном на ингибировании аберрантного сплайсинга, приводящего к продуцированию прогерина.

Предсказано, что укороченный белок ламин А, где отсутствуют последние 150 пар оснований экзона 11, также называемый "прогерином", действующий как доминантный отрицательный мутант, ответственен за характеристические проявления, наблюдаемые у пациентов HGPS. С учетом того, что сходное изменение сплайсинга ламина А/С наблюдали у престарелых индивидуумов, в данной заявке предполагают, что терапевтические молекулы, которые препятствуют использованию криптоического сайта сплайсинга, будут предупреждать побочные эффекты, связанные с аккумуляцией прогерина в процессе физиологического старения. Иными словами, соединения в соответствии с настоящим изобретением предотвращают использование криптоического сайта сплайсинга в экзоне 11 LMNA, что дает возможность преодоления вредного воздействия, связанного с прогерином.

В соответствии с первым аспектом объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I),



где:



означает ароматическое кольцо, где V представляет собой С или N, и, когда

V представляет собой N, V находится в орто-, мета- или пара-положении к Z, то есть образует соответственно пиридазиновую, пиримидиновую или пиразиновую группу,

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁,

(C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы

-NR₁R₂, группы (C₁-C₄)алкокси, группы фенокси и (C₁-C₃)алкильной группы, где указанный алкил возможно является монозамещенным гидроксильной группой,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

n равно 1, 2 или 3,

n' равно 1 или 2,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы морфолинил или морфолино, N-метилпиперазинильной группы, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₄)алкокси и группы -CN,

R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

Z представляет собой N или С,

Y представляет собой N или С,

X представляет собой N или С,

W представляет собой N или C,

T представляет собой N или C,

U представляет собой N или C,

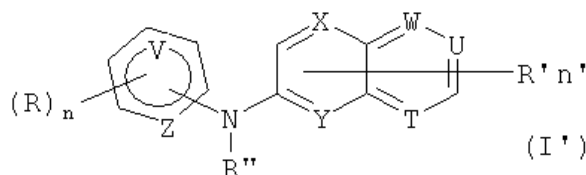
и где максимум четыре из групп V, T, U, Z, Y, X и W представляют собой N,

и по меньшей мере одна из групп T, U, Y, X и W представляет собой N,

или любая из его фармацевтически приемлемых солей

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с частным воплощением настоящее изобретение далее относится к соединениям формулы (I')



где:



означает ароматическое кольцо, где V представляет собой C или N, и, когда

V представляет собой N, V находится в орто-, мета- или пара-положении к Z, то есть образует соответственно пиридазиновую, пиримидиновую или пиразиновую группу,

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, группы -COOH,

(C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, n равно 1 или 2,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксигруппы, группы -COOH и группы -CN,

R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

Z представляет собой N или C,

Y представляет собой N или C,

X представляет собой N или C,

W представляет собой N или C,

и где максимум две из групп V, Z, Y, X и W представляют собой N,

или к любым из их фармацевтически приемлемых солей

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с одним аспектом данного конкретного воплощения настоящее изобретение относится к соединению формулы (I'), как определено выше, где V

представляет собой N, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с одним аспектом данного конкретного воплощения настоящее

формулы (I), где:

Z представляет собой N или C, Y представляет собой N или C, X представляет собой N или C и W представляет собой C,

n равно 1,

R представляет собой атом водорода, группу -COOH, (C₁-C₃)алкильную группу или группу (C₁-C₃)фторалкокси,

R' представляет собой атом водорода,

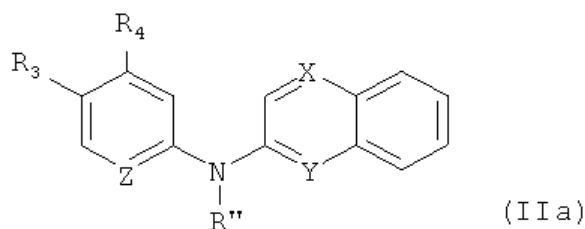
R'' представляет собой атом водорода, и

где максимум две из групп Z, Y и X представляют собой N,

или любую из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Еще в одном другом частном варианте соединение формулы (I) может быть определено как соединение формулы (Ha), как описано ниже:



где:

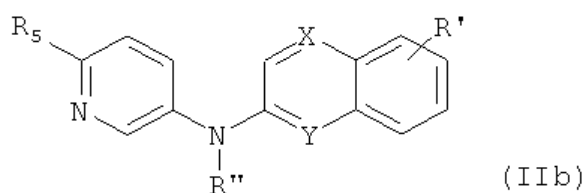
Z представляет собой N или C, Y представляет собой N или C, X представляет собой N или C,

по меньшей мере один из R₃ и R₄ представляет собой атом водорода, а другой представляет собой группу -COOH, (C₁-C₃)алкильную группу или группу (C₁-C₃)фторалкокси,

или любая из его фармацевтически приемлемых солей.

Таким образом, настоящее изобретение распространяется на соединение формулы (Ha), как определено выше, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Далее настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib):



где:

Y представляет собой N или C,

X представляет собой N или C,

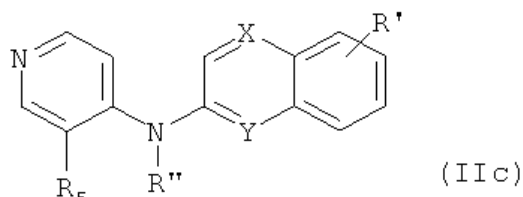
R₅ представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, группы (C₁-C₃)алкокси, группы -NO₂ и (C₁-C₃)фторалкильной группы, и

R' и R'' являются такими, как определено выше,

или к любой из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Далее настоящее изобретение относится к соединению формулы (IIc):



где:

Y представляет собой N или C,

X представляет собой N или C,

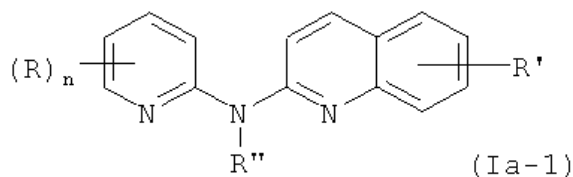
R₅ представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, группы (C₁-C₃)алкокси, группы -NO₂ и (C₁-C₃)фторалкильной группы, и

R' и R'' являются такими, как определено выше,

или к любой из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с первым конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Ia-1)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, группы -COOH, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n равно 1 или 2, и предпочтительно 1, и

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксигруппы, группы -COOH и группы -CN,

или любая из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Далее настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia-1), как определено выше, как таковому,

где:

R, R'' и n являются такими, как определено выше,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной

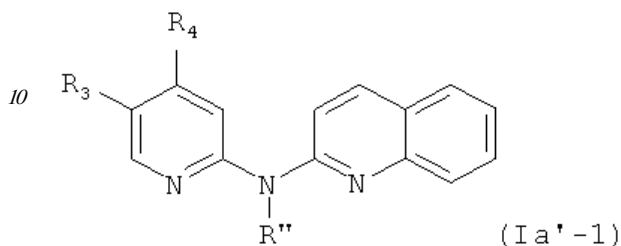
группы, атома галогена, группы -COOH и группы -CN, и

где R и R' одновременно не представляют собой атом водорода или метильную группу

и R представляет собой не атом брома,

или к любой из его фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, в соответствии с данным конкретным воплощением настоящее изобретение более конкретно сфокусировано на соединениях формулы (Ia'-1)



где:

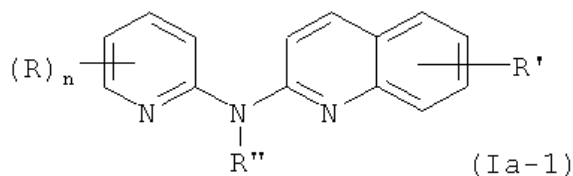
по меньшей мере один из R₃ и R₄ представляет собой атом водорода, а другой представляет собой атом водорода, группу -COOH или (C₁-C₃)алкильную группу, и

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

или на любой из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с первым конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Ib-1)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, группы -COOH,

(C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, n равно 1 или 2, и предпочтительно 1,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксигруппы, группы -COOH и группы -CN, и

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

или любая из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Далее настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib-1), как определено выше, как таковому,

где:

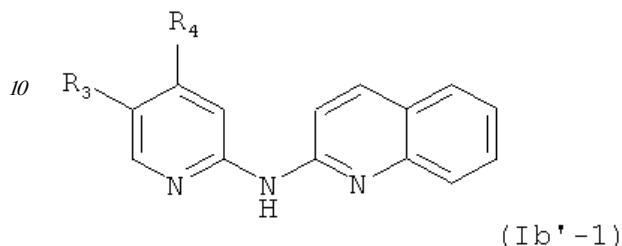
R' и R'' являются такими, как определено выше,

n равно 1, и

R представляет собой группу (C₁-C₃)фторалкокси,

или к одной из его фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, в соответствии с данным конкретным воплощением настоящее изобретение более конкретно сфокусировано на соединениях формулы (Ib'-1)



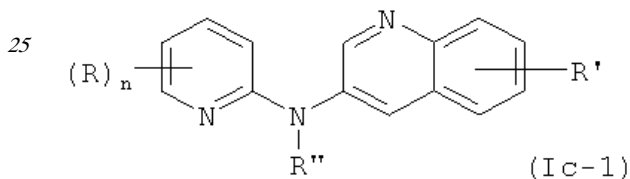
где:

по меньшей мере один из R₃ и R₄ представляет собой атом водорода, а другой представляет собой группу (C₁-C₃)фторалкокси или группу (C₁-C₄)алкокси,

или на одной из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с третьим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Ic-1)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, группы -COOH,

(C₁-C₃)фторалкильной группы, группы -NO₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

n равно 1 или 2, и предпочтительно 1,

R' представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, и, в частности, представляет собой атом водорода, и

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Далее настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ic-1), как определено выше, как таковому,

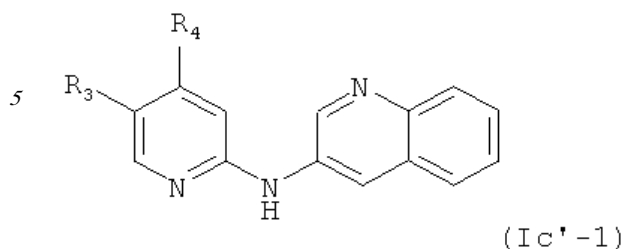
где:

R, R', R'' и n являются такими, как определено выше, и

где R и R' одновременно не представляют собой атом водорода,

или к одной из его фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, в соответствии с данным конкретным воплощением настоящее изобретение более конкретно сфокусировано на соединениях формулы (Ic'-1):



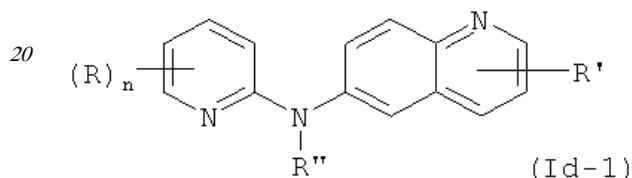
10 где:

по меньшей мере один из R₃ и R₄ представляет собой атом водорода, а другой представляет собой (C₁-C₃)алкильную группу,

или на одной из его фармацевтически приемлемых солей, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования

15 или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с четвертым конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Id-1):



25 R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃) алкильной группы, группы -CN, группы -COOH, (C₁-C₃) фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси и группы -NO₂,

n равно 1 или 2, и предпочтительно 1,

R' представляет собой атом водорода или (C₁-C₃) алкильную группу, и, в частности, представляет собой атом водорода, и

30 R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

35 для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Соединение формулы (Id-1), как таковое, и, как определено выше, также составляет часть настоящего изобретения, при условии что, когда R' представляет собой атом водорода, R отличается от группы -NO₂, либо одна из его фармацевтически приемлемых солей.

40 Соединения формул (I'), (IIa), (IIb), (IIc), (Ia-1), (Ib-1), (Ic-1) и (Id-1) могут содержать один или более чем один асимметрический атом углерода. Следовательно, они могут существовать в форме энантиомеров или диастереоизомеров. Эти энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, включая рацемические смеси, включены в объем настоящего изобретения.

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой N, V представляет собой C, Y представляет собой N, X представляет собой C, T представляет собой C, U

формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой C, V представляет собой C, Y представляет собой C, X представляет собой C, T представляет собой N, U представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой N, V представляет собой C, Y представляет собой C, X представляет собой C, T представляет собой N, U представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой N, V представляет собой C, Y представляет собой C, X представляет собой C, T представляет собой C, U представляет собой N и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Соединения по изобретению могут существовать в форме свободных оснований или солей присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами.

Подходящие физиологически приемлемые соли присоединения кислоты соединений формулы (I) включают гидрохлорид, гидробромид, тартрат, fumarat, цитрат, трифторацетат, аскорбат, трифлат, мезилат, тозилат, формиат, ацетат и малат.

Соединения формулы (I) и/или их соли могут образовывать сольваты (например, гидраты), и изобретение включает все такие сольваты. В контексте настоящего изобретения термин:

- "галоген" понимают как означающий хлор, фтор, бром или йод, и, в частности, означающий хлор, фтор или бром,

- "(C₁-C₃)алкил", как используют в данной заявке, соответственно, относится к C₁-C₃ линейному, вторичному или третичному насыщенному углеводороду. Примерами являются, но не ограничены ими, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил,

- "(C₁-C₃)алкокси", как используют в данной заявке, соответственно, относится к группировке O-(C₁-C₃)алкил, где алкил является таким, как определено выше.

Примерами являются, но не ограничены ими, метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси,

- "фторалкильная группа" и "группа фторалкокси" относится соответственно к алкильной группе и к группе алкокси, как определено выше, где указанные группы замещены по меньшей мере одним атомом фтора. Примерами являются перфторалкильные группы, такие как трифторметил или перфторпропил, и

- "пациент" может распространяться на людей или млекопитающих, таких как кошки или собаки.

В соответствии с одним воплощением настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением, где T представляет собой C, и Z, V, Y, X, U и W являются такими, как определено выше.

В соответствии с другим воплощением настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических

состояний, связанных с преждевременным старением, где W представляет собой C , и Z, V, Y, X, U и T являются такими, как определено выше.

В соответствии с другим воплощением настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением, где Z представляет собой N, V представляет собой C, U представляет собой C, T представляет собой C и W, Y и X являются такими, как определено выше.

В соответствии с одним предпочтительным аспектом настоящее изобретение
10 относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой
N, V представляет собой C, Y представляет собой N, X представляет собой C, T
представляет собой C, U представляет собой C и W представляет собой C, для
применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения
патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным
15 старением.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой C, V представляет собой C, Y представляет собой N, X представляет собой C, T представляет собой C, U представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой N, V представляет собой C, Y представляет собой C, X представляет собой N, T представляет собой C, U представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

30 В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой N, V представляет собой C, Y представляет собой C, X представляет собой C, T представляет собой C, U представляет собой C и W представляет собой N, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения

35 патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой N, V представляет собой N и находится в пара-положении Z, Y представляет собой N, X представляет собой C, T представляет собой C, U представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к соединению
45 формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой C, V представляет собой
C, Y представляет собой C, X представляет собой N, T представляет собой C, U
представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для
предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических

состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой C, V представляет собой C, Y представляет собой N, X представляет собой N, T представляет собой C, U представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

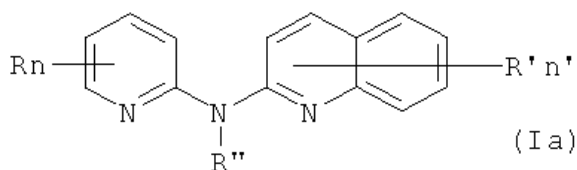
В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой N, V представляет собой N и находится в мета-положении к Z и находится в орто-положении к связи, связанной с NR'', Y представляет собой N, X представляет собой C, T представляет собой C, U представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой N, V представляет собой C, Y представляет собой N, X представляет собой N, T представляет собой C, U представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой N, V представляет собой N и находится в мета-положении к Z и находится в орто-положении к связи, связанной с NR'', Y представляет собой N, X представляет собой N, T представляет собой C, U представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим предпочтительным аспектом настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, где Z представляет собой N, V представляет собой C, Y представляет собой C, X представляет собой C, T представляет собой N, U представляет собой C и W представляет собой C, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с конкретным воплощением дополнительным объект настоящего изобретения составляет соединение формулы (Ia)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы

-COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или группу,

выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -NO₂, группы (C₁-C₃)алкокси и

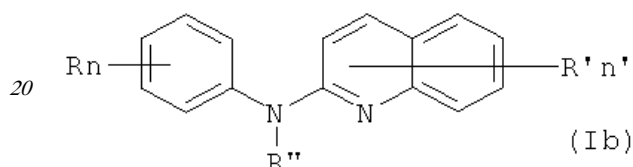
группы -NR₁R₂,

R₁ и R₂ представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Ib)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу,

выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы фенокси и группы (C₁-C₄)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1 или 2,

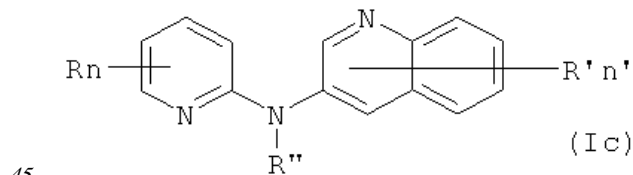
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы и группы (C₁-C₄)алкокси,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Ic)



где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из

(C₁-C₃)алкильной группы, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы -NR₁R₂, группы

-COOR₁, группы -NO₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

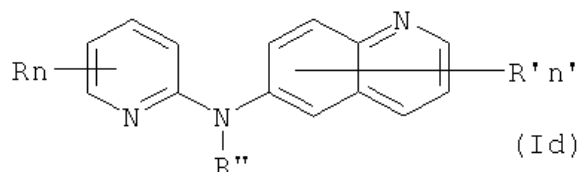
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Id)



где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, (C₁-C₃)фторалкильной группы и группы (C₁-C₃)алкокси,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

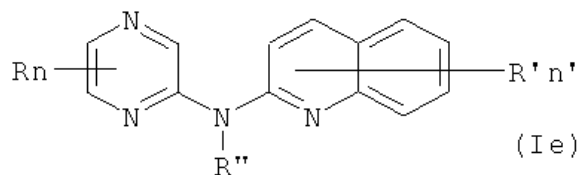
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Ie)



где:

R представляет собой атом водорода, R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно

представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

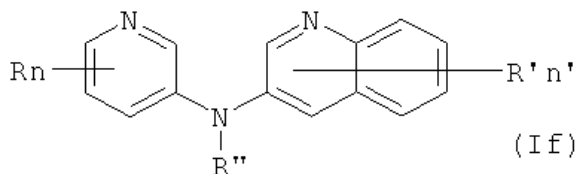
R' представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы и группы (C₁-C₃)алкокси,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения

патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (If)



10 где:

R представляет собой атом водорода,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

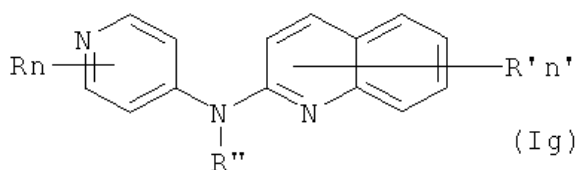
15 n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Ig)



где:

R представляет собой атом водорода, R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

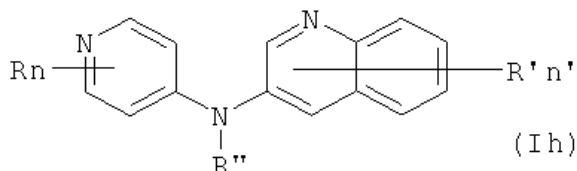
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода или атом галогена,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

35 для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (In)



45 где

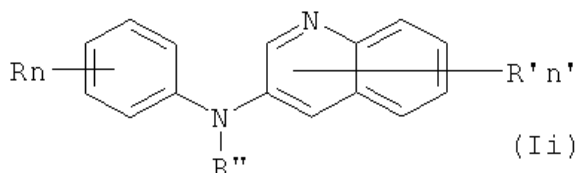
R представляет собой атом водорода,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

п является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,
 п' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,
 R' представляет собой атом водорода,
 или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения
 патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным
 старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением еще одним объектом настоящего
 изобретения является соединение формулы (Ii)



15 где:

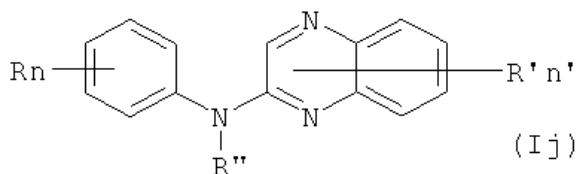
R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из группы
 (C₁-C₃)фторалкокси и группы (C₁-C₃)алкокси,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой
 атом водорода,

20 п является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,
 п' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,
 R' представляет собой атом водорода,
 или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

25 для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения
 патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным
 старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением еще одним объектом настоящего
 изобретения является соединение формулы (Ij)



35 где:

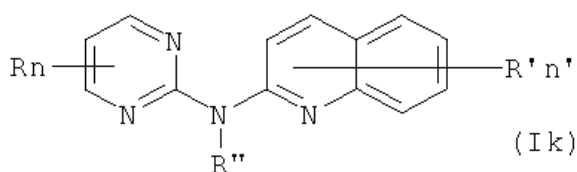
R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную
 из группы (C₁-C₃)фторалкокси и (C₁-C₃)алкильной группы,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно
 представляет собой атом водорода,

40 п является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,
 п' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,
 R' представляет собой атом водорода,
 или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

45 для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения
 патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным
 старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом
 настоящего изобретения является соединение формулы (Ik)



где:

R представляет собой атом водорода,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

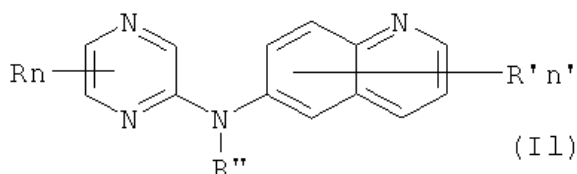
n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или (C₁-C₃)алкильную группу, или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (II)



где:

R представляет собой атом водорода,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

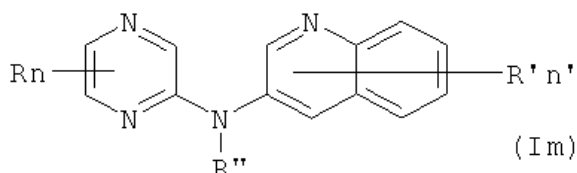
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Im)



где:

R представляет собой атом водорода,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

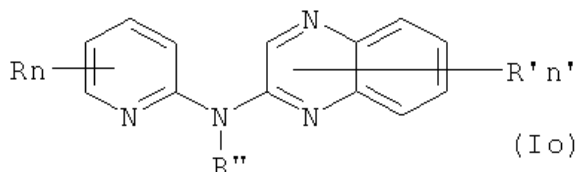
n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,
 для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения
 патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным
 старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительную
 сущность настоящего изобретения составляет соединение формулы (Io)



где:

R независимо представляет собой атом водорода или атом галогена, или группу,
 выбранную из группы -NO₂, группы -CN и (C₁-C₃)алкильной группы, где указанный
 алкил возможно является монозамещенным гидроксильной группой,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой
 атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

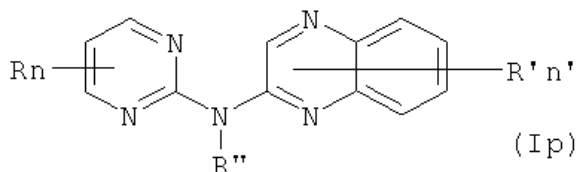
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или (C₁-C₃)фторалкильную
 группу,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения
 патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным
 старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительную сущность
 настоящего изобретения составляет соединение формулы (Ip)



где:

R представляет собой атом водорода,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой
 атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

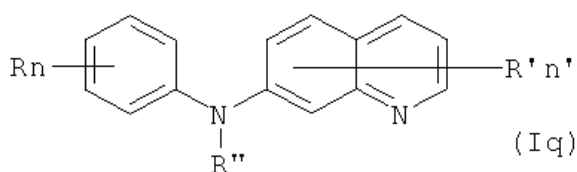
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения
 патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным
 старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом
 настоящего изобретения является соединение формулы (Iq)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, группу (C₁-C₃)алкокси или группу (C₁-C₃)фторалкокси,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

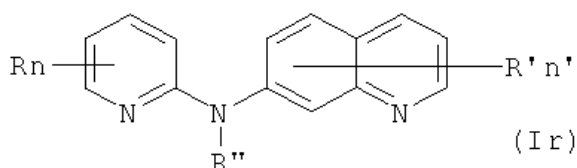
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из группы -NR₁R₂, N-метилпиперазинильной группы, группы (C₁-C₃)алкокси и группы морфолино,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Ir)



где:

R независимо представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

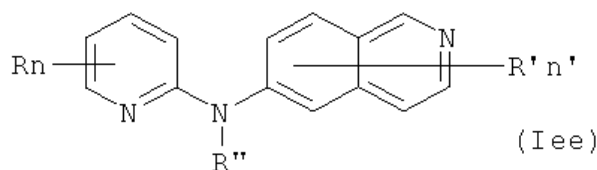
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из группы -NR₁R₂, группы морфолино и группы (C₁-C₃)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, или одна из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим конкретным воплощением дополнительным объектом настоящего изобретения является соединение формулы (Iee)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, (C₁-C₃)алкильную группу или (C₁-C₃)фторалкильную группу,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 2,

R' представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, или одна из его фармацевтически приемлемых солей, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Среди определенных выше семейств соединений формул (Ia)-(Iee) некоторые более конкретно являются предпочтительными для их применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением. Эти предпочтительные соединения, в частности, принадлежат к формулам (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ii), (Ij), (Ik), (Io), (Ip) и (Ir), как определено выше, или к одной из их фармацевтически приемлемых солей.

Соответственно, настоящее изобретение далее относится к соединению, выбранному из соединений формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ii), (Ij), (Ik), (Io), (Ip), (Ir) и их фармацевтически приемлемых солей для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Кроме того, среди таких соединений, особенно предпочтительных для их применения, как описано выше, некоторые из них, то есть соединения формул (Ia), (Ib), (Ic), (Ie), (Ii), (Ij), (Ik) и (Io), более конкретно являются предпочтительными для их применения, как описано ниже.

Таким образом, в соответствии с более конкретным воплощением настоящее изобретение, в частности, сфокусировано на соединении формулы (Ia), где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы -NO₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R₁ представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

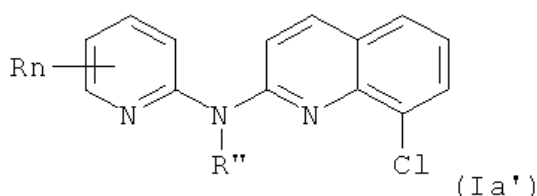
R'' является таким, как определено выше, и более предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и более предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше, и более предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или (C₁-C₃)алкильную группу, или на одной из его фармацевтически приемлемых солей, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Кроме того, в соответствии с этим более конкретным воплощением настоящее изобретение более предпочтительно сфокусировано на соединениях формулы (Ia'),



где:

R независимо представляет собой атом водорода, группу $-\text{COOR}_1$ или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкильную группу,

R₁ является таким, как определено выше,

R'' представляет собой атом водорода,

n равно 1 или 2,

или на одной из их фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим более конкретным воплощением настоящее изобретение конкретно сфокусировано на соединении формулы (Ib), где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкильной группы, группы $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ фторалкокси и группы фенокси,

R₁ представляет собой атом водорода или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкильную группу,

R'' является таким, как определено выше, и более предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и более предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше,

R' представляет собой атом водорода,

или на одной из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим более конкретным воплощением настоящее изобретение конкретно сфокусировано на соединении формулы (Ic), где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкильной группы, группы $-\text{NO}_2$ и группы $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси,

R'' является таким, как определено выше, и более предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и более предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше,

R' представляет собой атом водорода,

или на одной из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим более конкретным воплощением настоящее изобретение конкретно сфокусировано на соединении формулы (Ie), где:

R представляет собой атом водорода,

R'' является таким, как определено выше, и более предпочтительно представляет

собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и более предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше,

R' представляет собой атом водорода или атом галогена,

5 или на одной из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим более конкретным воплощением настоящее изобретение
10 конкретно сфокусировано на соединении формулы (Ii), где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу (C₁-C₃)алкокси,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

15 n' является таким, как определено выше,

R' представляет собой атом водорода,

или на одной из его фармацевтически приемлемых солей,

20 для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим более конкретным воплощением настоящее изобретение
конкретно сфокусировано на соединении формулы (Ij), где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из группы (C₁-C₃)фторалкокси и (C₁-C₃)алкильной группы,

25 R'' является таким, как определено выше, и более предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и более предпочтительно равно 2,

n' является таким, как определено выше,

30 R' представляет собой атом водорода,

или на одной из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим более конкретным воплощением настоящее изобретение
35 конкретно сфокусировано на соединении формулы (Ik), где:

R представляет собой атом водорода,

R'' является таким, как определено выше, и более предпочтительно представляет собой атом водорода,

40 n является таким, как определено выше, и более предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше,

R' представляет собой атом водорода,

или на одной из его фармацевтически приемлемых солей,

45 для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с другим более конкретным воплощением настоящее изобретение
конкретно сфокусировано на соединении формулы (Io), где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы и группы -CN,

R'' является таким, как определено выше, и более предпочтительно представляет собой атом водорода,

n является таким, как определено выше, и более предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено выше,

R' представляет собой атом водорода,

или на одной из его фармацевтически приемлемых солей,

для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В конкретном воплощении настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib), (Ie) или (Ij), как определено выше, или к одной из его фармацевтически приемлемых солей, для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

В соответствии с предпочтительным воплощением настоящего изобретения соединение для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением, выбрано из следующих:

- (1) (8-Хлорхинолин-2-ил)-пиридин-2-иламин
- (2) 2-(Хинолин-2-иламино)-изоникотиновая кислота
- (3) (4-Метилпиридин-2-ил)-хинолин-2-иламин
- (4) Пиридин-2-илхинолин-2-иламин
- (5) 2-(8-Хлорхинолин-2-иламино)-изоникотиновая кислота
- (6) (8-Хлорхинолин-2-ил)-(4-метилпиридин-2-ил)-амин
- (7) 6-(Хинолин-2-иламино)-никотинитрил
- (8) Хинолин-2-ил-(4-трифторметоксифенил)-амин
- (9) Пиридин-2-илхинолин-3-иламин
- (10) (3-Метоксипиридин-2-ил)-хинолин-3-иламин
- (11) Хинолин-3-ил-(5-трифторметилпиридин-2-ил)-амин
- (12) (5-Нитропиридин-2-ил)-хинолин-3-иламин,
- (13) (5-Метилпиридин-2-ил)-хинолин-3-иламин
- (14) 2-(Хинолин-3-иламино)-изоникотиновая кислота
- (15) Хинолин-6-ил-(5-трифторметилпиридин-2-ил)-амин
- (16) (6-Метилпиридин-2-ил)-хинолин-6-иламин
- (17) N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (18) 8-хлор-N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (19) 4-метил-N-(пиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (20) 4-метил-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (21) 3-метил-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (22) 3-метил-N-(пиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (23) 6-((4-метилхинолин-2-ил)амино)никотинитрил
- (24) 6-((3-метилхинолин-2-ил)амино)никотинитрил
- (25) 6-хлор-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (26) 6-хлор-N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (27) 4-метил-N-(5-нитропиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (28) N-(3-нитропиридин-2-ил)хинолин-2-амин

- (29) 8-хлор-N-(3-нитропиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (30) 2-((4-метилхинолин-2-ил)амино)никотинонитрил
 (31) N-(3-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (32) N-(5-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 5 (33) 2-(хинолин-2-иламино)изоникотинонитрил
 (34) N-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (35) 8-хлор-N-(3-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (36) 8-хлор-N-(5-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (37) 8-хлор-N-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 10 (38) N-(3-метоксипиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (39) N-(5-нитропиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (40) 6-((8-хлорхинолин-2-ил)амино)никотинонитрил
 (41) N-(5-фторпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (42) N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 15 (43) 8-хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (44) 2-((8-хлорхинолин-2-ил)амино)никотиновая кислота
 (45) 4-метил-N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (46) 3-метил-N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (47) 5-циано-2-(хинолин-2-иламино)пиридин-1-ия хлорид
 20 (48) 2-((8-хлорхинолин-2-ил)амино)-4-метилпиридин-1-ия хлорид
 (49) 8-хлор-N-(4-этилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (50) 8-хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (51) 8-хлор-N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (52) 6-((8-хлорхинолин-2-ил)амино)-2-метилникотинонитрил
 25 (53) 8-хлор-N-(4-хлорпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (54) 8-метил-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (55) N-(5-бром-4-метилпиридин-2-ил)-8-хлорхинолин-2-амин
 (56) 8-хлор-N-(3-этил-6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (57) 8-фтор-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 30 (58) 8-бром-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (59) метил-6-(хинолин-2-иламино)никотинат
 (60) метил-6-[(8-хлорхинолин-2-ил)амино]пиридин-3-карбоксилат
 (61) метил-6-[(3-метилхинолин-2-ил)амино]пиридин-3-карбоксилат
 (62) метил-2-[(8-хлорхинолин-2-ил)амино]пиридин-3-карбоксилат
 35 (63) 8-метокси-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (64) N-(4-метилпиридин-2-ил)-5-нитрохинолин-2-амин
 (65) 2-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2,8-диамин
 (66) N-(4-метилпиридин-2-ил)-5-аминохинолин-2-амин
 (67) метил-6-[(4-метилхинолин-2-ил)амино]пиридин-3-карбоксилат
 40 (68) 8-хлор-N-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]хинолин-2-амин
 (69) 2-[(8-хлорхинолин-2-ил)амино]пиридин-3-ол
 (70) 8-хлор-N-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]хинолин-2-амин
 (71) 6-хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (72) N-(6-этилпиридин-2-ил)-3-метилхинолин-2-амин
 45 (73) N-(5-фторпиридин-2-ил)-3-метилхинолин-2-амин
 (74) 3-метил-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]хинолин-2-амин
 (75) 4-N-(8-хлорхинолин-2-ил)-1-N,1-N-диметилбензол-1,4-диамин
 (76) N-(4-метоксифенил)хинолин-2-амин

- (77) 8-хлор-N-(4-метоксифенил)хинолин-2-амин
 (78) 4-метил-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (79) N-(4-метоксифенил)-3-метилхинолин-2-амин
 (80) 3-метил-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 5 (81) 1-N,1-N-диметил-4-N-(3-метилхинолин-2-ил)бензол-1,4-диамин
 (82) N-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (83) N-[3-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (84) N-[2-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (85) N-(4-нитрофенил)хинолин-2-амин
 10 (86) N-(3-фторфенил)хинолин-2-амин
 (87) 8-хлор-N-[3-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (88) 8-хлор-N-(3-фторфенил)хинолин-2-амин
 (89) 2-{[4-(трифторметокси)фенил]амино}хинолин-1-ия хлорид
 (90) 8-хлор-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 15 (91) 3-метил-N-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (92) 3-метил-N-[3-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (93) 3-метил-N-[2-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (94) 8-хлор-N-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (95) 3-метил-2-{[4-(трифторметокси)фенил]амино}хинолин-1-ия хлорид
 20 (96) 6-хлор-N-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-амин
 (97) 4-метил-2-{[4-(трифторметокси)фенил]амино}хинолин-1-ия хлорид
 (98) 8-бром-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (99) 8-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (100) 8-метил-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 25 (101) N-(4-бутоксифенил)-8-хлорхинолин-2-амин
 (102) N-(4-феноксифенил)хинолин-2-амин
 (103) 8-метокси-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (104) 8-хлор-N-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (105) N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-3-амин
 30 (106) N-(3-нитропиридин-2-ил)хинолин-3-амин
 (107) N-(5-метилпиридин-2-ил)хинолин-6-амин
 (108) N-(3-метоксипиридин-2-ил)хинолин-6-амин
 (109) 6-хлор-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (110) 8-бром-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 35 (111) 8-метил-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (112) 8-хлор-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (113) N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (114) 4-метил-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (115) 3-метил-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 40 (116) 8-фтор-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (117) 8-метокси-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (118) N-(пиридин-3-ил)хинолин-3-амин
 (119) 8-хлор-N-(пиридин-4-ил)хинолин-2-амин
 (120) N-(пиридин-4-ил)хинолин-2-амин
 45 (121) N-(пиридин-4-ил)хинолин-3-амин
 (122) N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-3-амин
 (123) N-(4-метоксифенил)хинолин-3-амин
 (124) N-[4-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин

- (125) N-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
 (126) N-[3-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
 (127) N-[2-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
 (128) N-(пиримидин-2-ил)хинолин-2-амин
 5 (129) 8-хлор-N-(пиримидин-2-ил)хинолин-2-амин
 (130) 4-метил-N-(пиримидин-2-ил)хинолин-2-амин
 (131) N-(пиразин-2-ил)хинолин-6-амин
 (132) N-(пиразин-2-ил)хинолин-3-амин
 (133) 6-метил-N-(нафталин-2-ил)пиридин-2-амин
 10 (134) N-(нафталин-2-ил)пиридин-2-амин
 (135) N-(пиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (136) N-(4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (137) 6-(хиноксалин-2-иламино)пиридин-3-карбонитрил
 (138) N-(6-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 15 (139) N-(4-метилпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)хиноксалин-2-амин
 (140) N-(3,5-дихлор-4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (141) N-(4-метил-3-нитропиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (142) N-(пиримидин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (143) 4-N,4-N-диметил-7-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-4,7-диамин
 20 (144) 4-(морфолин-4-ил)-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-7-амин
 (145) 4-метокси-N-(пиридин-2-ил)хинолин-7-амин
 (146) 4-метокси-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-7-амин
 (147) 4-N,4-N-диметил-7-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-4,7-диамин
 (148) 5,8-диметил-N-(5-метилпиридин-2-ил)изохинолин-6-амин
 25 (149) 5,8-диметил-N-(5-трифторметилпиридин-2-ил)изохинолин-6-амин
 (150) N-(4-метилпиридин-2-ил)-8-нитрохинолин-2-амин
 (151) 6-хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (152) 6-хлор-N-(5-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (153) 6-хлор-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]хинолин-2-амин
 30 (154) N2-(8-хлорхинолин-2-ил)-4-метилпиридин-2,3-диамин
 (155) N-(4-бутоксифенил)-3-метилхинолин-2-амин
 (156) 4-N-(6-хлорхинолин-2-ил)-1-N,1-N-диметилбензол-1,4-диамин
 (157) 8-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-амин
 (158) N1-(8-хлорхинолин-2-ил)-4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамин
 35 (159) N-(3-аминопиридин-2-ил)хинолин-3-амин
 (160) 6-хлор-N-(4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (161) N-(4-этилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (162) N-(5-бром-4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (163) N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 40 (164) [2-(хиноксалин-2-иламино)пиридин-4-ил]метанол
 (165) N-(4-метил-5-нитропиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (166) N-(4-метоксифенил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-7-амин
 (167) 4-метокси-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-7-амин
 (168) N-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)хинолин-7-амин и их
 45 фармацевтически приемлемых солей.

Среди указанных соединений соединения (2), (3), (4), (5), (7), (8), (9), (10), (13), (15), (16), (17), (18), (25), (26), (28), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (38), (39), (41), (42), (45), (59), (61), (82), (83), (86), (102), (105), (106), (107), (108), (109), (113), (120), (123), (125), (128),

(135), (136), (137), (138), (142), (145), (146) и (147) представляют особый интерес.

Настоящее изобретение, таким образом, распространяется на соединения (2), (3), (4), (5), (7), (8), (9), (10), (13), (15), (16), (17), (18), (25), (26), (28), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (38), (39), (41), (42), (45), (59), (61), (82), (83), (86), (102), (105), (106), (107), (108), (109), 5 25 (113), (120), (123), (125), (128), (135), (136), (137), (138), (142), (145), (146) и (147) или одну из их фармацевтически приемлемых солей для применения в качестве агента для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Некоторые из вышеуказанных соединений являются новыми и составляют часть 10 настоящего изобретения: (2), (5), (7), (8), (10), (13), (15), (16), (18), (25), (26), (28), (31), (32), (33), (34), 30 (35), (36), (38), (39), (41), (42), (59), (61), (82), (83), (86), (102), (105), (106), (107), (108), (109), (113), (125), (128), (135), (136), (137), (138), (142), (145), (146) и (147) или одна из их фармацевтически приемлемых солей, таких как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, фумарат, цитрат, трифторацетат, аскорбат, трифлат, мезилат, тозилат, формиат, 15 ацетат и малат.

Соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) и (Iee) могут содержать один или более чем один асимметрический атом углерода. Они могут, следовательно, существовать в форме энантиомеров или 20 диастереоизомеров. Эти энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, включая рацемические смеси, включены в объем настоящего изобретения.

Среди соединений формулы (I) некоторые из них являются новыми и составляют часть изобретения, а также их фармацевтически приемлемые соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, фумарат, цитрат, трифторацетат, аскорбат, трифлат, мезилат, тозилат, формиат, ацетат и малат.

25 В соответствии с конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ig),

где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы 30 -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

n равно 1 или 2,

n' равно 1 или 2,

35 R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

40 R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, при условии что R и R' не представляют собой одновременно атом водорода, и, когда n и n' равны 1, и R представляет собой атом водорода, R' не представляет собой группу -COOH.

или любую из их фармацевтически приемлемых солей.

45 В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (If),

где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу,

выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

5 n равно 1 или 2,

 n' равно 1 или 2,

 R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

10 R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

 R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, или любую из их фармацевтически приемлемых солей.

 В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ih),

15 где:

 R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂,

20 группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

 n равно 1 или 2,

 n' равно 1 или 2,

 R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

25 R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

 R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, или любую из их фармацевтически приемлемых солей.

30 В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (II),

 где:

 R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂,

35 группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

 n равно 1 или 2,

 n' равно 1 или 2,

40 R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

 R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

45 R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, при условии что R и R' не представляют собой одновременно атом водорода, или любую из их фармацевтически приемлемых солей.

 В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает

соединения формулы (Im),

где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

n равно 1 или 2,

n' равно 1 или 2,

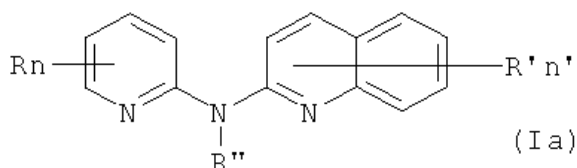
R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, при условии что, когда n и n' равны 1, и R представляет собой атом водорода, R' представляет собой не атом хлора, или любую из их фармацевтически приемлемых солей.

Для упрощения, приведенные ниже соединения и их соответствующие определения называют "новыми соединениями".

В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ia), как таковые,



где:

R'' и n являются такими, как определено в формуле (Ia),

n' равно 1,

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы -NO₂, группы (C₁-C₃)фторалкокси и группы (C₁-C₃)алкокси,

R' представляет собой атом водорода или атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -COOR₁ и группы -CN,

R₁ представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу;

при условии что,

когда R и R' не представляют собой одновременно атом водорода, когда n равно 1, R не представляет собой метильную группу в орто- или пара-положении по отношению к Z, где Z представляет собой N,

когда R' представляет собой атом водорода, R не представляет собой атом брома или атом хлора,

когда R представляет собой атом водорода, R' не представляет собой метильную или этильную группу, группу -COOH, группу COOC₂H₅ или атом брома, где указанный атом брома находится в орто-положении связи, связанной с NR'',

или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

Еще в соответствии с данным конкретным воплощением настоящее изобретение более конкретно сфокусировано на соединениях формулы (Ia), как таковых, где:

R независимо представляет собой атом водорода, группу -NO₂, (C₁-C₃)фторалкильную группу, группу (C₁-C₃)алкокси, группу -CN, (C₁-C₃) алкильную группу, группу -COOR₁ или атом галогена,

R'' является таким, как определено в формуле (Ia),

R₁ является таким, как определено выше,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или (C₁-C₃)алкильную группу,

n' равно 1,

n равно 1 или 2,

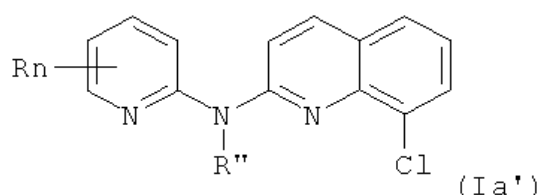
при условии что,

когда n равно 1, R не представляет собой метильную группу в орто- или пара-положении по отношению к Z, где Z представляет собой. N,

R представляет собой не атом брома или не атом хлора, когда R' представляет собой атом водорода,

или на одной из их фармацевтически приемлемых солей.

Еще в соответствии с данным конкретным воплощением настоящее изобретение более конкретно сфокусировано на соединениях формулы (Ia'), как таковых,



где:

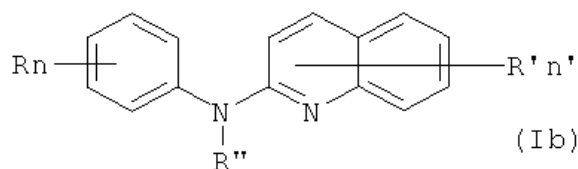
R независимо представляет собой атом водорода, группу -COOR₁, (C₁-C₃)алкильную группу, группу -NO₂, (C₁-C₃)фторалкильную группу, группу -CN, атом галогена или гидроксильную группу,

R₁ является таким, как определено выше,

R'' является таким, как определено в формуле (Ia),

n равно 1 или 2,

или на одной из их фармацевтически приемлемых солей. В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ib), как таковые,

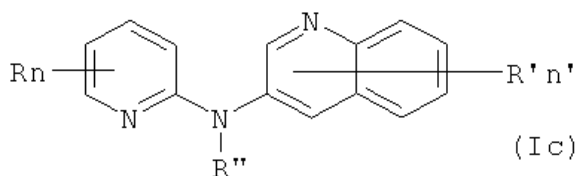


где:

R' и R'' являются такими, как определено в формуле (Ib),

n равно 1, и

R представляет собой атом водорода или группу (C₁-C₃)фторалкокси, или одну из их фармацевтически приемлемых солей. В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ic), как таковые,



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, n равно 1 или 2, и предпочтительно 1,

n' равно 1 или 2,

R'' является таким, как определено в формуле (Ic),

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃) алкильной группы, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

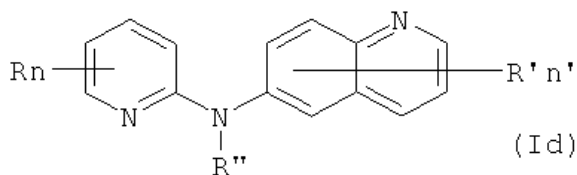
при условии что

R и R' не представляют собой одновременно атом водорода, R представляет собой не атом брома, когда R' представляет собой атом водорода, или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

Еще в соответствии с данным конкретным воплощением настоящее изобретение более конкретно сфокусировано на соединениях формулы (Ic), как таковых, где:

R представляет собой атом водорода, (C₁-C₃)фторалкильную группу, (C₁-C₃)алкильную группу, группу (C₁-C₃)алкокси, группу -NO₂ или группу -COOR₁, n, R'', n' и R₁ являются такими, как определено в формуле (Ic), R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси, и предпочтительно представляет собой атом водорода, или на одной из их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Id), как таковые,



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂ и группы -NR₁R₂,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, n равно 1 или 2, и предпочтительно 1,

n' равно 1 или 2,

R'' является таким, как определено в формуле (I), и предпочтительно представляет собой атом водорода,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

при условии что, когда R' представляет собой атом водорода, R является отличным от группы -NO₂, группы -NH₂ или группы -COOH,

или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

Еще в соответствии с данным конкретным воплощением настоящее изобретение более конкретно сфокусировано на соединениях формулы (Id), как таковых, где:

R представляет собой атом водорода, (C₁-C₃)алкильную группу, группу (C₁-C₃)алкокси или (C₁-C₃)фторалкильную группу,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN, и предпочтительно атома водорода,

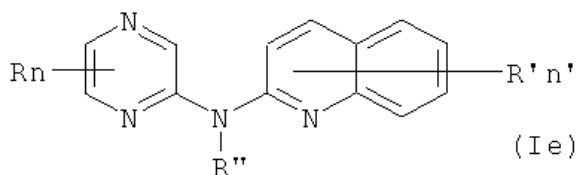
R'' является таким, как определено в формуле (I), и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n равно 1 или 2, и предпочтительно 1,

n' равно 1 или 2,

или на одной из их фармацевтически приемлемых солей.

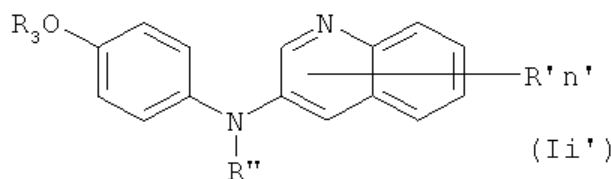
В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ie)



где:

R, R', R'', n и n' являются такими, как определено в формуле (I), при условии что, когда R представляет собой атом водорода, R' не представляет собой атом брома, или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ii'), как таковые,



где:

R₃ представляет собой (C₁-C₃)фторалкильную группу или (C₁-C₃)алкильную группу,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₂)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR_i, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

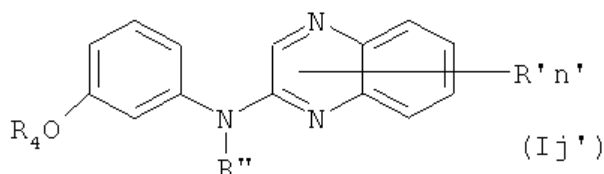
R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

при условии что,

когда R' представляет собой атом водорода, R₃ не представляет собой метильную группу или трифторметильную группу, или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ij'), как таковые,



где:

R₄ представляет собой (C₁-C₃)фторалкильную группу или (C₁-C₃)алкильную группу,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

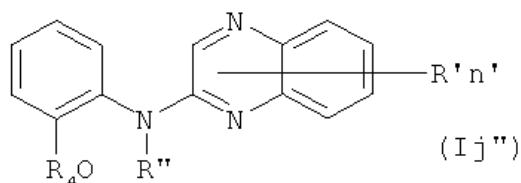
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

при условии что,

когда R' представляет собой атом водорода, R₄ не представляет собой метильную группу,

или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ij''), как таковые,



где:

R₄ представляет собой (C₁-C₃)фторалкильную группу или (C₁-C₃)алкильную группу,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

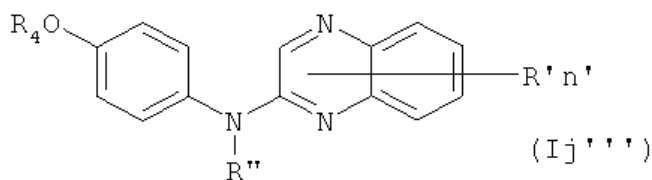
R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ij'''), как таковые,



где:

R_4 представляет собой (C_1-C_3) фторалкильную группу или (C_1-C_3) алкильную группу,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C_1-C_3) алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы $-NO_2$, группы $-NR_1R_2$, группы (C_1-C_3) алкокси и группы $-CN$,

R_1 и R_2 независимо представляют собой атом водорода или (C_1-C_3) алкильную группу,

R'' является таким, как определено выше, и предпочтительно представляет собой атом водорода,

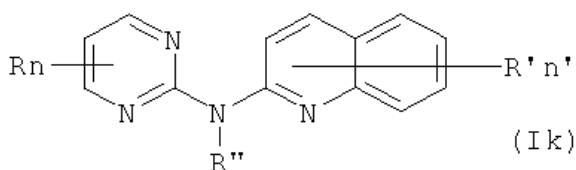
n' является таким, как определено выше, и предпочтительно равно 1,

при условии что,

когда R' представляет собой атом хлора или атом водорода, R_4 не представляет собой этильную группу или метильную группу,

когда R' представляет собой метильную группу или трет-бутильную группу, R_4 не представляет собой метильную группу, или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ik), как таковые,



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C_1-C_3) алкильной группы, группы $-CN$, гидроксильной группы, группы $-COOR_1$, (C_1-C_3) фторалкильной группы, группы (C_1-C_3) фторалкокси, группы $-NO_2$, группы $-NR_1R_2$ и группы (C_1-C_3) алкокси,

R_1 и R_2 независимо представляют собой атом водорода или (C_1-C_3) алкильную группу,

n равно 1 или 2, и предпочтительно равно 1,

n' равно 1 или 2,

R'' является таким, как определено в формуле (Ik),

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C_1-C_3) алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы $-COOR_1$, группы $-NO_2$, группы $-NR_1R_2$, группы (C_1-C_3) алкокси и группы $-CN$,

или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

Еще в соответствии с данным конкретным воплощением настоящее изобретение более конкретно сфокусировано на соединениях формулы (Ik), как таковых, где:

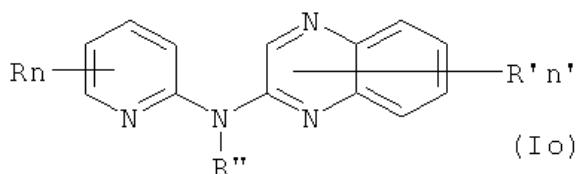
R представляет собой атом водорода,

R'' является таким, как определено в формуле (Ik),

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или (C_1-C_3) алкильную группу,

n равно 1 или 2, и предпочтительно равно 1,
 n' равно 1 или 2,
 или на одной из их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Io), как таковые,



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,
 n равно 1, 2 или 3,
 n' равно 1 или 2,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

при условии что,
 когда R представляет собой атом водорода и n' равно 1, R' не представляет собой гидроксильную группу,
 или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

Еще в соответствии с данным конкретным воплощением настоящее изобретение более конкретно сфокусировано на соединениях формулы (Io), как таковых, где:

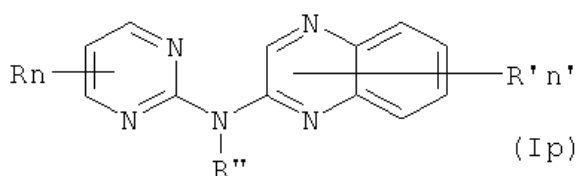
R представляет собой атом водорода, (C₁-C₃)алкильную группу или группу -CN,
 n равно 1, 2 или 3,
 n' равно 1 или 2,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN, и предпочтительно представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

R₁ является таким, как определено в формуле (Io),

R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,
 или на одной из их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ip), как таковые,



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, n равно 1 или 2, и предпочтительно 1, n' равно 1 или 2,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

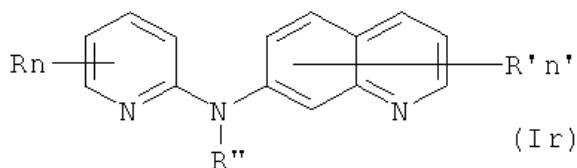
R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

при условии что

R и R' не представляют собой одновременно атом водорода, когда n и n' равны 2, то R и R' не представляют собой одновременно метильную группу,

или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

В соответствии с другим конкретным воплощением настоящее изобретение включает соединения формулы (Ir), как таковые,



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, n равно 1 или 2, и предпочтительно 1, n' равно 1 или 2,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, атома галогена, гидроксильной группы, группы -COOR₁, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -CN,

R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

Еще в соответствии с данным конкретным воплощением настоящее изобретение более конкретно сфокусировано на соединениях формулы (Ir), как таковых, где:

R представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

R' представляет собой группу (C₁-C₃)алкокси или группу -NR₁R₂,

R'' представляет собой атом водорода или (C₁-C₄)алкильную группу,

n и n' равны 1,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

или на одной из их фармацевтически приемлемых солей.

Среди указанных соединений, как таковых, соединения (1), (2), (5)-(8), (10)-(16), (18), (21)-(44), (46)-(75), (77)-(84), (86)-(119), (121), (124)-(130), (132), (135)-(141), (143)-(147), (149)-(168) и их фармацевтически приемлемые соли представляют особый интерес.

5 Настоящее изобретение, таким образом, распространяется на соединения (1), (2), (5)-(8), (10)-(16), (18), (21)-(44), (46)-(75), (77)-(84), (86)-(119), (121), (124)-(130), (132), (135)-(141), (143)-(147), (149)-(168) и их фармацевтически приемлемые соли, как таковые.

10 Более предпочтительно соединения (1), (2), (5)-(7), (10)-(16), (18), (21)-(44), (46)-(74), (105)-(108), (124)-(130), (135)-(141), (145)-(147), (150)-(154), (159), (160)-(165), (168) и их фармацевтически приемлемые соли представляют особый интерес.

Настоящее изобретение, таким образом, более предпочтительно распространяется на соединения (1), (2), (5)-(7), (10)-(16), (18), (21)-(44), (46)-(74), (105)-(108), (124)-(130), (135)-(141), (145)-(147), (150)-(154), (159), (160)-(165), (168) и их фармацевтически приемлемые соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, фумарат, цитрат, трифторацетат, аскорбат, трифлат, мезилат, тозилат, формиат, ацетат и малат.

15 Еще более предпочтительно настоящее изобретение распространяется на соединения (2), (5), (7), (10), (13), (15), (16), (18), (25), (26), (28), (31)-(36), (38), (39), (41), (42), (59), (61), (105)-(108), (125), (128), (135)-(138), (145)-(147) и их фармацевтически приемлемые соли, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, фумарат, цитрат, трифторацетат, аскорбат, трифлат, мезилат, тозилат, формиат, ацетат и малат.

20 Новые соединения по настоящему изобретению, то есть соединения формул (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ik), (If), (Ij'), (Ij''), (Ij'''), (Io), (Ip) и (Ir) и конкретные соединения, которые перечислены выше, полезны не только в качестве агента для ингибирования, предупреждения или лечения преждевременного старения, но их также можно применять в качестве агента для ингибирования, предупреждения или лечения СПИД или рака, и более конкретно колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака легкого, включая немелкоклеточный рак легкого, рака молочной железы, рака мочевого пузыря, рака желчного пузыря, рака печени, рака щитовидной железы, меланомы, рака матки/шейки матки, рака пищевода, рака почки, рака яичника, рака простаты, рака головы и шеи и рака желудка и т.д.

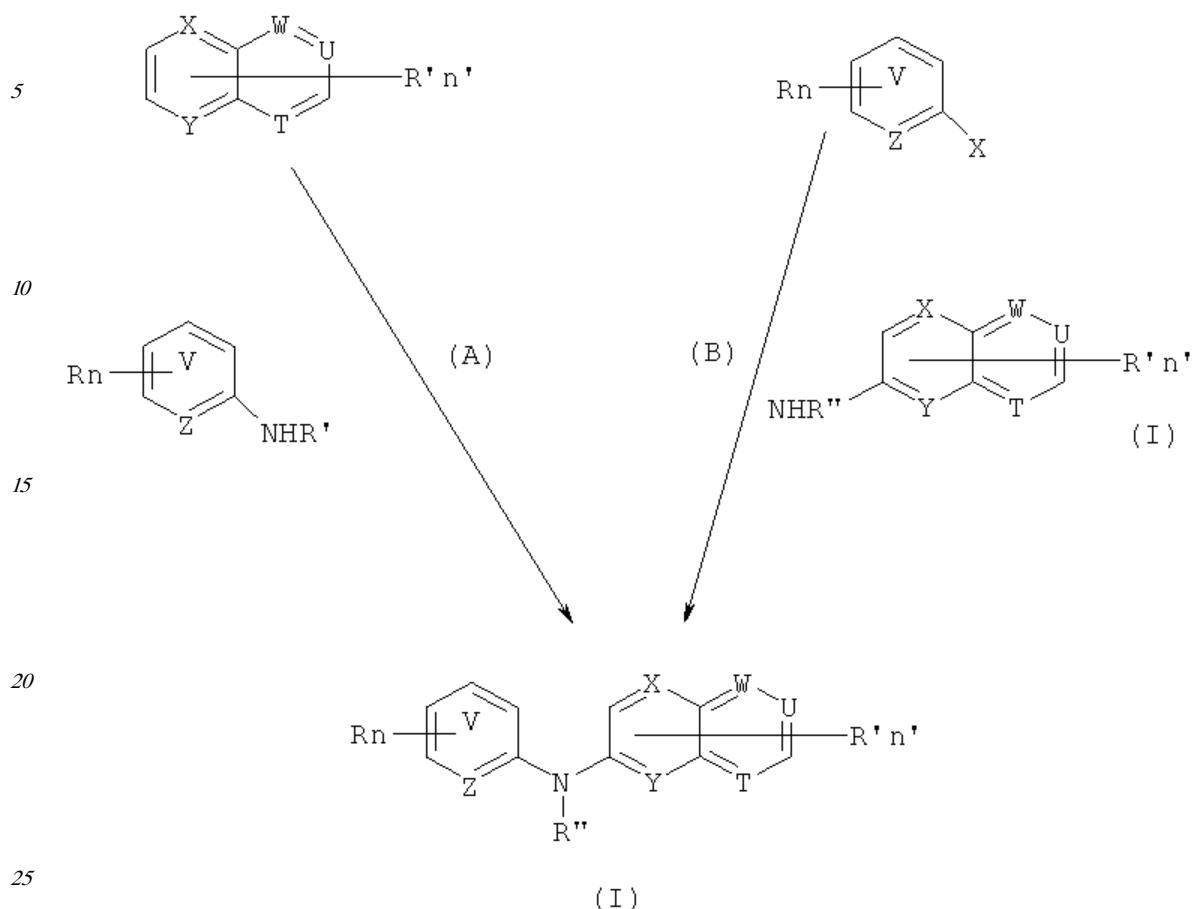
30 Соединения по настоящему изобретению могут быть получены общепринятыми способами органического синтеза, практикуемыми специалистами в данной области техники. Общие последовательности реакций, изображенные ниже, представляют собой общий способ, полезный для получения соединений по настоящему изобретению, и не подразумевается как ограничивающий объем или применимость.

Соединения общей формулы (I) могут быть получены в соответствии с приведенной ниже схемой 1.

40

45

Схема 1



Как видно на указанной схеме, для выделения соединения формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением доступно два пути.

Синтез основан на реакции сочетания, альтернативно начинающейся с галогенобицикла формулы (III), где X, Y, W, T, U, n', R' и R'' являются такими, как определено выше, и X' представляет собой атом хлора или атом брома, или из хлоромоноцикла формулы (V), где Z, V, n и R являются такими, как определено выше, и X' представляет собой атом хлора или атом брома.

В соответствии с путем (A) соединение формулы (III) помещают в протонный растворитель, такой как трет-бутанол. Затем добавляют соединение формулы (IV) в молярном отношении, находящемся в интервале от 1 до 1,5 по отношению к соединению формулы (III), в присутствии неорганического основания, такого как Cs₂CO₃ или K₂CO₃, в молярном отношении, находящемся в интервале от 1 до 2, в присутствии дифосфина, такого как ксантифос (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметоксиксантин) или XPhos (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилдифенил) в количестве в интервале от 2 мол.% до 10 мол.% относительно общего количества соединения формулы (III), и в присутствии катализатора, такого как Pd(OAc)₂ или Pd₂dba₃, в количестве в интервале от 2 мол.% до 10 мол.% относительно общего количества соединения формулы (III). Затем реакционную смесь можно нагревать при температуре в диапазоне от 80 до 120°C, например, при 90°C, и перемешивать в течение времени в интервале от 15 до 25 часов, например, в течение 20 часов в атмосфере инертного газа, например, аргона. Реакционную смесь можно концентрировать при пониженном давлении.

В соответствии с путем (B) соединение формулы (V) помещают в протонный

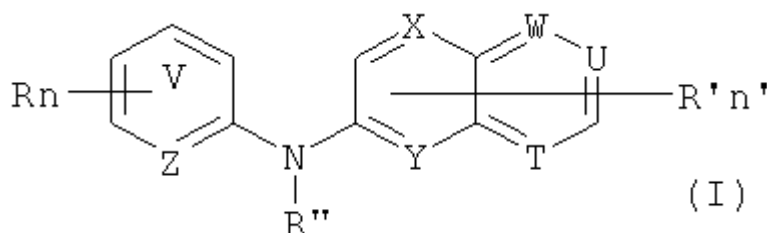
растворитель, такой как трет-бутанол. Затем добавляют соединение формулы (VI) в молярном отношении, находящемся в интервале от 1 до 1,5 по отношению к соединению формулы (V), в присутствии неорганического основания, такого как Cs_2CO_2 или K_1CO_3 , в молярном отношении, находящемся в интервале от 1 до 2, в присутствии дифосфина, такого как ксантафос (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметоксиксантин) или XPhos (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилдифенил) в количестве в интервале от 2 мол.% до 10 мол.% относительно суммарного количества соединения формулы (V), и в присутствии катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ или $\text{Pd}2\text{dba}_3$, в количестве в интервале от 2 мол.% до 10 мол.% относительно суммарного количества соединения формулы (V). Затем реакционную смесь можно нагревать при температуре в диапазоне от 80 до 120°C, например, при 90°C, и перемешивать в течение времени в интервале от 15 до 25 часов, например, в течение 20 часов в атмосфере инертного газа, например, аргона. Реакционную смесь можно концентрировать при пониженном давлении.

Исходные соединения формулы (III), (IV), (V) и (VI) имеются в продаже или могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники.

Химические структуры и спектроскопические данные некоторых соединений формулы (I) по изобретению проиллюстрированы соответственно в приведенной ниже таблице I и таблице II.

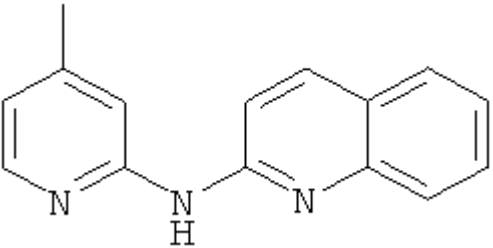
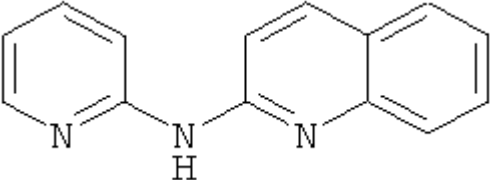
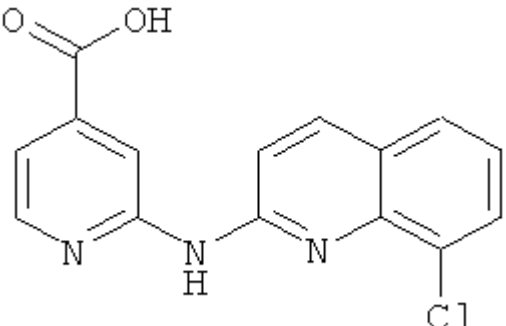
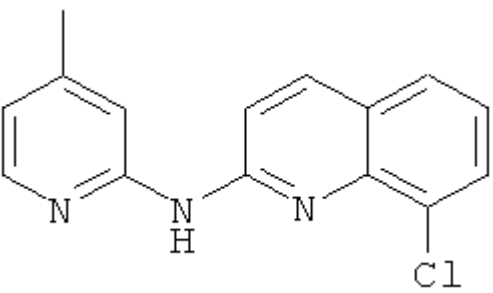
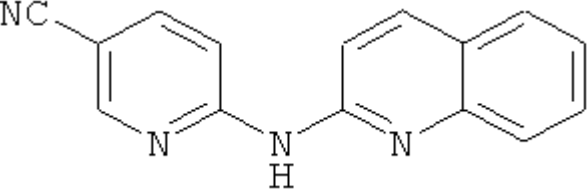
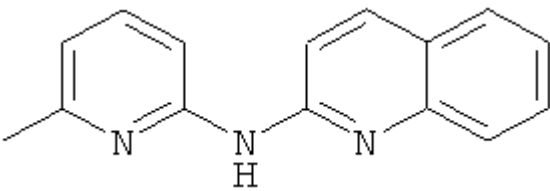
Таблица I

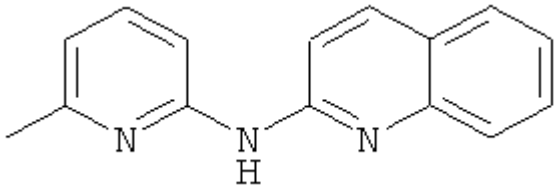
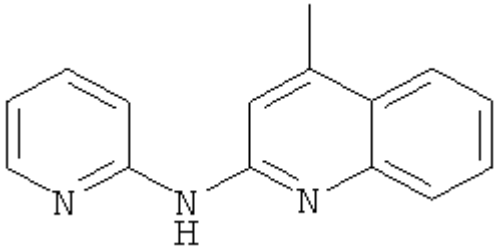
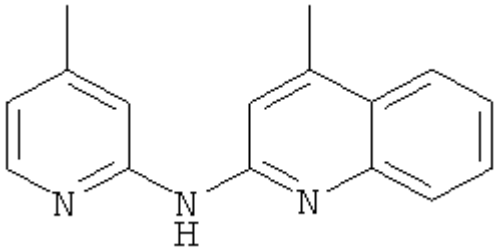
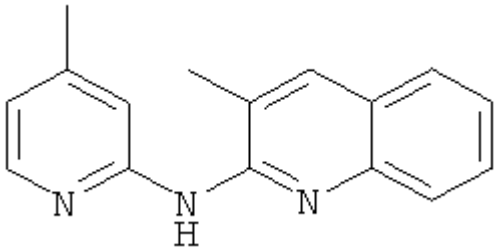
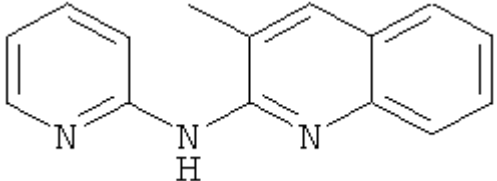
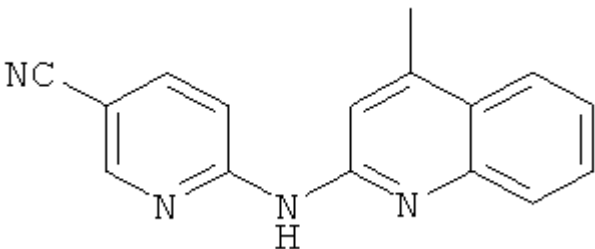
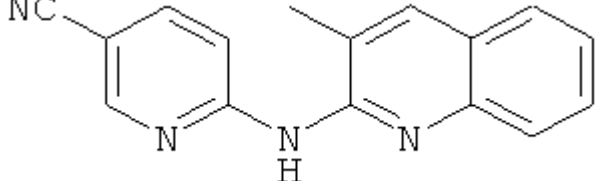
(I)

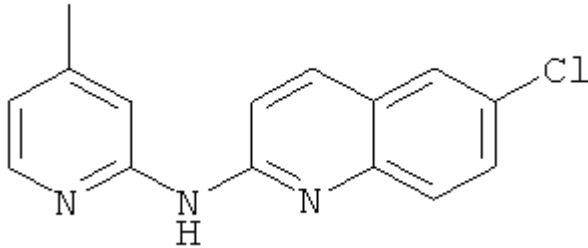
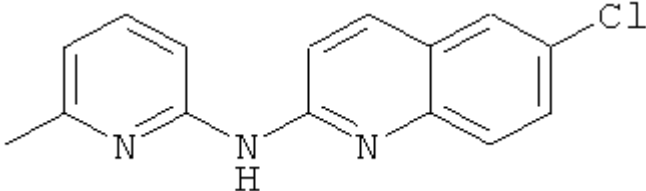
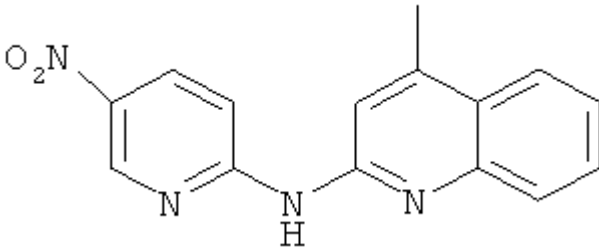
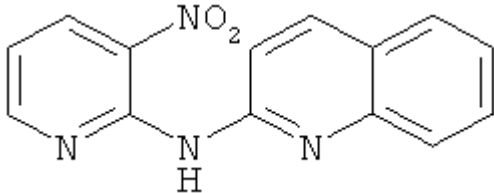
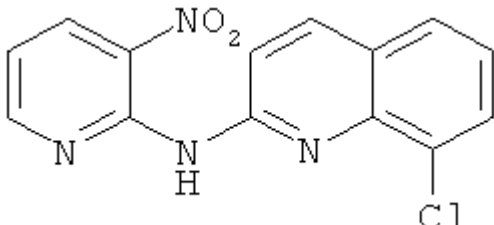
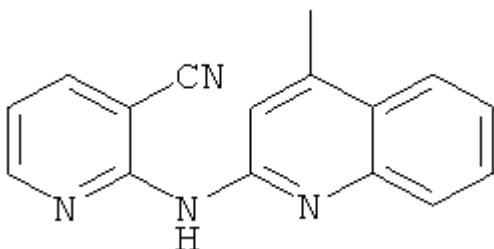
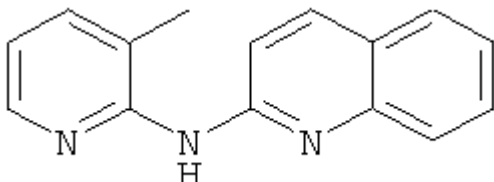


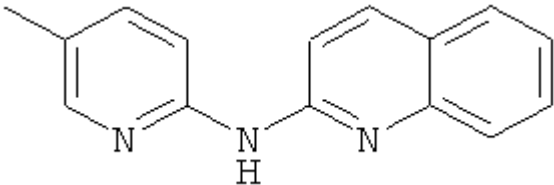
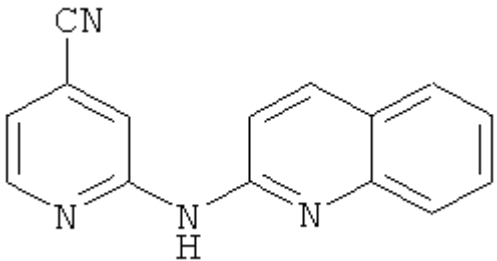
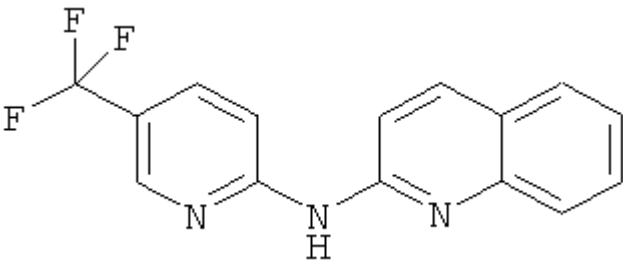
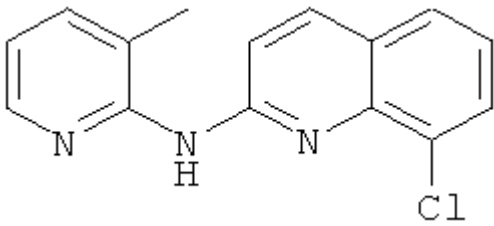
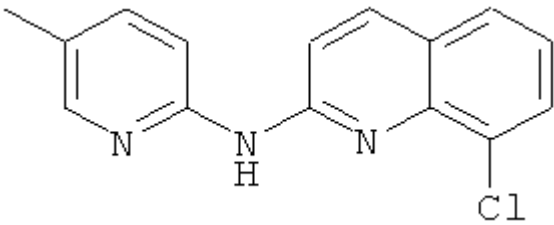
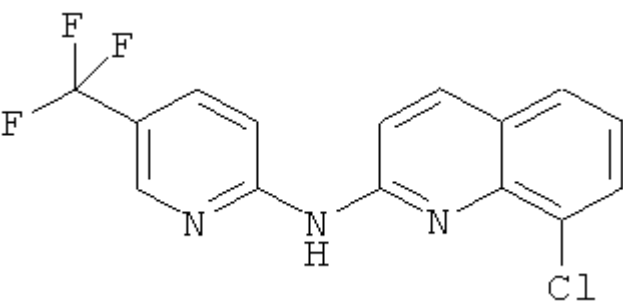
Формула (Ia)

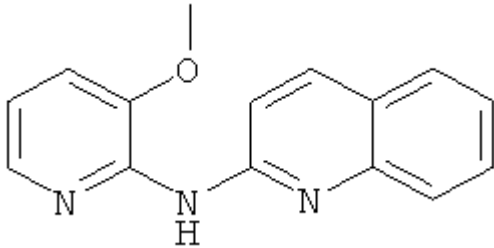
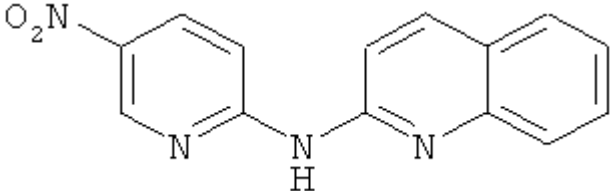
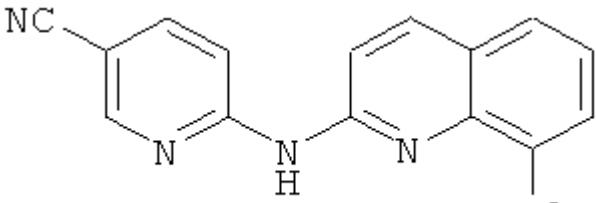
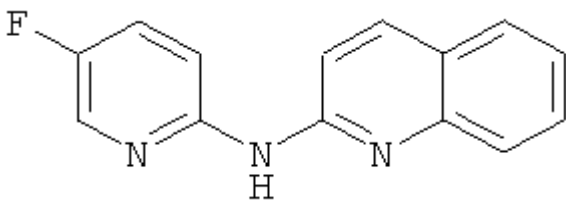
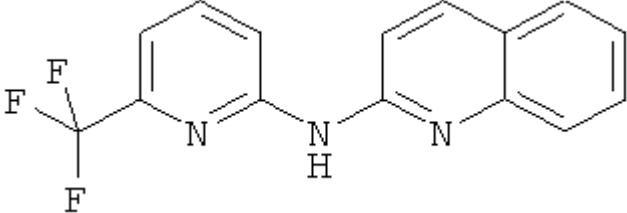
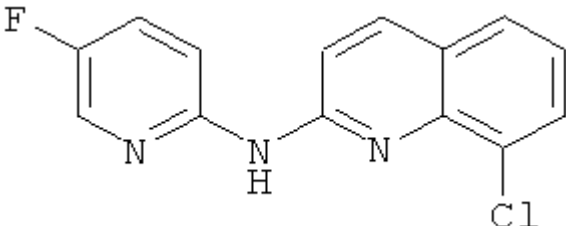
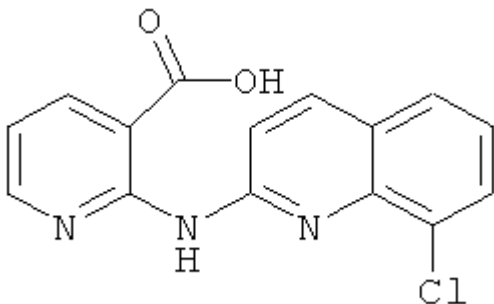
1	
2	

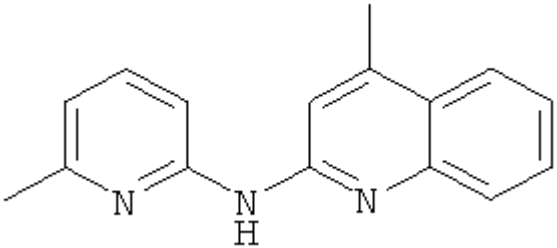
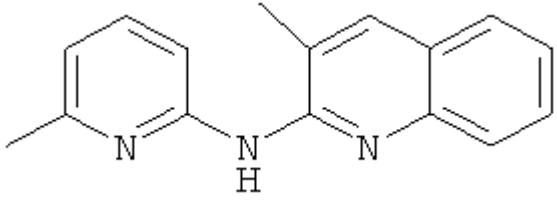
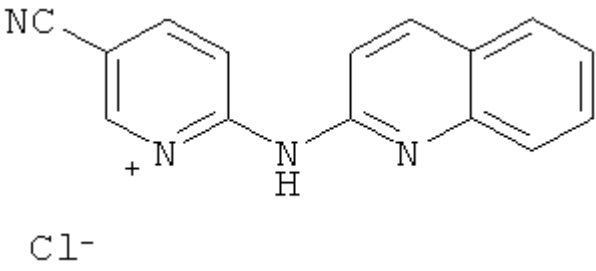
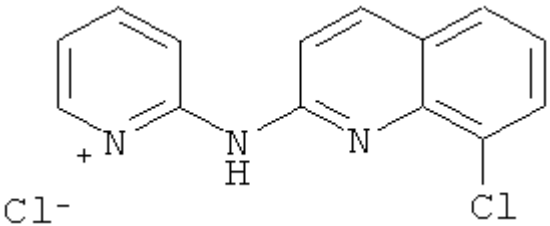
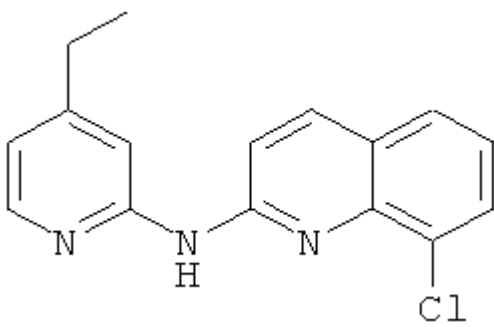
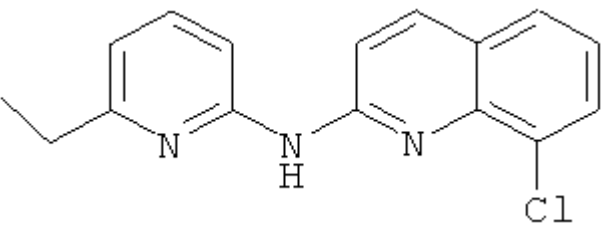
3	
4	
5	
6	
7	
17	

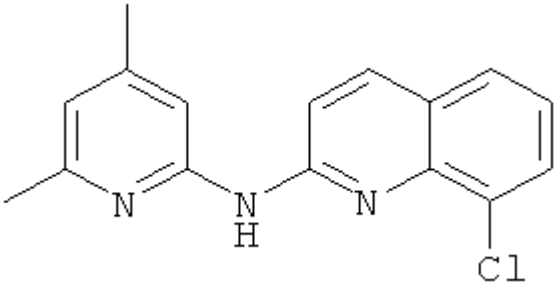
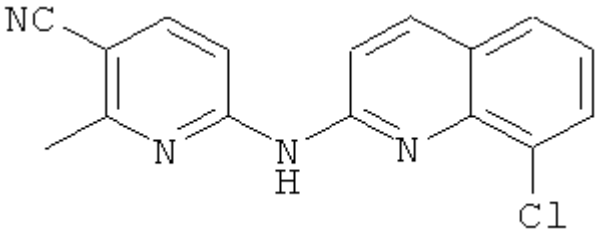
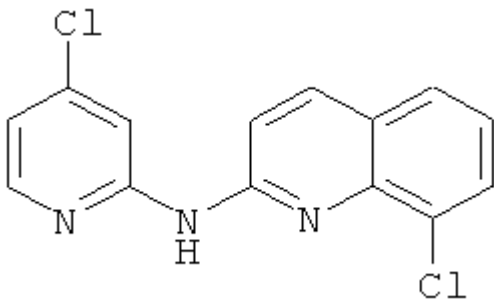
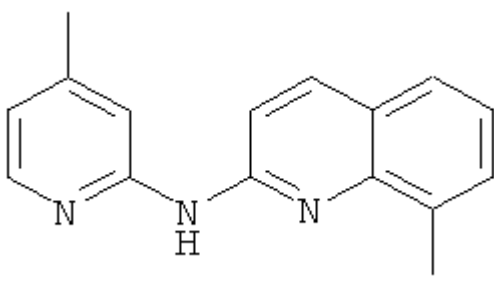
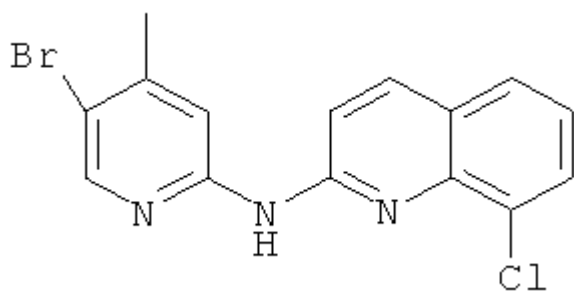
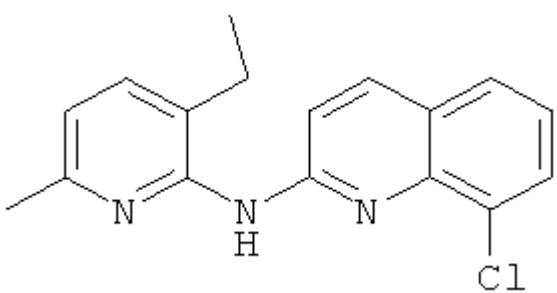
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

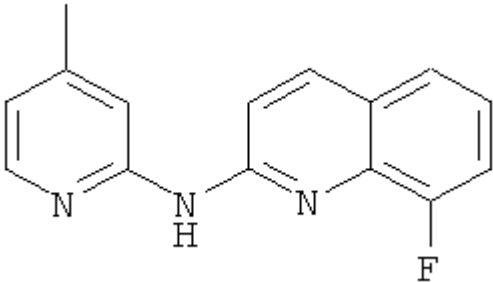
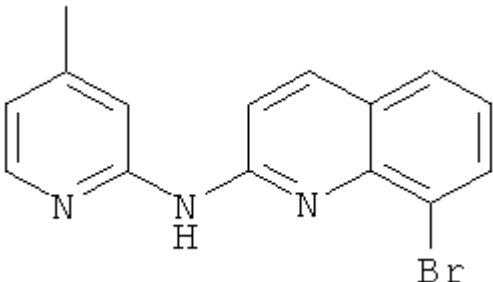
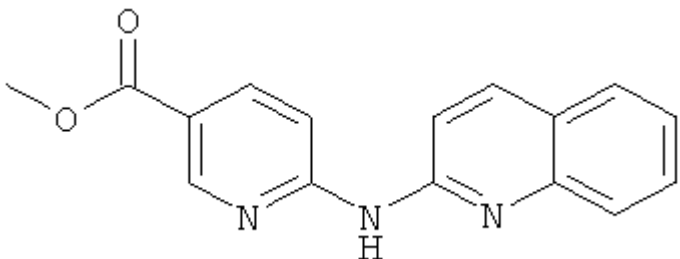
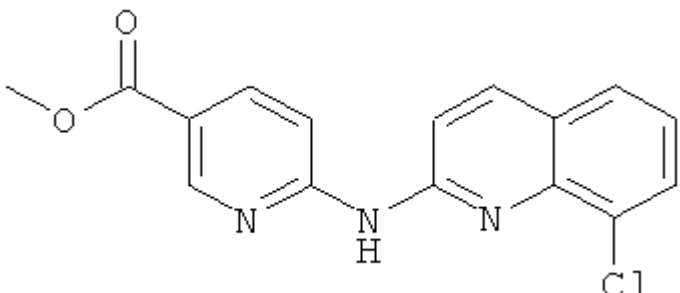
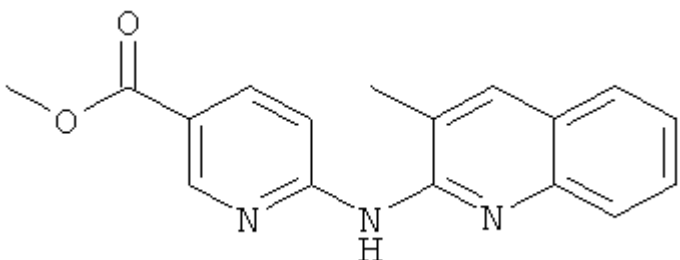
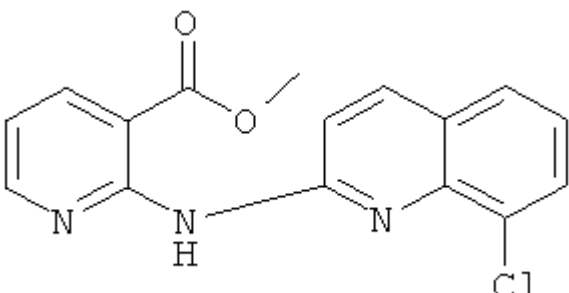
5	25	
10	26	
15	27	
20	28	
25	29	
30	30	
35	31	

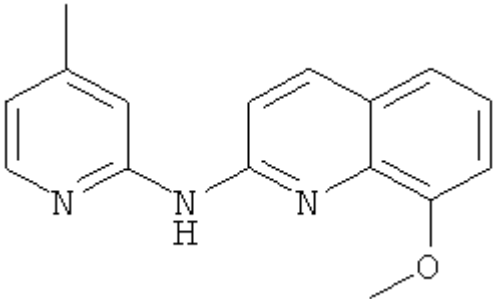
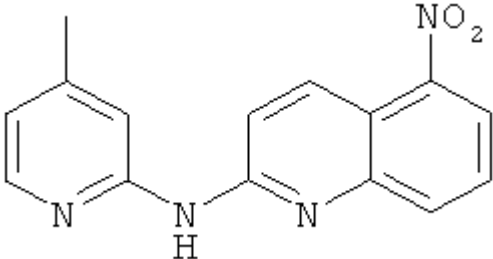
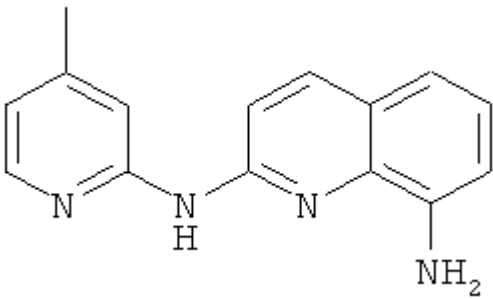
32	
33	
34	
35	
36	
37	

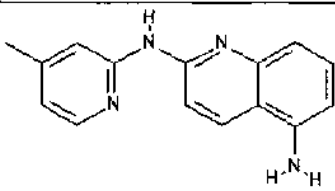
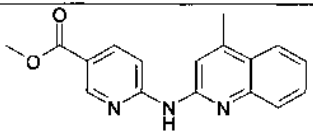
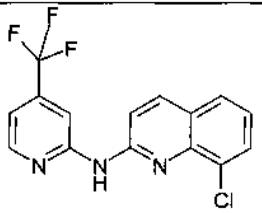
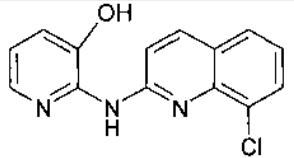
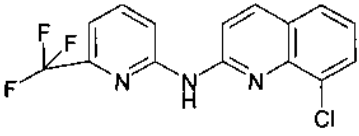
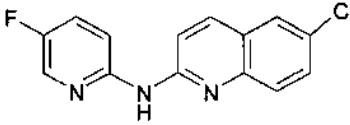
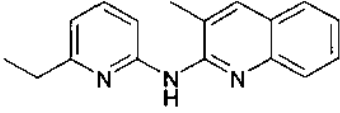
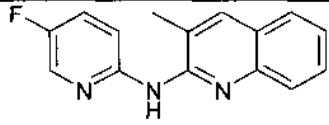
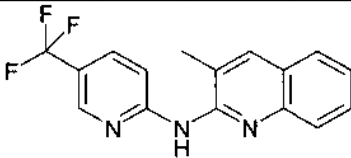
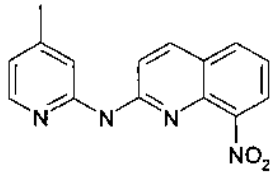
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	

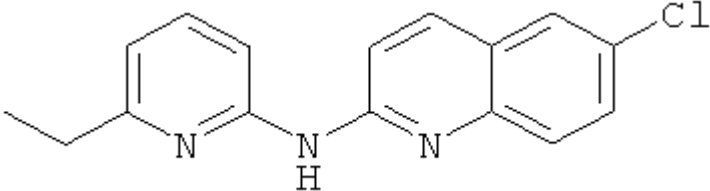
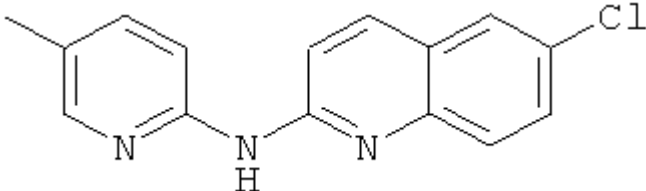
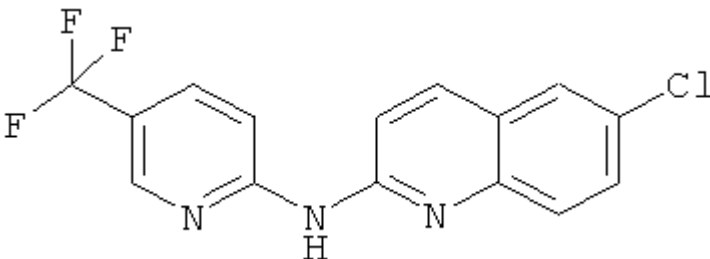
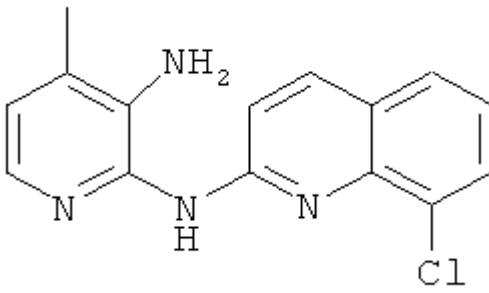
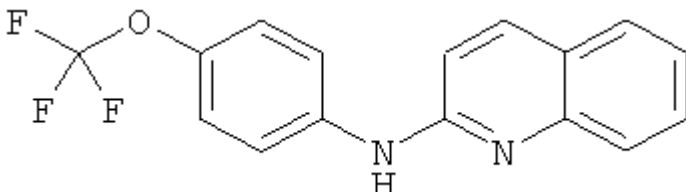
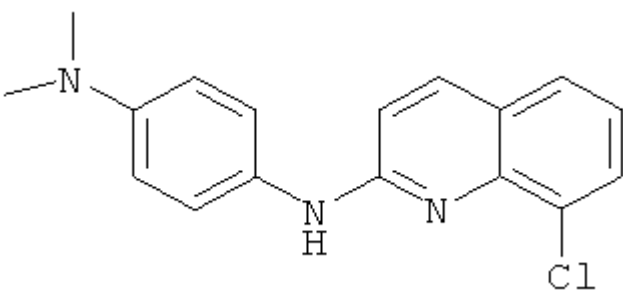
45	
46	
47	 Cl ⁻
48	 Cl ⁻
49	
50	

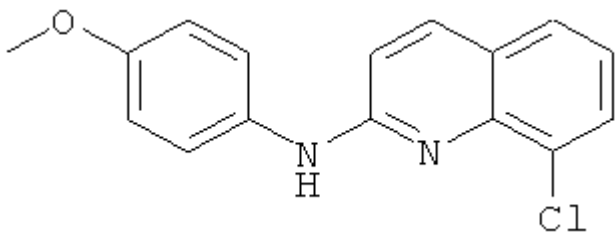
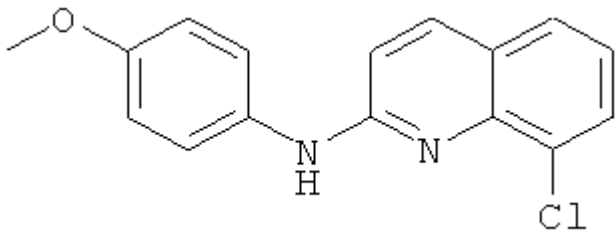
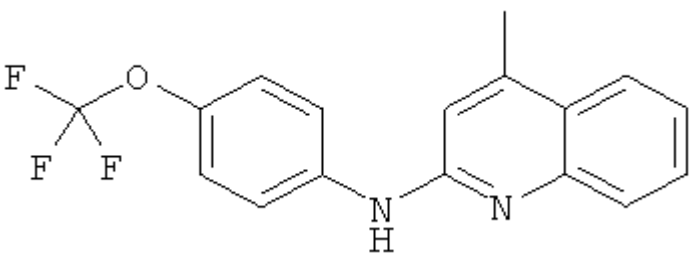
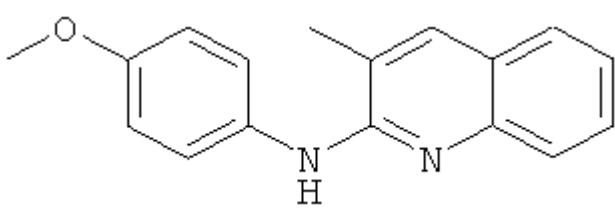
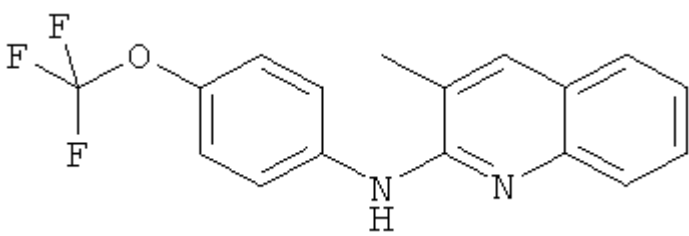
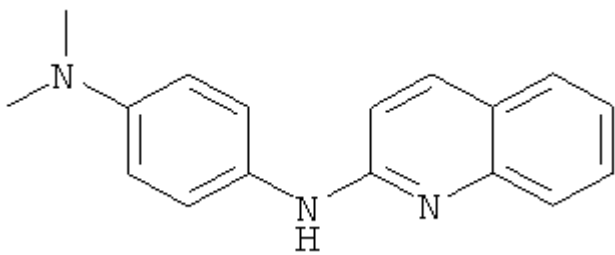
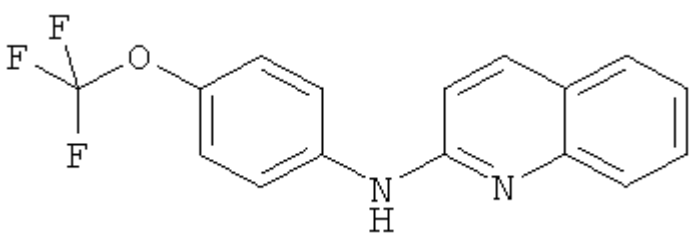
5	51	 <chem>Cc1cc(C)c(Nc2ccc3ccccc3n2)c1Cl</chem>
10	52	 <chem>Cc1cc(C#N)c(Nc2ccc3ccccc3n2)c1Cl</chem>
15	53	 <chem>Clc1cc(Nc2ccc3ccccc3n2)ccn1Cl</chem>
25	54	 <chem>Cc1cc(Nc2ccc3ccccc3n2)ccn1C</chem>
35	55	 <chem>Cc1cc(Br)c(Nc2ccc3ccccc3n2)c1Cl</chem>
45	56	 <chem>CCc1cc(C)c(Nc2ccc3ccccc3n2)c1Cl</chem>

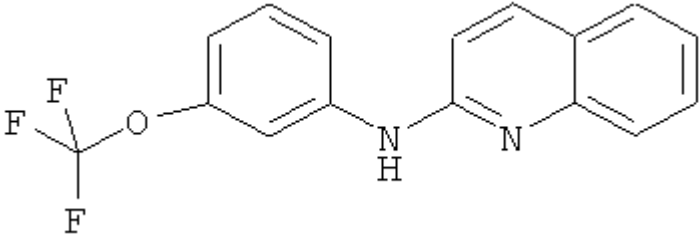
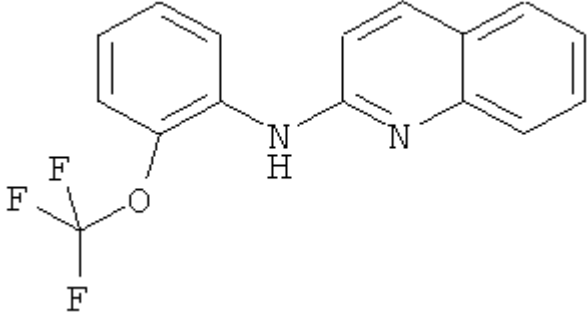
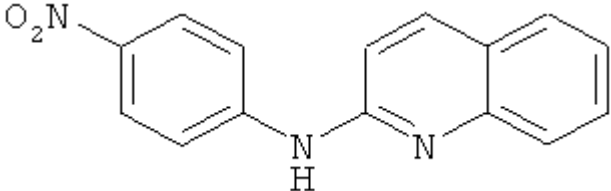
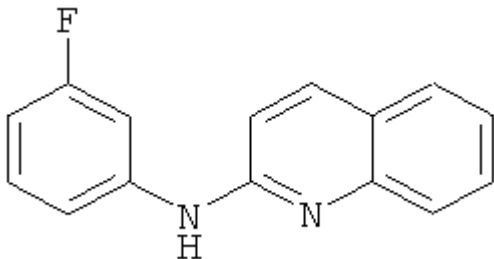
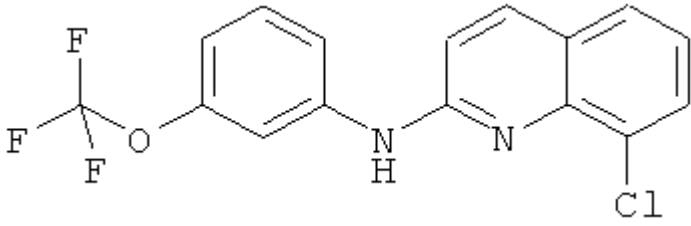
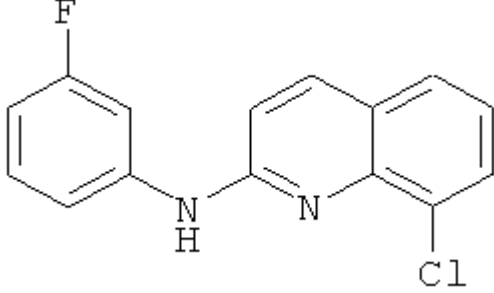
57	
58	
59	
60	
61	
62	

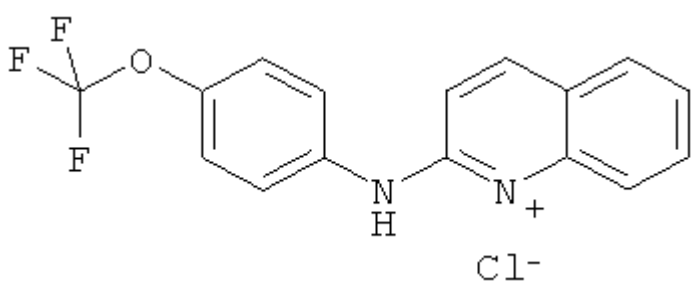
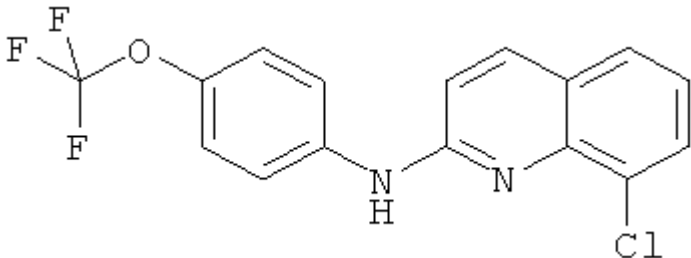
5	63	
10	64	
20	65	

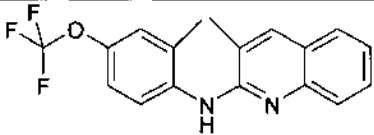
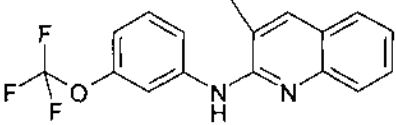
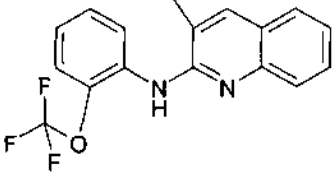
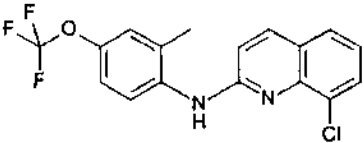
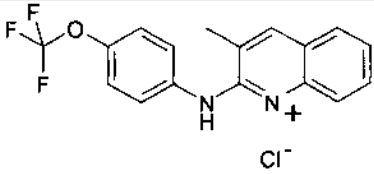
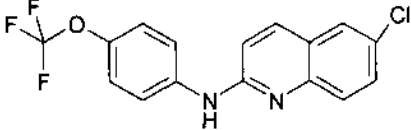
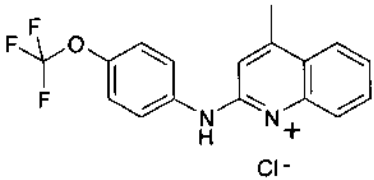
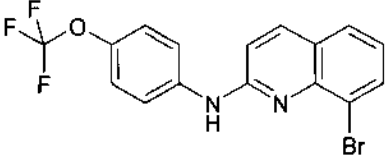
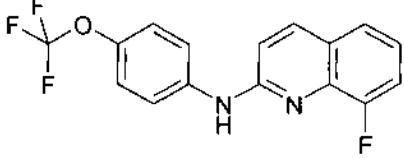
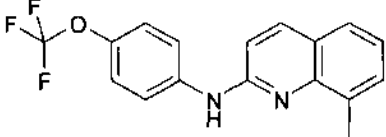
5 66	
10 67	
15 68	
20 69	
25 70	
30 71	
35 72	
40 73	
45 74	
150	

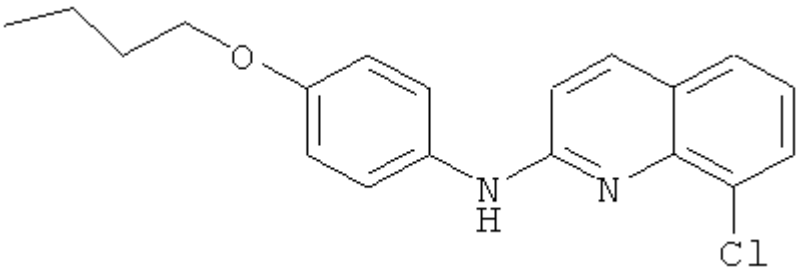
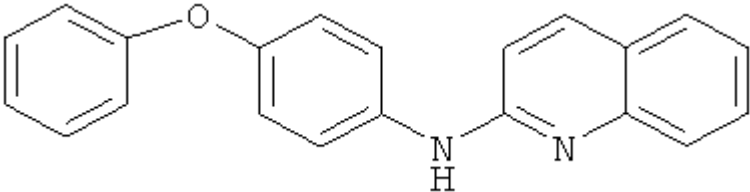
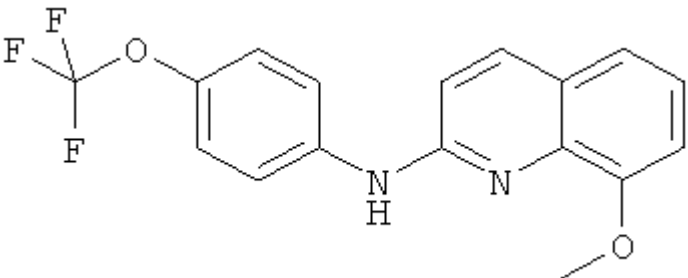
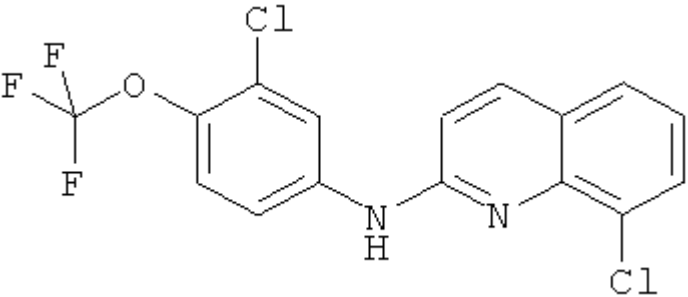
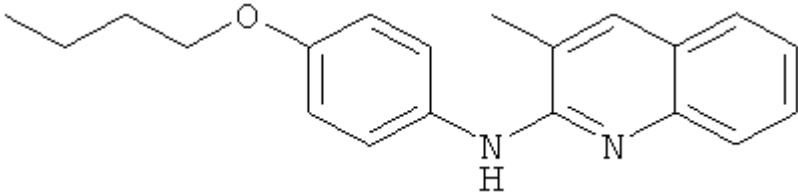
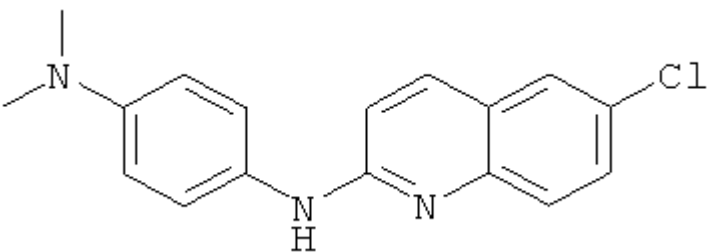
151	
152	
153	
154	
Формула (Ib)	
8	
75	

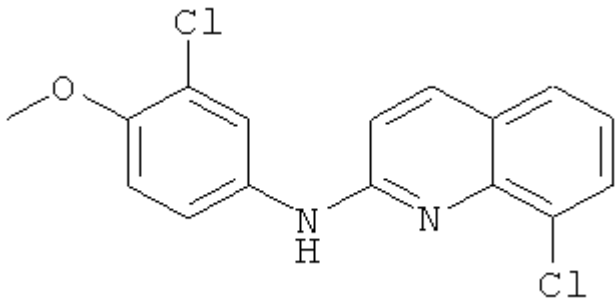
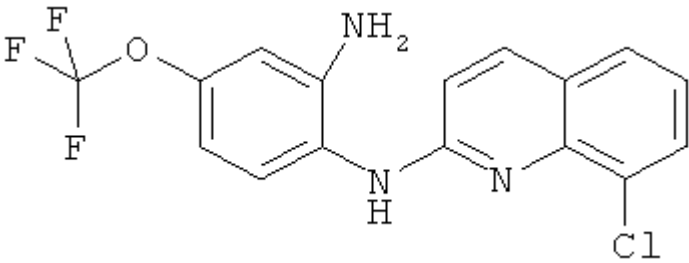
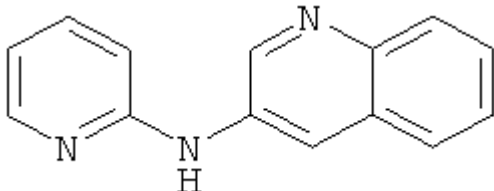
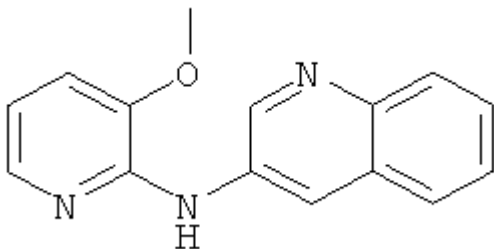
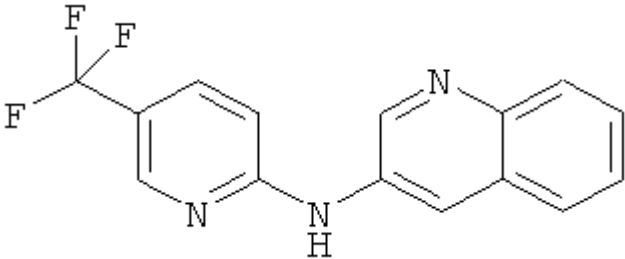
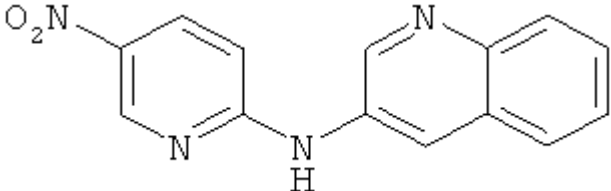
5	76	
10	77	
15	78	
20	79	
25	80	
30	81	
35	82	

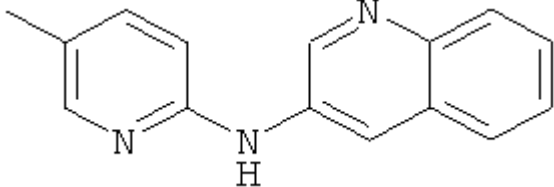
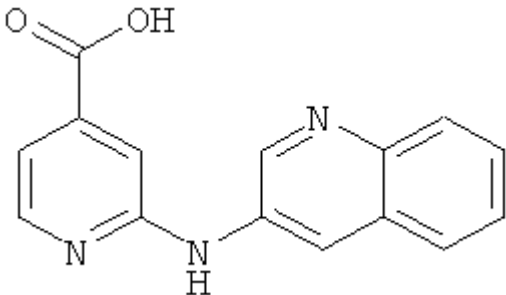
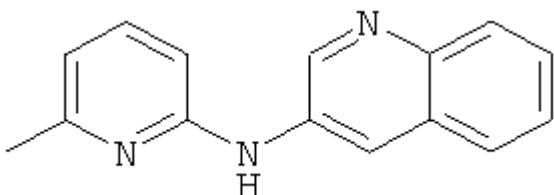
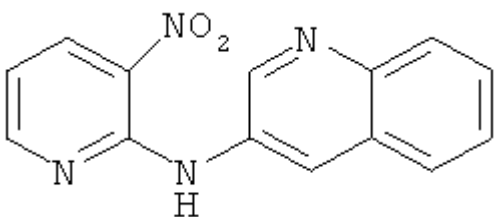
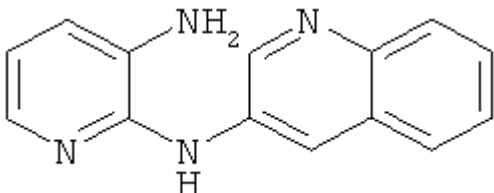
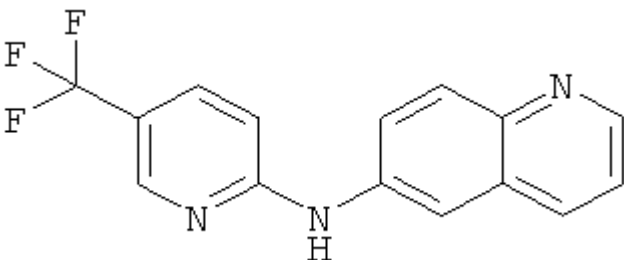
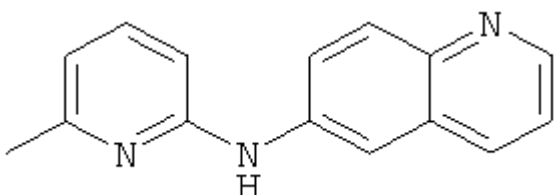
5	83	
10	84	
15	85	
20	86	
25	87	
30	88	

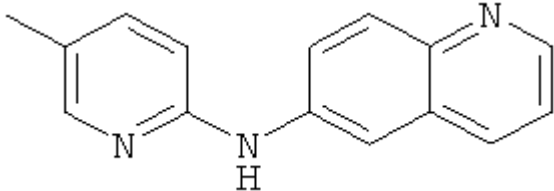
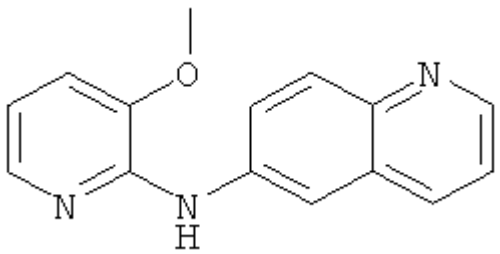
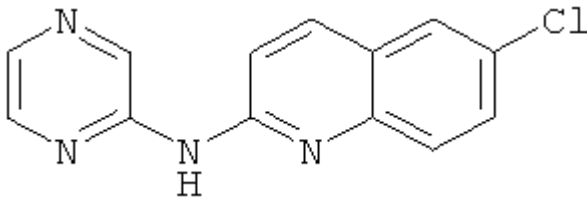
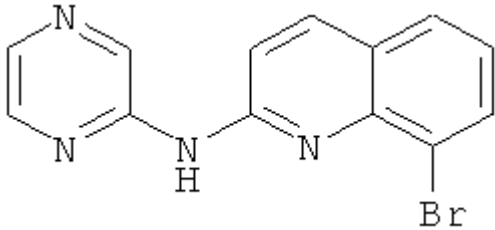
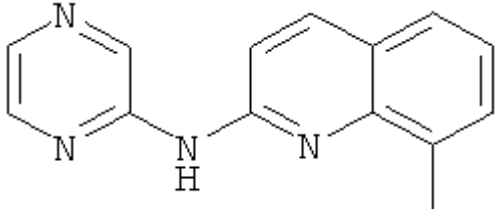
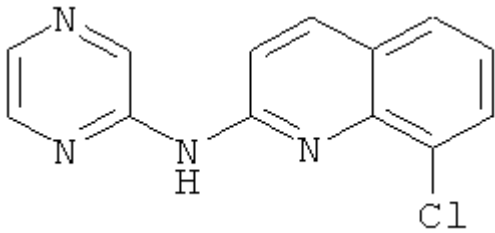
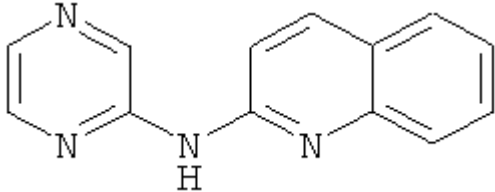
5	89	 <chem>[Cl-]</chem>
10	90	 <chem>[Cl-]</chem>

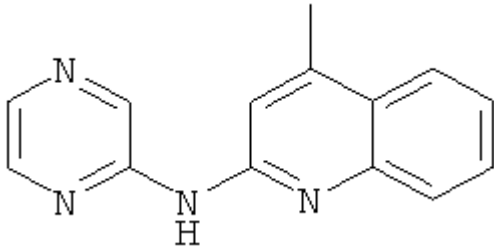
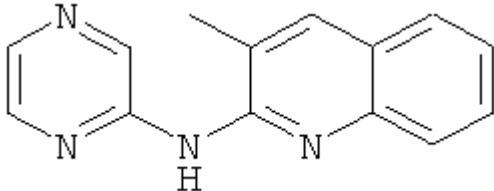
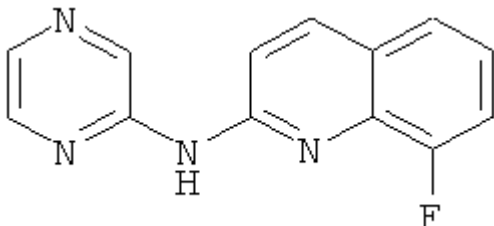
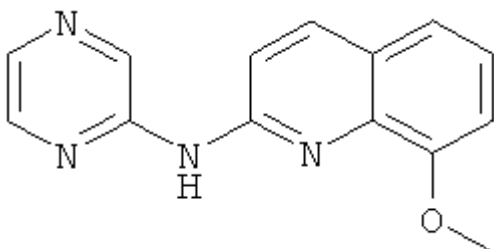
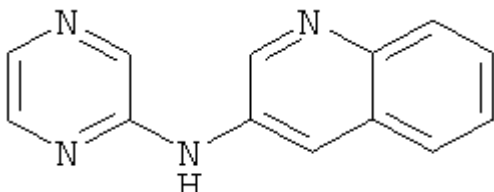
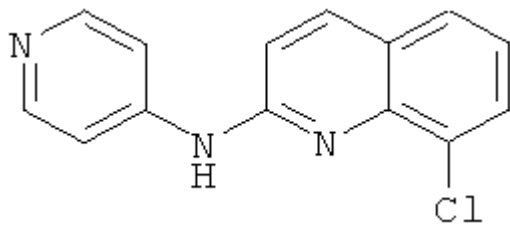
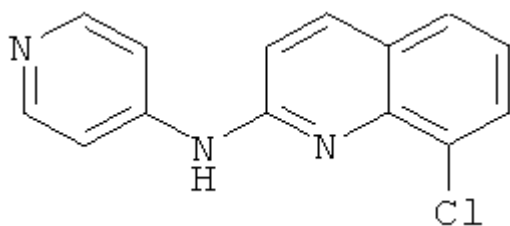
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	

5	101	 <chem>CCCCOc1ccc(Nc2nc3ccccc3cn2)cc1Cl</chem>
10	102	 <chem>c1ccc(Nc2nc3ccccc3cn2)cc1Oc4ccccc4</chem>
15	103	 <chem>COc1ccc(Nc2nc3ccccc3cn2)cc1Oc4c(F)(F)F</chem>
25	104	 <chem>Clc1ccc(Nc2nc3ccccc3cn2)cc1Oc4c(F)(F)F</chem>
35	155	 <chem>CCCCOc1ccc(Nc2nc3ccccc3cn2C)cc1</chem>
40	156	 <chem>CN(C)c1ccc(Nc2nc3ccccc3cn2Cl)cc1</chem>

5	157	
10	158	
Формула (Ic)		
20	9	
25	10	
35	11	
40	12	

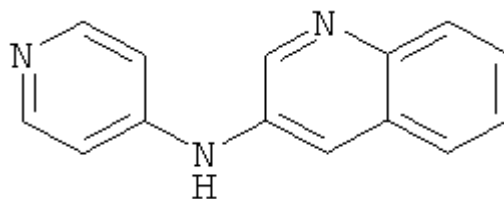
13	
14	
105	
106	
159	
Формула (Id)	
15	
16	

107	
108	
Формула (Ie)	
109	
110	
111	
112	
113	

5	114	
10	115	
15	116	
20	117	
Формула (If)		
30	118	
35	Формула (Ig)	
40	119	
45	120	

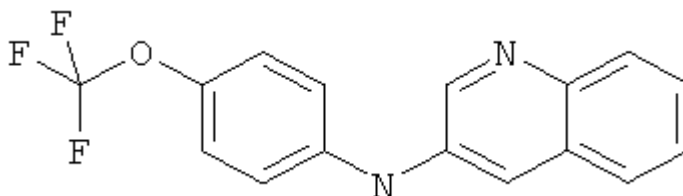
Формула (Ih)

121

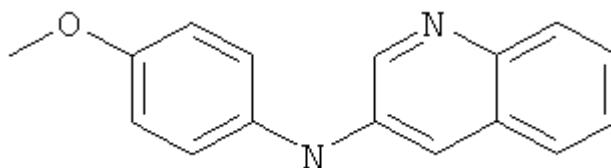


Формула (Ii)

122

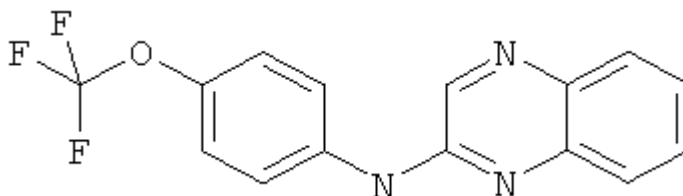


123

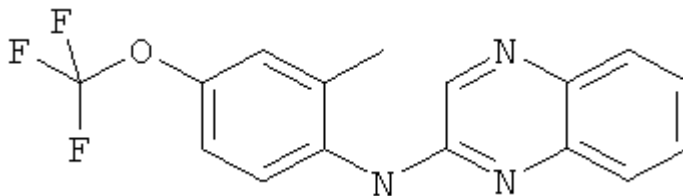


Формула (Ij)

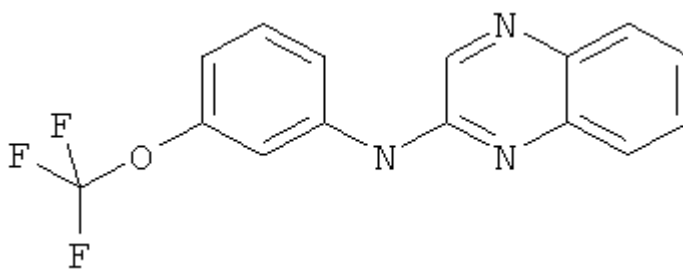
124



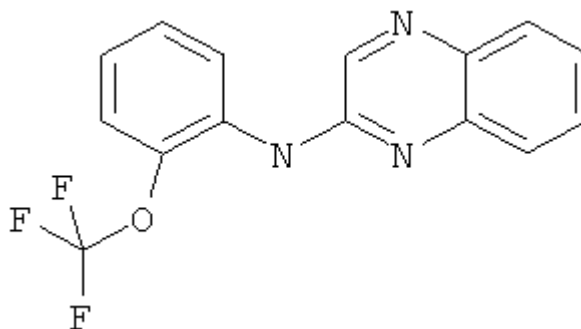
125



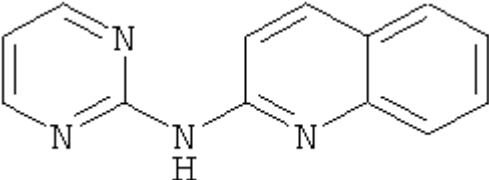
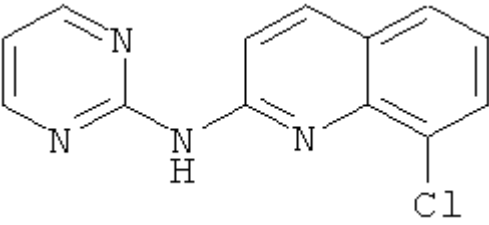
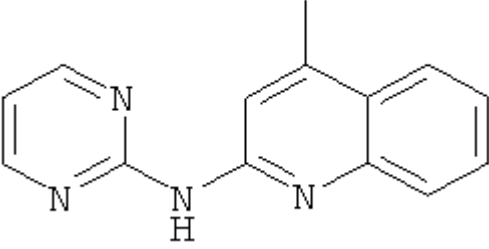
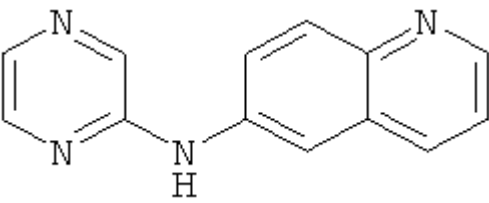
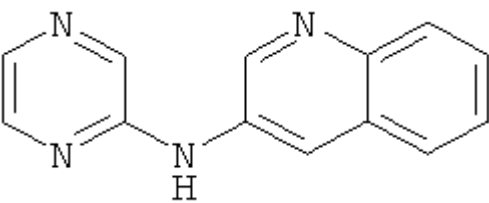
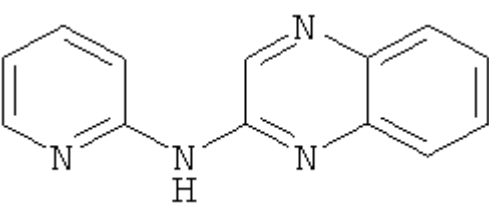
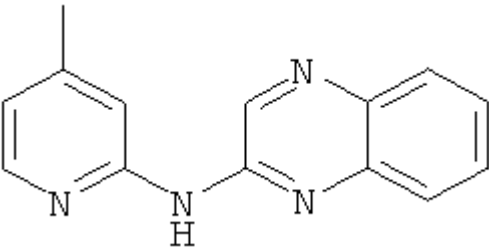
126

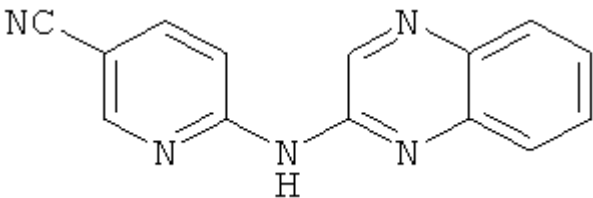
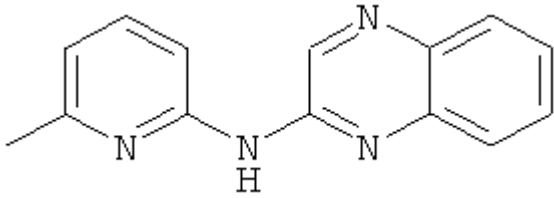
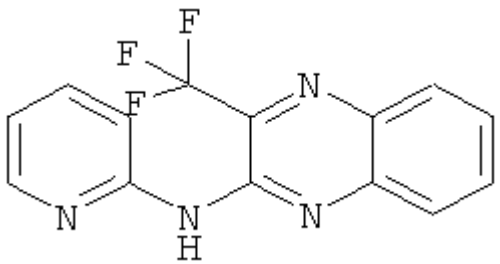
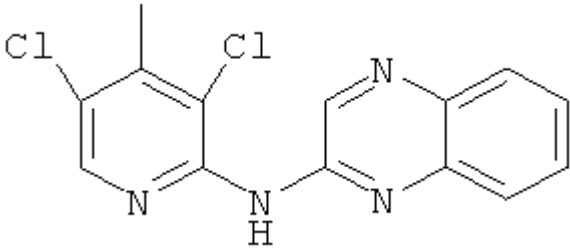
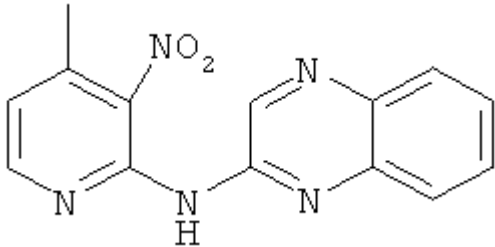
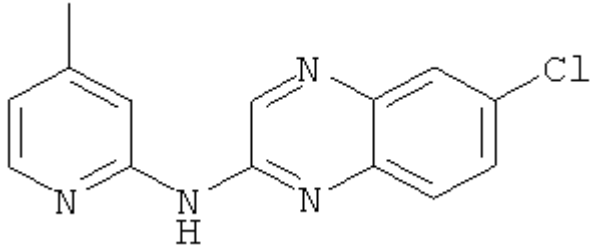


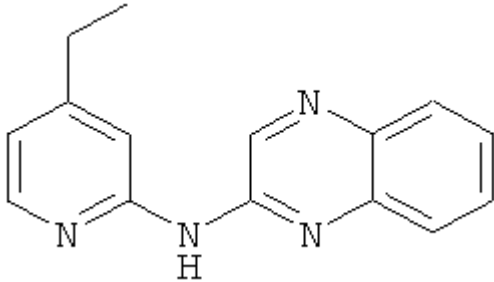
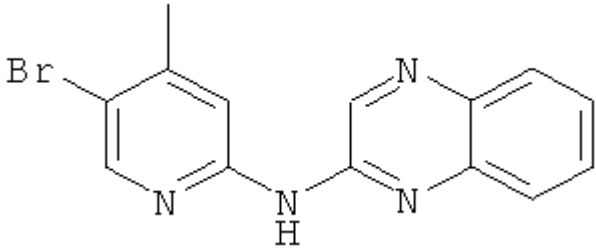
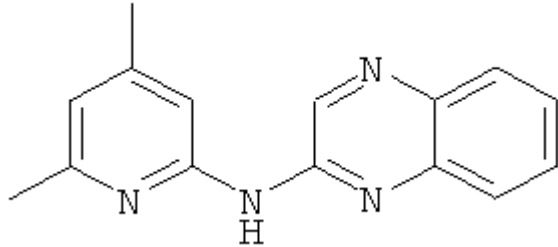
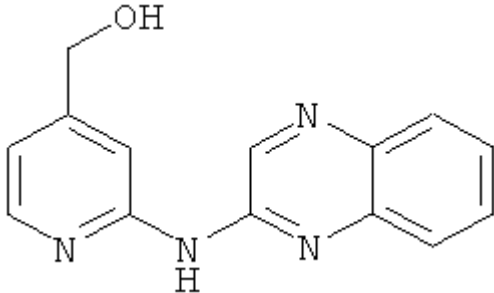
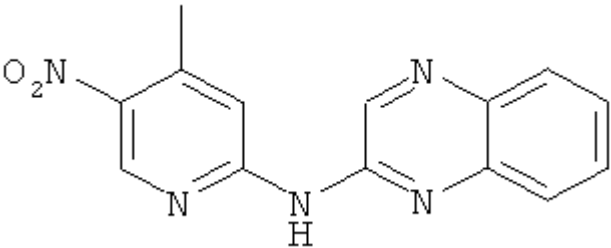
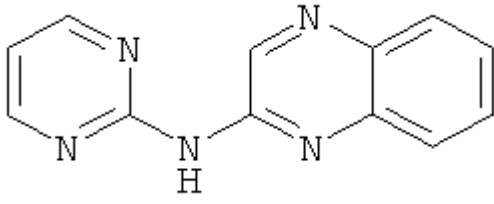
127

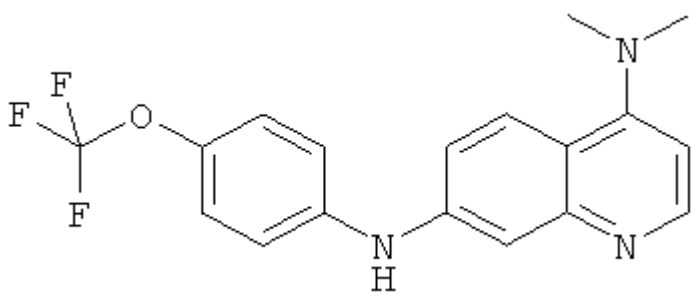
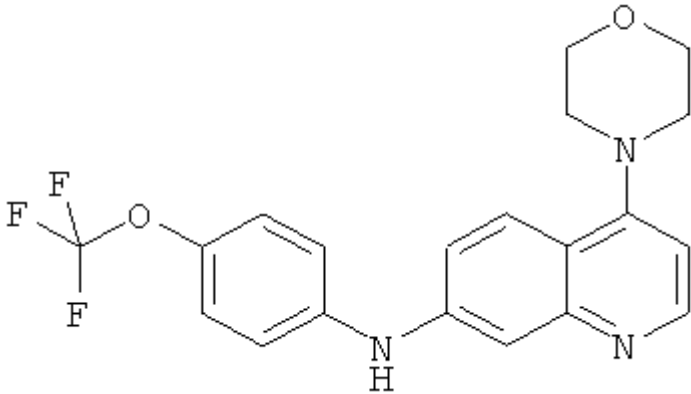
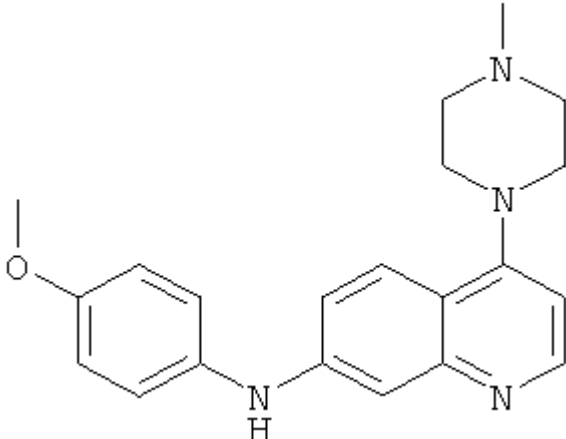
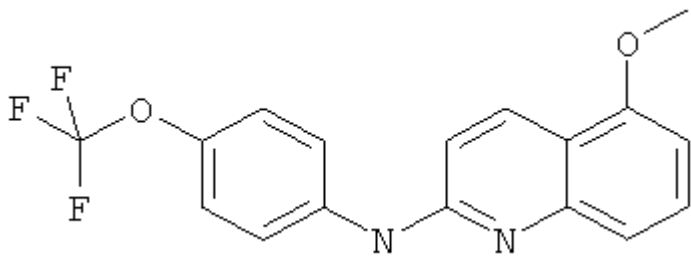
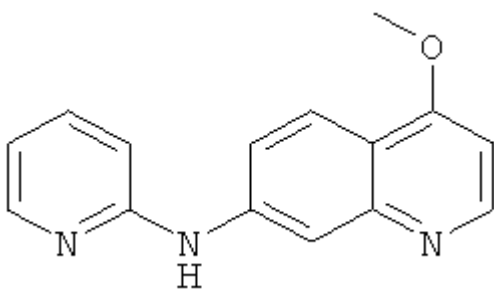


Формула (Ik)

5	128	
10	129	
15	130	
20	Формула (II)	
25	131	
	Формула (Im)	
30	132	
35	Формула (Io)	
40	135	
45	136	

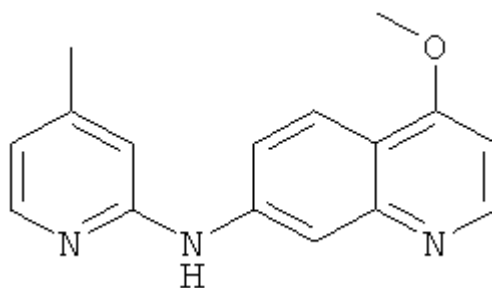
137	
138	
139	
140	
141	
160	

5	161	 <chem>CCc1ccncc1Nc2nc3ccccc3n2</chem>
10	162	 <chem>Cc1cc(Br)ncn1Nc2nc3ccccc3n2</chem>
15	163	 <chem>Cc1cc(C)ncn1Nc2nc3ccccc3n2</chem>
20	164	 <chem>OCc1ccncc1Nc2nc3ccccc3n2</chem>
25	165	 <chem>Cc1cc([N+](=O)[O-])ncn1Nc2nc3ccccc3n2</chem>
30	Формула (Ip)	
35	142	 <chem>Nc1ccncc1Nc2nc3ccccc3n2</chem>
40	Формула (Iq)	
45		

5	143	
10	144	
20	166	
35	167	
40	Формула (Iг)	
45	145	

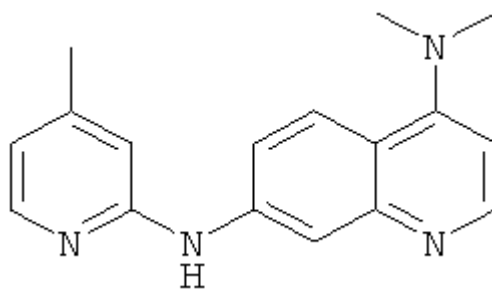
5

146



10

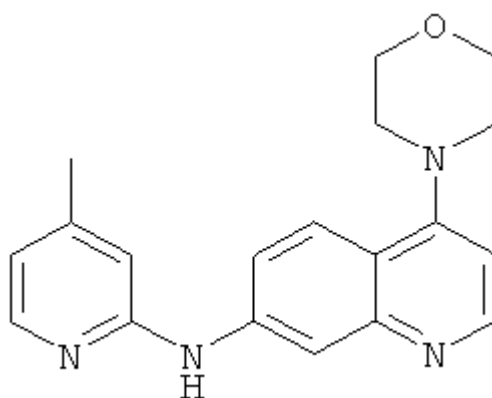
147



15

20

168

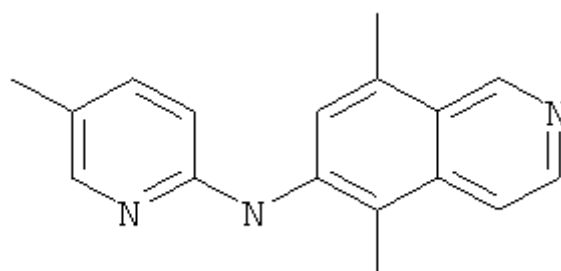


25

Формула (Iee)

30

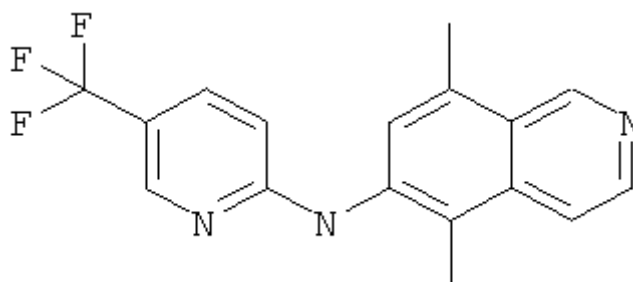
148



35

40

149



45

Таблица II

При-
мер

Характеристики

1

МС (ИЭР) $[M+H]^+=256$

5	2	^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 8,31 (d, J=5,1, 1H), 8,21 (d, J=9,3, 1H), 7,60 (d, J=7,5, 3H), 7,34 (dd, J=6,2, 15,6, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,99 (d, J=9,1, 1H) МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=266$
	5	МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=300$
	6	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10,23 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,8, 2H), 7,78 (dd, J=7,7, 13,7, 2H), 7,46 (d, J=8,9, 1H), 7,31 (t, J=7,8, 1H), 6,86 (d, J=4,3, 1H), 2,37 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 153,63, 153,61, 148,37, 147,32, 142,65, 137,52, 129,68, 129,47, 126,82, 125,06, 123,26, 118,36, 115,10, 113,31, 21,24. МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=270$
10	7	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10,71 (s, 1H), 8,71 (d, J=1,4, 1H), 8,62 (d, J=8,9, 1H), 8,24 (d, J=8,9, 1H), 8,17 (dd, J=1,9, 8,9, 1H), 7,89 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (dd, J=7,9, 14,2, 2H), 7,42 (t, J=7,3, 1H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 156,09, 152,40, 152,11, 146,24, 141,07, 137,83, 129,87, 127,67, 126,78, 124,50, 124,21, 118,04, 114,49, 111,67, 100,12. МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=247$
	8	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,92 (d, J=8,9, 1H), 7,79 (d, J=8,4, 1H), 7,65 (t, J=7,7, 3H), 7,59 (dd, J=7,1, 8,3, 1H), 7,31 (t, J=7,0, 1H), 7,20 (d, J=8,5, 2H), 6,88 (d, J=8,9, 1H), 6,80 (s, 1H) ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 153,88, 147,62, 144,35, 139,26, 138,11, 130,13, 127,65, 127,12, 124,43, 123,70, 122,20, 120,95, 112,25. МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=305$
	10	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,10 (d, J=2,5, 1H), 8,83 (d, J=2,6, 1H), 8,02 (d, J=7,9, 1H), 7,94 (dd, J=1,3, 5,0, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,52 (pd, J=1,5, 6,9, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (dd, J=1,2, 7,9, 1H), 6,81 (dd, J=5,1, 7,9, 1H), 3,95 (s, 3H)
15	11	МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=290$
	12	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,18 (d, J=2,7, 1H), 8,86 (d, J=2,5, 1H), 8,56 (d, J=2,3, 1H), 8,33 (dd, J=2,7, 9,2, 1H), 8,08 (d, J=8,5, 1H), 7,83 (d, J=8,5, 1H), 7,71-7,63 (m, 2H), 7,57 (t, J=7,4, 2H), 6,82 (d, J=9,1, 1H)
	13	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,83 (d, J=2,6, 1H), 8,37 (d, J=2,3, 1H), 8,00 (d, J=8,2, 1H), 7,71 (d, J=7,7, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,46 (dd, J=7,3, 15,1, 2H), 6,71 (d, J=8,3, 1H), 6,67 (d, J=7,4, 1H), 2,49 (s, 3H) ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 157,13, 154,59, 145,81, 144,43, 138,78, 134,54, 129,22, 128,86, 127,41, 127,27, 121,48, 115,41, 106,50, 24,18. МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=236$
20	14	МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=266$
	15	МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=290$
	16	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,77 (dd, J=1,5, 4,2, 1H), 8,04 (dd, J=4,7, 8,7, 2H), 7,92 (d, J=2,4, 1H), 7,59 (dd, J=2,5, 9,1, 1H), 7,47 (t, J=7,8, 1H), 7,35 (dd, J=4,2, 8,3, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (d, J=8,2, 1H), 6,70 (d, J=7,4, 1H), 2,50 (s, 3H) МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=236$
25	18	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (d, J=59,9, 2H), 7,76 (d, J=8,6, 1H), 7,58 (t, J=8,3, 2H), 7,42 (d, J=7,8, 1H), 7,09 (t, J=7,7, 1H), 6,95 (d, J=8,7, 1H), 6,71 (d, J=7,3, 1H), 2,38 (s, 3H)
	30	
	При- мер	Характеристики
35	21	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,13 (d, J=5,1, 1H), 7,89 (d, J=8,3, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,0, 1H), 7,56 (d, J=7,3, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 (t, J=7,5, 1H), 6,79 (d, J=4,9, 1H), 2,44 (s, 6H)
	22	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,95 (d, J=8,4, 1H), 8,28 (d, J=5,7, 1H), 7,87 (d, J=8,3, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,62 (d, J=8,0, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (t, J=7,4, 1H), 6,95 (dd, J=5,1, 6,5, 1H), 2,45 (s, 3H)
	23	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (d, J=8,4, 1H), 8,55 (d, J=2,1, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,5, 4H), 7,66 (t, J=7,6, 1H), 7,44 (t, J=7,6, 1H), 7,06 (s, 1H), 2,67 (s, 4H)
	24	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,09 (d, J=8,9, 1H), 8,53 (d, J=1,7, 1H), 7,94 (dd, J=2,2, 8,9, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H), 7,67 (d, J=8,6, 2H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,4, 1H), 2,49 (s, 3H)
40	25	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,16 (d, J=5,2, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,8, 1H), 7,79 (d, J=9,0, 1H), 7,66 (d, J=2,2, 1H), 7,55 (dd, J=2,3, 8,9, 1H), 7,39 (d, J=9,0, 1H), 6,79 (d, J=5,2, 1H), 2,42 (s, 3H) МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=270$
	26	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,06 (d, J=8,3, 1H), 7,70 (d, J=9,0, 1H), 7,64 (d, J=8,9, 1H), 7,49 (t, J=7,9, 2H), 7,40 (dd, J=2,3, 8,9, 1H), 7,18 (d, J=8,9, 1H), 6,68 (d, J=7,4, 1H), 2,38 (s, 3H) МС (ИЭР) $[\text{M}+\text{H}]^+=270$
45	27	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,17 (d, J=2,5, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,49 (dd, J=2,6, 9,0, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,9, 2H), 7,74-7,64 (m, 1H), 7,48 (dd, J=4,2, 11,4, 1H), 7,09 (s, 1H), 2,71 (s, 3H)
	28	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,64-8,51 (m, 3H), 8,18 (d, J=9,0, 1H), 7,93 (d, J=8,4, 1H), 7,79 (d, J=8,1, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,00 (dd, J=4,6, 8,2, 1H), 6,75 (dd, J=4,6, 8,3, 0H)
	29	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,77 (s, 1H), 8,60 (s, 3H), 8,19 (d, J=8,2, 1H), 7,76 (dd, J=6,6, 25,5, 2H), 7,38 (d, J=7,2, 1H), 7,04 (d,

	J=4,4, 1H)
--	------------

	При- мер	Характеристики
5	30	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,46 (dd, J=1,9, 5,0, 1H), 7,87 (dd, J=2,0, 7,6, 1H), 7,82 (d, J=7,3, 1H), 7,60 (t, J=7,3, 2H), 7,43-7,33 (m, 1H), 6,90 (dd, J=5,0, 7,6, 1H), 2,64 (s, 3H)
	31	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,44 (d, J=9,1, 1H), 8,17 (d, J=4,8, 1H), 8,03 (d, J=9,1, 1H), 7,78 (d, J=8,4, 1H), 7,68 (d, J=8,0, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,39 (d, J=7,3, 1H), 7,32 (t, J=7,5, 1H), 6,82 (dd, J=5,0, 7,3, 1H), 2,31 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =236
10	32	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,23 (d, J=8,5, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,9, 1H), 7,82 (d, J=8,4, 1H), 7,62 (d, J=8,3, 1H), 7,56 (d, J=7,3, 1H), 7,50 (dd, J=1,8, 8,5, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 2,26 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =236
	33	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,32 (d, J=5,0, 1H), 7,95 (d, J=8,8, 1H), 7,84 (d, J=8,3, 1H), 7,60 (dd, J=7,4, 14,1, 2H), 7,32 (t, J=7,5, 1H), 7,04 (dd, J=5,0, 9,0, 2H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =247
15	34	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,45 (d, J=8,6, 1H), 8,01 (d, J=8,8, 1H), 7,87 (dd, J=2,5, 8,5, 2H), 7,72-7,56 (m, 2H), 7,39 (d, J=9,0, 2H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =290
	35	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,32 (d, J=9,1, 1H), 8,07 (d, J=4,8, 1H), 7,93 (d, J=9,1, 1H), 7,59 (t, J=7,9, 1H), 7,52 (d, J=8,0, 1H), 7,36 (d, J=7,2, 1H), 7,14 (t, J=7,8, 1H), 6,77 (dd, J=5,0, 7,3, 1H), 2,29 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =270
20	36	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,70 (d, J=7,2, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,9, 1H), 7,62 (d, J=7,6, 1H), 7,53 (dd, J=1,8, 8,6, 1H), 7,46 (d, J=7,9, 1H), 7,12 (t, J=7,8, 1H), 7,05 (d, J=8,8, 1H), 2,21 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =270
	37	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,08 (d, J=8,5, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,1, 2H), 7,77 (d, J=7,2, 1H), 7,62 (d, J=7,6, 1H), 7,35-7,24 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,8, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =324

	При- мер	Характеристики
30	38	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,69 (d, J=9,1, 1H), 7,97 (d, J=9,1, 1H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,4, 1H), 7,59 (d, J=8,0, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,22 (t, J=7,5, 1H), 6,87 (d, J=7,9, 1H), 6,68 (dd, J=5,0, 7,9, 1H), 3,73 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =252
	39	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,57 (d, J=29,4, 1H), 7,80 (d, J=8,8, 1H), 7,66 (t, J=6,7, 2H), 7,46 (d, J=7,9, 1H), 7,14 (t, J=7,8, 1H), 7,06 (d, J=8,8, 1H), 6,79 (d, J=7,3, 1H), 2,73 (dd, J=7,6, 15,2, 2H), 1,28 (t, J=7,7, 3H)
35	40	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9,75 (s, 1H), 9,12 (d, J=2,3, 1H), 8,50 (d, J=2,2, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (t, J=7,7, 1H), 7,45 (t, J=7,8, 1H)
	41	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,52 (dd, J=2,8, 8,6, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (d, J=2,3, 1H), 7,94 (d, J=8,8, 1H), 7,84 (d, J=8,2, 1H), 7,65 (d, J=7,8, 1H), 7,59 (d, J=7,2, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,33 (t, J=7,4, 1H), 7,11 (d, J=8,9, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =240
40	42	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,55 (d, J=6,8, 1H), 8,01 (d, J=8,9, 2H), 7,82 (dd, J=9,1, 17,3, 2H), 7,69 (d, J=8,0, 1H), 7,63 (t, J=7,6, 1H), 7,37 (t, J=7,5, 1H), 7,32-7,18 (m, 2H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =290
	43	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10,41 (s, 1H), 9,08 (dd, J=4,1, 9,3, 1H), 8,31 (d, J=2,9, 1H), 8,20 (d, J=8,9, 1H), 7,88-7,70 (m, 3H), 7,44 (d, J=8,9, 1H), 7,32 (t, J=7,8, 1H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 156,30, 153,32, 153,04, 150,17, 142,55, 137,73, 135,06, 134,74, 129,58, 129,49, 126,86, 125,29, 125,14, 125,04, 123,36, 114,91, 113,36. МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =274

	При- мер	Характеристики
45	44	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,09 (s, 1H), 8,78 (d, J=9,0, 1H), 8,42 (dd, J=1,9, 4,7, 1H), 8,28 (dd, J=1,9, 7,8, 1H), 8,11 (d, J=9,1, 1H), 7,73 (d, J=7,5, 1H), 7,65 (d, J=8,1, 1H), 7,27 (dd, J=6,4, 9,2, 1H), 6,88 (dd, J=4,8, 7,8, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =300
	46	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,59 (d, J=8,3, 1H), 7,73 (d, J=8,3, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (t, J=7,9, 1H), 7,43 (t, J=9,2, 2H), 7,17 (t, J=

		7,4, 1H), 6,67 (d, J=7,4, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)
5	47	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,99 (s, 1H), 8,76 (d, J=9,2, 1H), 8,32 (d, J=8,7, 1 H), 8,22 (d, J=8,6, 1 H), 8,11 (d, J=7,8, 1 H), 8,01 (t, J=7,1, 1 H), 7,76 (t, J=7,4, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =247
	48	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,48 (d, J=9,1, 1H), 8,40 (d, J=6,7, 1H), 7,94 (d, J=8,4, 1H), 7,90 (d, J=7,8, 1H), 7,54 (t, J=8,0, 1H), 7,38 (d, J=8,6, 1H), 7,30 (s, 2H), 2,58 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =270
	49	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,21 (d, J=5,1, 1H), 7,87 (d, J=8,9, 1H), 7,71 (d, J=7,5, 1H), 7,52 (d, J=7,9, 1H), 7,19 (t, J=7,8, 1H), 7,05 (d, J=8,9, 1H), 6,84 (d, J=5,1, 1H), 2,76 (q, J=7,6, 2H), 1,37 (t, J=7,6, 3 H)
10	50	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,57 (d, J=29,4, 1H), 7,80 (d, J=8,8, 1H), 7,66 (t, J=6,7, 2H), 7,46 (d, J=7,9, 1H), 7,14 (t, J=7,8, 1H), 7,06 (d, J=8,8, 1H), 6,79 (d, J=7,3, 1H), 2,73 (dd, J=7,6, 15,2, 2H), 1,28 (t, J=7,7, 3H)
	51	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,89 (d, J=8,7, 1H), 7,71 (d, J=7,4, 1H), 7,54 (d, J=7,8, 1H), 7,20 (t, J=7,7, 1H), 7,02 (d, J=8,8, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,43 (s, 2H), 2,39 (s, 3H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 156,15, 153,17, 152,82, 150,16, 143,70, 137,92, 131,34, 129,89, 126,49, 125,47, 123,43, 118,62, 114,47, 111,02, 24,13, 21,70. МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =284
15		
	При- мер	Характеристики
	52	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,89 (d, J=8,8, 1H), 8,05 (d, J=8,8, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8, 1H), 7,79 (d, J=7,5, 1H), 7,64 (d, J=8,0, 1H), 7,32 (t, J=7,8, 1H), 7,13 (d, J=8,8, 1H), 2,67 (s, 3H)
20	53	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,27 (s, 1H), 8,33 (d, J=5,7, 1H), 8,13 (d, J=5,2, 1H), 8,00 (d, J=8,8, 1H), 7,76 (d, J=7,4, 1H), 7,60 (d, J=8,0, 1H), 7,29 (d, J=7,9, 1 H), 7,07 (d, J=8,9, 1H), 6,97 (d, J=4,8, 1H)
	54	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =250
	55	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J=9,0, 1H), 7,63 (d, J=7,5, 1H), 7,52 (d, J=7,9, 1H), 7,33 (d, J=7,4, 1H), 7,14 (t, J=7,8, 1H), 6,69 (d, J=7,5, 1 H), 2,70 (dd, J=7,3, 14,8, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,7, 3H)
25	56	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, J=9,0, 1H), 7,63 (d, J=7,5, 1H), 7,52 (d, J=7,9, 1H), 7,33 (d, J=7,4, 1H), 7,14 (t, J=7,8, 1H), 6,69 (d, J=7,5, 1H), 2,70 (dd, J=7,3, 14,8, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,25 (dd, J=7,5, 15,5, 3H)
	57	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =253
	58	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =314-316
	59	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,91 (d, J=1,7, 1H), 8,46 (d, J=8,8, 1H), 8,28 (dd, J=2,0, 8,8, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,8, 1H), 7,88 (d, J=8,3, 1H), 7,70 (d, J=8,0, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,4, 1H), 7,32 (d, J=8,8, 2H), 3,91 (s, 3H)
30	60	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,94 (d, J=8,9, 1H), 8,91 (d, J=1,8, 1H), 8,37 (dd, J=2,2, 8,8, 1H), 8,04 (d, J=8,9, 2H), 7,77 (d, J=7,5, 1H), 7,62 (d, J=7,2, 1H), 7,30 (t, J=7,8, 2H), 7,19 (d, J=8,8, 2H), 3,92 (s, 3H)
	61	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,96 (d, J=8,8, 1H), 8,85 (d, J=1,3, 1H), 8,28 (d, J=9,9, 1H), 7,84 (d, J=8,0, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,4, 2H), 7,53 (d, J=8,4, 1H), 7,31 (t, J=7,4, 1H), 3,88 (s, 4H), 2,42 (s, 4H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =294
35	62	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,02 (s, 1H), 8,75 (d, J=9,2, 1H), 8,44 (d, J=3,7, 1H), 8,31 (d, J=7,9, 1H), 8,10 (d, J=9,0, 1 H), 7,72 (d, J=7,5, 1H), 7,64 (d, J=8,2, 1H), 7,27 (d, J=8,1, 1H), 6,88 (dd, J=4,7, 7,8, 1H), 3,97 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =314
	При- мер	Характеристики
	63	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =266
40	64	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10,38 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,28 (d, J=9,1, 1H), 8,20-8,03 (m, 3H), 7,50 (d, J=8,7, 1H), 7,45 (d, J=8,0, 1H), 6,88 (d, J=4,4, 1H), 2,37 (s, 3H)
	65	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =314-316
	66	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =250
45	67	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 1H), 8,83 (d, J=2,3, 1H), 8,62 (d, J=9,3, 1H), 8,24 (dd, J=2,7, 9,1, 1H), 7,96 (d, J=8,9, 1H), 7,81 (d, J=7,8, 1H), 7,67 (t, J=7,6, 1 H), 7,45 (d, J=11,2, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,62 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =294
	68	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,57 (s, 1H), 8,44 (d, J=4,8, 1H), 8,05 (d, J=8,8, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J=7,5, 1H), 7,64 (d, J=8,0, 1H), 7,31 (t, J=7,8, 1H), 7,19 (d, J=4,3, 1H), 7,04 (d, J=8,8, 1H)
	69	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,12 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,6, 1H), 7,71 (d, J=7,5, 1H), 7,57 (d, J=7,8, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,25 (d, J=10,2, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (s, 1H)

5	70	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,07 (d, J=8,5, 1H), 7,97 (d, J=8,8, 1H), 7,90 (t, J=8,0, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, J=1,1, 7,5, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,31 (d, J=7,6, 1H), 7,27 (t, J=7,8, 1H), 7,08 (d, J=8,8, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =274
	71	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =274
	72	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,67 (d, J=7,9, 1H), 7,83 (d, J=8,3, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,57 (d, J=7,9, 2H), 7,52 (d, J=7,1, 1H), 7,28 (t, J=7,4, 1H), 2,74 (q, J=7,6, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,31 (t, J=7,6, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =264
10	73	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,91 (dd, J=3,8, 9,0, 1H), 8,11 (d, J=2,9, 1H), 7,81 (d, J=8,3, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (dd, J=7,4, 14,1, 2H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,29 (d, J=7,2, 1H), 2,38 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =254
	При-мер	Характеристики
	74	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,96 (d, J=8,3, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,89 (dd, J=1,9, 9,0, 1H), 7,82 (d, J=8,2, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (t, J=8,7, 3H), 7,33 (t, J=7,4, 1H), 2,37 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =304
15	75	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,83 (d, J=9,0, 1H), 7,69 (dd, J=1,3, 7,6, 1H), 7,53 (dd, J=1,2, 8,0, 1H), 7,42 (d, J=8,9, 2H), 7,15 (t, J=7,8, 1H), 6,89 (d, J=8,9, 2H), 6,79 (d, J=8,9, 2H), 2,97 (s, 6H)
	77	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,83 (d, J=8,8, 1H), 7,70 (d, J=7,6, 1H), 7,59 (d, J=8,6, 2H), 7,52 (d, J=7,3, 1 H), 7,16 (t, J=7,7, 1 H), 6,94 (d, J=8,4, 3H), 6,86 (d, J=8,8, 1H), 3,82 (s, 3H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 156,40, 155,54, 144,29, 138,09, 132,96, 130,44, 129,99, 126,61, 125,22, 123,29, 122,66, 114,73, 112,16, 55,74. МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =285
	78	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,80 (t, J=7,6, 2H), 7,64 (d, J=8,9, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,33 (t, J=7,6, 1H), 7,19 (d, J=8,7, 2H), 2,59 (s, 3H)
20	79	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,78 (d, J=8,4, 1 H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,57 (dd, J=1,1, 8,0, 1H), 7,51 (ddd, J=1,5, 7,0, 8,4, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,35 (s, 3H)
	80	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,92 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,84 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,62 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,32 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,42 (s, 3H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 152,46, 146,25, 143,86, 139,33, 136,83, 128,93, 126,96, 126,71, 124,75, 123,56, 121,88, 120,44, 119,95, 17,77. МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =319
	81	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,75 (d, J=8,3, 1H), 7,66 (d, J=8,5, 3H), 7,55 (d, J=7,8, 1H), 7,48 (t, J=7,6, 1H), 7,20 (d, J=7,2, 1H), 6,80 (d, J=8,8, 2H), 6,32 (s, 1H), 2,93 (s, 7H), 2,35 (s, 3H)
25	82	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,92 (d, J=8,9, 1H), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,66 (d, J=7,8, 1H), 7,59 (t, J=7,6, 1H), 7,30 (dd, J=6,0, 13,5, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,9, 1H), 2,32 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =319
	При-мер	Характеристики
	83	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,93-7,86 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4, 1H), 7,59 (dd, J=8,2, 15,5, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,29 (dd, J=8,3, 16,8, 2H), 6,91 (d, J=9,0, 1H), 6,87 (d, J=8,3, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =305
40	84	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,67 (d, J=8,1, 1H), 7,92 (d, J=8,9, 1H), 7,85 (d, J=8,4, 1H), 7,63 (d, J=7,6, 1H), 7,58 (d, J=7,3, 1H), 7,30 (dd, J=6,8, 14,8, 3H), 7,02 (t, J=7,8, 1H), 6,89 (d, J=8,9, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =305
	86	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₂) δ 7,93 (d, J=8,9, 1H), 7,83 (d, J=8,3, 1H), 7,70 (d, J=12,0, 1H), 7,61 (dd, J=7,9, 18,1, 2H), 7,32 (d, J=7,9, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,21 (t, J=6,5, 1H), 6,92 (d, J=8,9, 1H), 6,79-6,68 (m, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =239
	87	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,27 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,9, 1H), 7,67 (d, J=7,5, 1H), 7,51 (d, J=8,2, 1H), 7,45 (d, J=7,9, 1H), 7,28 (d, J=8,2, 1H), 7,14 (t, J=7,8, 1H), 6,86 (d, J=10,1, 1H), 6,76 (d, J=8,9, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =339
45	88	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,11 (dt, J=2,1, 12,1, 1H), 7,76 (d, J=8,9, 1H), 7,66 (dd, J=1,2, 7,6, 1H), 7,45 (dd, J=1,1, 8,0, 1H), 7,22 (dd, J=1,4, 7,2, 2H), 7,18 (d, J=7,6, 1H), 7,12 (d, J=7,8, 1H), 6,75 (d, J=8,9, 1H), 6,69 (d, J=7,9, 1H)

		МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =273
5	89	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,38 (s, 1H), 8,41 (d, J=9,1, 1H), 7,93 (d, J=7,8, 1H), 7,80 (dt, J=8,1, 20,9, 4H), 7,50 (d, J=7,8, 3H), 7,36 (d, J=9,3, 1H)
	90	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,84 (d, J=9,1, 2H), 7,79 (d, J=8,9, 1H), 7,67 (dd, J=1,2, 7,6, 1H), 7,48 (dd, J=1,1, 8,0, 1H), 7,18 (s, 3H), 6,89 (s, 1H), 6,75 (d, J=8,9, 1H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 153,88, 144,30, 143,91, 139,00, 138,25, 131,13, 130,13, 126,55, 125,42, 123,45, 122,50, 122,17, 120,49, 119,10, 113,24. МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =339
10	При- мер	Характеристики
	91	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,74 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,8, 1H), 7,91 (dd, J=5,5, 14,5, 2H), 7,79 (d, J=8,9, 1H), 7,67 (d, J=2,1, 1H), 7,56 (dd, J=2,3, 8,9, 1H), 7,35 (d, J=8,9, 1H)
	92	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,67 (d, J=7,9, 1H), 7,83 (d, J=8,3, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 1H), 7,55 (dd, J=7,5, 14,4, 2H), 7,29 (d, J=7,8, 1H), 6,80 (d, J=7,4, 1H)
15	93	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,21 (dd, J=1,5, 8,4, 1H), 7,85 (d, J=8,4, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, J=7,8, 1H), 7,53 (dd, J=1,3, 8,3, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,32 (dd, J=1,1, 4,6, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 2,38 (s, 3H)
	94	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,16 (d, J=8,7, 1H), 7,83 (d, J=8,9, 1H), 7,63 (d, J=7,6, 1H), 7,48 (d, J=8,0, 1H), 7,13 (t, J=7,8, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,81 (d, J=8,9, 2H), 2,27 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =353
20	95	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,42 (s, 1H), 7,94 (d, J=7,9, 1H), 7,83 (d, J=8,1, 1H), 7,78 (d, J=7,1, 1H), 7,72 (d, J=8,7, 2H), 7,58 (d, J=8,2, 3H), 2,60 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =319
	96	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,79 (d, J=8,9, 1H), 7,70 (d, J=8,9, 1H), 7,64 (d, J=8,9, 2H), 7,59 (d, J=2,1, 1H), 7,50 (dd, J=2,3, 8,9, 1H), 7,19 (d, J=8,6, 2H), 6,85 (d, J=8,9, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =281
25	97	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,11 (d, J=8,4, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,62 (d, J=8,7, 3H), 7,51 (d, J=8,3, 2H), 7,12 (s, 1H), 2,77 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =319
	98	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =383-385
	99	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =320
	100	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =316
30	При- мер	Характеристики
	101	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,82 (d, J=8,9, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,51 (dd, J=5,3, 7,6, 3H), 7,14 (t, J=7,8, 1H), 6,91 (d, J=8,8, 3H), 6,85 (d, J=9,0, 2H), 3,96 (t, J=6,5, 2H), 1,84-1,68 (m, 3H), 1,49 (dd, J=7,4, 15,0, 3H), 0,97 (t, J=7,4, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =327
35	102	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,89 (d, J=8,9, 1H), 7,76 (d, J=8,5, 1H), 7,63 (d, J=8,1, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,8, 2H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J=7,4, 1H), 7,02 (dd, J=2,4, 8,8, 4H), 6,90 (d, J=8,9, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =313
	103	МС(ИЭР)[M+H] ⁺ =334
40	104	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,49 (d, J=2,5, 1H), 7,89 (d, J=8,8, 1H), 7,72 (d, J=7,6, 1H), 7,63 (dd, J=2,5, 8,9, 1H), 7,53 (d, J=8,0, 1H), 7,23 (dd, J=6,2, 14,0, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,81 (d, J=8,8, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =373
	105	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,85 (d, J=2,6, 1H), 8,45 (d, J=2,3, 1H), 8,01 (d, J=8,1, 1H), 7,71 (d, J=7,8, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (d, J=7,6, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,45-7,36 (m, 1H), 6,72 -6,62 (m, 2H), 2,48 (s, 3H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 157,18, 154,80, 145,42, 143,80, 138,17, 135,04, 128,88, 128,76, 127,17, 127,04, 120,69, 115,22, 106,73, 24,38
45	106	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 10,24 (s, 1H), 9,06 (d, J=2,3, 1H), 8,65 (d, J=1,8, 1H), 8,60 (d, J=8,3, 1H), 8,56 (d, J=4,5, 1H), 7,97 (dd, J=8,2, 14,4, 2H), 7,69 (t, J=6,9, 1H), 7,59 (t, J=7,4, 1H), 7,08 (dd, J=4,6, 8,3, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =267
	107	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,77 (dd, J=1,5, 4,3, 1H), 8,06 (dd, J=10,8, 18,4, 3H), 7,93 (d, J=2,4, 1H), 7,57 (dd, J=2,4, 9,0, 1H), 7,39 (ddd, J=3,1, 8,3, 12,5, 3H), 6,93 (d, J=8,4, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,29 (s, 3H)

108	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,72 (dd, J=1,6,4,2, 1H), 8,61 (d, J=2,4, 1H), 8,11 (d, J=8,3, 1H), 8,00 (d, J=9,0, 1H), 7,91 (dd, J=1,2, 5,0, 1H), 7,69 (dd, J=2,4, 9,1, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,01 (dd, J=1,2, 7,9, 1H), 6,77 (dd, J=5,1, 7,8, 1H), 3,93 (s, 3H)
При- мер	Характеристики
5	109 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,68 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,94 (d, J=8,9, 1H), 7,79 (d, J=9,2, 1H), 7,67 (d, J=2,3, 1H), 7,56 (dd, J=2,3, 8,9, 1H), 7,34 (d, J=8,9, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =257
10	110 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,32 (s, 1H), 8,33-8,21 (m, 2H), 8,05 (d, J=8,9, 1H), 8,00 (dd, J=1,2, 7,6, 1H), 7,69 (dd, J=1,1, 7,8, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 3H), 7,16 (d, J=8,8, 1H). МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =301-303
10	111 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,82 (d, J=8,9, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,51 (dd, J=5,3, 7,6, 3H), 7,14 (t, J=7,8, 1H), 6,91 (d, J=8,8, 3H), 6,85 (d, J=9,0, 2H), 3,96 (t, J=6,5, 2H), 1,84-1,68 (m, 3H), 1,49 (dd, J=7,4, 15,0, 3H), 0,97 (t, J=7,4, 3H)
15	112 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,89 (d, J=8,9, 1H), 7,76 (d, J=8,5, 1H), 7,63 (d, J=8,1, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,8, 2H), 7,38-7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J=7,4, 1H), 7,02 (dd, J=2,4, 8,8, 4H), 6,90 (d, J=8,9, 1H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 152,94, 150,19, 142,48, 142,18, 138,20, 137,55, 135,74, 129,71, 126,99, 125,35, 123,84, 114,75. МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =255
20	113 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,74 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,03 (d, J=8,6, 1H), 7,87 (d, J=7,6, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,0, 1H), 7,63 (t, J=7,7, 1H), 7,37 (t, J=7,4, 1H), 7,30 (d, J=8,7, 1H)
20	114 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,67 (s, 1H), 8,34-8,12 (m, 2H), 7,84 (d, J=8,0, 2H), 7,70-7,54 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,6, 1H), 7,17 (s, 1H), 2,61 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =237
25	115 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,15 (s, 1H), 8,24-8,12 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,55 (t, J=8,3, 2H), 7,30 (t, J=7,9, 1H), 2,38 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =237
25	116 МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =240
25	117 МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =253
25	118 МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =222
25	119 МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =256
При- мер	Характеристики
30	121 МС(ИЭР)[M+H] ⁺ =222
35	124 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,42(s, 1H), 7,95 (dd, J=1,3, 8,2, 1H), 7,87-7,78 (m, 3H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,26 (dd, J=2,4, 6,5, 3H), 6,90 (s, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =306
35	125 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,42 (s, 1H), 8,03 (d, J=9,5, 1H), 7,92 (d, J=8,2, 1H), 7,73 (d, J=8,2, 1H), 7,61 (t, J=7,3, 1H), 7,46 (t, J=7,2, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 2,35 (s, 3H)
35	126 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,40 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,2, 1H), 7,84 (d, J=8,2, 1H), 7,65 (t, J=7,4, 1H), 7,53 (d, J=7,1, 1H), 7,48 (d, J=7,2, 1H), 7,35 (t, J=8,2, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,94 (d, J=8,1, 1H)
40	127 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,85 (dd, J=1,0, 8,3, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,2, 1H), 7,85 (d, J=8,3, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,33 (d, J=10,0, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,13-7,04 (m, 1H)
40	128 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,68 (d, J=9,1, 1H), 8,64 (d, J=4,8, 2H), 8,15 (d, J=9,1, 1H), 7,87 (d, J=8,4, 1H), 7,76 (d, J=8,1, 1H), 7,64 (t, J=7,7, 1H), 7,39 (t, J=7,5, 1H), 6,87 (t, J=4,8, 1H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 158,34, 138,07, 129,85, 127,63, 127,31, 124,34, 114,20, 113,90.
45	129 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,14 (s, 1H), 8,73 (d, J=21,2, 3H), 8,17 (s, 1H), 7,73 (d, J=20,3, 2H), 7,28 (d, J=9,6, 2H), 6,91 (s, 1H)
45	130 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,05 (s, 1H), 8,64 (d, J=4,8, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,89 (dd, J=8,5, 14,6, 2H), 7,63 (t, J=7,5, 1H), 7,41 (t, J=7,4, 1H), 6,86 (t, J=4,8, 1H), 2,74 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =237
45	132 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,86 (d, J=2,6, 1H), 8,70 (d, J=2,5, 1H), 8,32 (d, J=1,1, 1H), 8,25-8,21 (m, 1H), 8,10 (d, J=2,7, 1H), 8,06 (d, J=8,3, 1H), 7,82 (dd, J=1,2, 7,9, 1H), 7,66-7,51 (m, 3H), 6,89 (s, 1H)
При- мер	Характеристики

5	135	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,09 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,54 (d, J=8,4, 1H), 8,37 (dd, J=1,0, 4,9, 1H), 7,96 (d, J=8,2, 1H), 7,85 (d, J=8,3, 1H), 7,82-7,74 (m, 1H), 7,66 (t, J=7,6, 1H), 7,52 (dd, J=7,0, 8,1, 1H), 7,02 (dd, J=5,0, 7,2, 1H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =223
	136	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,02 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (d, J=5,1, 1H), 7,94 (d, J=8,1, 1H), 7,84 (d, J=8,2, 1H), 7,64 (t, J=7,6, 1H), 7,49 (t, J=8,1, 1H), 6,83 (d, J=5,0, 1H), 2,43 (s, 3H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 153,28, 150,20, 148,55, 147,40, 140,93, 139,83, 138,35, 130,44, 129,16, 127,18, 126,28, 119,70, 113,75, 21,87. МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =237
10	137	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 11,10 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,82-8,75 (m, 1H), 8,56 (d, J=8,9, 1H), 8,24 (dd, J=2,3, 8,9, 1H), 7,96 (dd, J=1,2, 8,2, 1H), 7,87 (dd, J=1,0, 8,3, 1H), 7,79-7,71 (m, 1H), 7,61 (ddd, J=1,4, 7,0, 8,3, 1H) МС(ИЭР)[M+H] ⁺ =248
	138	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,3, 1H), 7,93 (d, J=8,2, 1H), 7,81 (d, J=8,3, 1H), 7,62 (td, J=3,4, 8,1, 2H), 7,53-7,43 (m, 1H), 6,83 (d, J=7,4, 1H), 2,48 (s, 3H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) δ 156,86, 152,27, 148,40, 140,92, 139,70, 139,00, 138,35, 130,42, 129,13, 127,14, 126,27, 117,76, 110,01, 24,15. МС(ИЭР)[M+H] ⁺ =237
15	139	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, J=4,8, 1H), 8,04 (d, J=8,3, 1H), 7,92 (d, J=8,4, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (t, J=7,6, 1H), 7,60 (t, J=7,6, 1H), 6,88 (d, J=4,7, 1H), 2,46 (s, 3H)
	140	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,93 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,1, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,2, 1H), 7,69 (t, J=7,6, 1H), 7,59 (t, J=8,2, 1H), 2,53 (s, 4H)
20	141	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,72(s, 1H), 9,35(s, 1H), 8,30 (d, J=5,0, 1H), 8,05 (d, J=7,7, 1H), 7,87 (d, J=7,0, 1H), 7,66 (dd, J=7,4, 16,9, 3H), 6,92 (d, J=4,9, 1H), 2,58 (s, 3H)
25	Гр+ мер	Характеристики
	143	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,85 (s, 1H), 8,42 (d, J=5,3, 1H), 7,96 (d, J=9,1, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,30 (s, 4H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,66 (d, J=5,3, 1H), 2,99 (s, 6H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 156,82, 150,25, 149,69, 143,79, 141,71, 125,95, 122,33, 118,88, 117,37, 115,95, 109,39, 104,92, 43,57 МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =348
	144	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =390
	145	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =252
	146	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9,34 (s, 1H), 8,59 (d, J=5,2, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,13 (d, J=5,1, 1H), 7,98 (d, J=9,0, 1H), 7,66 (d, J=9,1, 1H), 6,80 (d, J=5,2, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (d, J=4,9, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,26 (s, 3H) ¹³ C ЯМР (75 МГц, ДМСО) δ 161,31, 155,67, 151,63, 150,25, 147,77, 147,01, 142,97, 121,56, 119,16, 116,61, 114,75, 112,60, 111,41, 98,91, 55,78, 20,66. МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =266
30	147	МС(ИЭР)[M+H] ⁺ =279
	149	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =318
	150	МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =280
35	151	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,35 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,3, 1H), 7,82 (d, J=8,9, 1H), 7,74 (d, J=8,9, 1H), 7,60 (t, J=7,8, 2H), 7,50 (dd, J=2,3, 8,9, 1H), 7,36 (d, J=8,9, 1H), 6,79 (d, J=7,4, 1H), 2,75 (q, J=7,6, 2H), 1,30 (t, J=7,6, 3H). МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =284
	152	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,30 (d, J=8,5, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, J=9,0, 1H), 7,77 (d, J=8,9, 1H), 7,65 (d, J=2,2, 1H), 7,55 (td, J=2,0, 8,8, 2H), 7,39 (d, J=9,0, 1H), 2,31 (s, 3H). МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =270
40	153	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, J=8,8, 1H), 7,91 (dd, J=5,5, 14,5, 2H), 7,79 (d, J=8,9, 1H), 7,67 (d, J=2,1, 1H), 7,56 (dd, J=2,3, 8,9, 1H), 7,35 (d, J=8,9, 1H). МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =324
	Гр+ мер	Характеристики
45	154	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9,08 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,4, 1H), 7,73 (d, J=8,2, 2H), 7,66 (d, J=10,0, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,16 (s, 4H). МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =285

5	155	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,68 (d, J=8,3, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, J=11,5, 2H), 7,44 (d, J=8,3, 1H), 7,38 (d, J=7,8, 1H), 7,13 (t, J=7,4, 1H), 6,80 (d, J=8,7, 2H), 3,85 (t, J=6,5, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,73-1,58 (m, 2H), 1,48-1,31 (m, 2H), 0,88 (t, J=7,3, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =307
	156	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,75 (d, J=9,1, 1H), 7,62 (d, J=8,9, 1H), 7,58 (d, J=2,2, 1H), 7,48 (dd, J=2,4, 8,9, 1H), 7,30 (d, J=8,9, 2H), 6,86 (d, J=9,0, 1H), 6,77 (d, J=8,9, 2H), 6,71 (s, 1H), 2,97 (s, 6H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =298
	157	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,98 (d, J=2,6, 1H), 7,89 (d, J=8,9, 1H), 7,72 (d, J=7,5, 1H), 7,62 (dd, J=2,6, 8,8, 1H), 7,55 (d, J=7,8, 1H), 7,20 (t, J=7,8, 1H), 6,95 (d, J=8,9, 1H), 6,84 (d, J=8,9, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,91 (s, 3H) МС(ИЭР)[M+H] ⁺ =319
10	158	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,89 (d, J=9,0, 1H), 7,70 (dd, J=1,2, 7,5, 1H), 7,56 (dd, J=1,1, 8,0, 1H), 7,30 (d, J=8,6, 1H), 7,20 (t, J=7,8, 1H), 6,71 (t, J=5,9, 2H), 6,64 (d, J=9,5, 1H). МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =354
	159	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,80 (d, J=2,6, 1H), 8,37 (d, J=2,6, 1H), 8,01 (d, J=8,1, 1H), 7,91 (dd, J=1,6, 4,9, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,58-7,43 (m, 2H), 7,09 (dd, J=1,6, 7,6, 1H), 6,84 (dd, J=4,9, 7,6, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,82-3,07 (m, 2H).
15	160	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,68-8,90 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,14 (d, J=5,0, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8, 1H), 7,61 (d, J=8,5, 1H), 6,88 (d, J=4,8, 1H), 2,46 (s, 3H)

Пр-мер	Характеристики
20	161 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,98 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,27 (d, J=5,2, 1H), 7,94 (d, J=8,1, 1H), 7,84 (d, J=8,2, 1H), 7,63 (t, J=7,5, 1H), 7,48 (t, J=7,5, 1H), 6,87 (d, J=5,0, 1 H), 2,74 (q, J=7,6, 2H), 1,34 (t, J=7,6, 3H). МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =251
	162 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,73 (s, 1H), 8,70-8,60 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,1, 1H), 7,86 (d, J=7,9, 1H), 7,68 (t, J=8,2, 1H), 7,54 (t, J=8,1, 1H), 2,49 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =315
25	163 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,2, 1 H), 7,84 (d, J=8,3, 1 H), 7,64 (t, J=8,2, 1 H), 7,49 (t, J=7,0, 1 H), 6,69 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =251
	164 ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (d, J=3,0, 1H), 7,90 (d, J=8,2, 1H), 7,79 (d, J=8,3, 1H), 7,69 (t, J=7,0, 1H), 7,52 (t, J=7,4, 1H), 6,98 (d, J=4,8, 1H), 5,45 (q, J=5,6, 1H), 4,58 (d, J=5,7, 2H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =253
30	165 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 9,07 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09-8,01 (m, 1H), 7,94 (d, J=8,4, 1H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,69-7,59 (m, 1H), 2,80 (s, 3H) МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =282
	166 ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,49 (d, J=5,0, 1H), 7,77 (d, J=9,0, 1H), 7,32 (d, J=2,0, 1H), 7,12 (d, J=9,0, 2H), 6,99 (dd, J=2,0, J=9,0, 1H), 6,82 (d, J=9,0, 2H), 6,57 (d, J=5,0, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 2,62 (s, 4H), 2,34 (s, 3H)
35	167 МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =335
	168 МС (ИЭР) [M+H] ⁺ =321

В приведенных ниже примерах подробно проиллюстрировано получение соединений (2), (3), (4), (7), (8), (26), (31), (82), (105), (113), (128), (135), (136),

40

45

Дополнение таблицы II

При мер	Характеристики
3	МС (ИЭР) $[M+H]^+ = 236$
4	МС (ИЭР) $[M+H]^+ = 222$
9	МС (ИЭР) $[M+H]^+ = 222$
17	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,43 (br s, 1H), 8,18 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,66 – 7,53 (m, 3H), 7,33 – 7,23 (m, 2H), 6,76 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 156,43, 153,32, 153,07, 146,95, 138,46, 137,62, 129,70, 127,47, 126,82, 124,40, 123,60, 116,65, 113,98, 109,85, 24,16
19	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,47 – 8,23 (m, 3H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 7,71 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,62 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,37 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,94 (dd, $J = 6,6, 5,1$ Гц, 1H), 2,62 (s, 3H).
20	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,18 – 8,12 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,59 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).
45	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (br s, 1H), 8,23 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,86 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,59 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).
76	МС (ИЭР) $[M+H]^+ = 251$
85	МС (ИЭР) $[M+H]^+ = 266$
120	МС (ИЭР) $[M+H]^+ = 222$
122	МС (ИЭР) $[M+H]^+ = 305$
123	МС (ИЭР) $[M+H]^+ = 251$
131	^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,82 (dd, $J = 1,5, 4,2$, 1H), 8,34 (d, $J = 0,6$, 1H), 8,22 (d, $J = 1,8$, 2H), 8,15 – 8,04 (m, 3H), 7,65 (dd, $J = 2,4, 9,0$, 1H), 7,40 (dd, $J = 4,2, 8,4$, 1H), 7,04 (br s, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 152,02, 149,06, 145,31, 142,01, 137,68, 135,74, 135,58, 134,06, 130,70, 129,37, 124,06, 121,92, 114,41.
142	МС (ИЭР) $[M+H]^+ = 224$
148	МС (ИЭР) $[M+H]^+ = 264$

В приведенных ниже примерах подробно проиллюстрировано получение соединений (2), (3), (4), (7), (8), (26), (31), (82), (105), (113), (128), (135), (136), (137), (138), (142), (146), (13), (108), (16), (123) и (38) в соответствии с изобретением. Структуры полученных продуктов подтверждены спектрами ЯМР.

Примеры

Типичный метод Pd-катализируемых аминирований

К раствору 2-хлорхинолина (82 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.) в трет-бутаноле (2 мл) добавляли производное аминопиридина/анилина (0,55 ммоль, 1,1 экв.), Cs_2CO_3 (456 мг, 1,4 ммоль, 2,8 экв.), ксантфос (5,8 мг, 0,01 ммоль, 2 мол.%), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг, 0,01 ммоль, 2 мол.%).

Реакционную смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 20 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением соединений (2), (3), (4) и (8).

5 Пример 1:

2-(Хинолин-2-иламино)-изоникотиновая кислота - (2) таблицы I

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,16 (s, 1H), 8,72 (d, J=5,2, 1H), 8,63 (d, J=9,0, 1H), 8,28-8,13 (m, 2H), 8,05 (d, J=8,0, 1H), 7,90 (t, J=7,5, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,67-7,59 (m, 2H).

10 МС (электрораспыление) m/z (%) 266,1 (100) [M+H]⁺.

Пример 2:

(4-Метилпиридин-2-ил)-хинолин-2-иламин - (3) таблицы I

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,92 (s, 1H), 8,21 (d, J=5,3, 2H), 7,95 (d, J=8,9, 1H), 7,89 (d, J=8,4, 1H), 7,67 (d, J=8,0, 1H), 7,62 (t, J=1,1, 1H), 7,40-7,28 (m, 2H), 6,78 (d, J=5,1, 1H), 2,41 (s, 3H),

15 ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 154,3, 153,3, 149,5, 147,3, 137,7, 129,8, 127,6, 127,1, 124,6, 123,7, 118,7, 114,1, 113,4, 21,7.

МС (электрораспыление) m/z (%) 236,2 (100) [M+H]⁺.

20 Пример 3:

Пиридин-2-илхинолин-2-иламин - (4) таблицы I

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,38 (d, J=8,4, 1H), 8,31 (dd, J=1,0, 4,9, 1H), 8,01 (d, J=8,9, 1H), 7,87 (d, J=8,4, 1H), 7,77-7,68 (m, 3H), 7,64 (t, J=1,1, 1H), 7,36 (t, J=7,5, 1H), 7,31 (d, J=8,9, 1H), 6,94 (dd, J=5,0, 7,2, 1H),

25 ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 154,1, 153,1, 147,8, 147,3, 138,3, 137,8, 129,9, 127,6, 127,2, 124,6, 123,8, 117,4, 114,0, 113,0.

МС (электрораспыление) m/z (%) 222,2 (100) [M+H]⁺.

30 Пример 4:

Хинолин-2-ил-(4-трифторметоксифенил)-амин - (8) таблицы I

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (d, J=8,8, 1H), 7,82 (d, J=8,4, 1H), 7,69 (t, J=9,4, 3H), 7,62 (t, J=1,1, 1H), 7,34 (t, J=7,5, 1H), 7,23 (d, J=8,7, 2H), 6,92 (d, J=8,9, 1H), 6,74 (s, 1H).

35 ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 153,9, 147,6, 144,4, 139,3, 138,1, 130,1, 127,7, 127,1, 124,4, 123,7, 122,5, 122,2, 121,0, 119,1, 112,2.

МС (электрораспыление) m/z (%) 305,0 (100) [M+H]⁺.

В соответствии с путем (А) соединение формулы (III) помещают в протонный растворитель, такой как трет-бутанол. Затем добавляют соединение формулы (IV) в молярном отношении 1,1 по отношению к соединению формулы (III) в присутствии неорганического основания, такого как Cs₂CO₃ или K₂CO₃, в молярном отношении 2,8, в присутствии дифосфина, такого как ксантифос (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантин) или XPhos (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилдифенил), в количестве 2 мол.% относительно общего количества соединения формулы (III), и в 40 присутствии катализатора, такого как Pd(OAc)₂ или Pd₂dba₃ в количестве 2 мол.% относительно общего количества соединения формулы (III). Затем реакционную смесь нагревают при 90°C и перемешивают в течение 20 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и полученный в 45

результате остаток разбавляют этилацетатом. Затем органическую фазу дважды промывают водой, высушивают на сульфате магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Затем остаток можно очистить колоночной хроматографией на силикагеле с получением чистых соединений (7), (26), (31), (8), (82), (105), (113), (128), (135), (136), (137), (138), (142), (146).

В соответствии с путем (В) соединения формулы (V) помещают в протонный растворитель, такой как трет-бутанол. Затем добавляют соединение формулы (VI) в молярном отношении 1,1 по отношению к соединению формулы (V) в присутствии Cs_2CO_3 в молярном отношении 2,8 в присутствии ксантафос (4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантин) в количестве 2 мол.% относительно общего количества соединения формулы (V), и в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в количестве 2 мол.% относительно общего количества соединения формулы (V). Затем реакционную смесь нагревают при 90°C и перемешивают в течение 20 часов в атмосфере аргона. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и полученный в результате остаток разбавляют этилацетатом. Затем органическую фазу дважды промывают водой, высушивают на сульфате магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Затем остаток можно очистить колоночной хроматографией на силикагеле с получением чистых соединений (13), (108), (16), (123), (38).

Пример 5: соединение (7) таблицы I

В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхинолина (1,3 г), 2-амино-5-цианопиридина (1,1 г), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (36,5 мг), ксантафос (94 мг) и Cs_2CO_3 (7,4 г) в 32 мл t-BuOH давала соединение (7) (1,6 г).

Пример 6: соединение (26) таблицы I

В соответствии с путем (А) смесь 2,6-дихлорхинолина (98,5 мг), 6-амино-3-пиколина (59,4 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантафос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (26) (92,3 мг).

Пример 7: соединение (38) таблицы I

В соответствии с путем (В) смесь 2-аминохинолина (79,2 мг), 3-бром-2-метоксипиридина (71,5 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантафос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH давала соединение (38) (73,5 мг).

Пример 8: соединение (31) таблицы I

В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхинолина (81,5 мг), 2-амино-3-пиколина (55 мкл), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантафос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (31) (87,1 мг).

Пример 9: соединение (8) таблицы I

В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхинолина (1,1 г), 4-(трифторметокси)анилина (1,0 мл), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (31,4 мг), ксантафос (80,9 мг) и Cs_2CO_3 (6,4 г) в 28 мл t-BuOH давала соединение (8) (1,3 г).

Пример 10: соединение (82) таблицы I

В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхинолина (81,5 мг), 2-метил-4-(трифторметокси)анилина (81 мкл), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантафос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (82) (64 мг).

Пример 11: соединение (13) таблицы I

В соответствии с путем (В) смесь 3-аминохинолина (79 мг), 2-бром-5-метилпиридина (101 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантафос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (13) (84,4 мг).

Пример 12: соединение (105) таблицы I

В соответствии с путем (А) смесь 3-бромхинолина (103,5 мг), 6-амино-3-пиколина (59,4 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантфос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (105) (66,5 мг).

5 Пример 13: соединение (108) таблицы I

В соответствии с путем (В) смесь 6-аминохинолина (79,0 мг), 2-бром-3-метоксипиридина (94,0 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантфос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (108) (75,9 мг).

10 Пример 14: соединение (16) таблицы I

В соответствии с путем (В) смесь 6-аминохинолина (79,3 мг), 2-бром-6-метилпиридина, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантфос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH давала соединение (16) (81,2 мг).

Пример 15: соединение (113) таблицы I

15 В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхинолина (81,5 мг), аминопиразина (52,3 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантфос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (113) (60,7 мг).

Пример 16: соединение (123) таблицы I

20 В соответствии с путем (В) смесь 3-бромхинолина (103,5 мг), пара-анизидина (67,7 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантфос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (386) (65 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (d, J=2,8, 1H), 7,98 (d, J=7,4, 1H), 7,61-7,54 (m, 1H), 7,45 (ddd, J=1,9, 4,9, 7,1, 3H), 7,18 (d, J=8,9, 2H), 6,94 (d, J=8,9, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,84 (s, 3H),

25 ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 156,26, 144,27, 143,25, 139,18, 134,42, 129,25, 129,18, 127,24, 126,40, 126,04, 123,03, 115,13, 114,26, 55,79.

Пример 17: соединение (128) таблицы I

30 В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхинолина (81,5 мг), 2-аминопиримидина (52,3 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантфос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (128) (53,3 мг).

Пример 18: соединение (135) таблицы I

35 В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхиноксалина (82,0 мг), 2-аминопиридина (51,7 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантфос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (135) (47,7 мг).

Пример 19: соединение (136) таблицы I

В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхиноксалина (82,0 мг), 2-амино-3-метилпиридина (59,4 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантфос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH давала соединение (136) (35,4 мг).

40 Пример 20: соединение (137) таблицы I

В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхиноксалина (82,0 мг), 2-амино-5-цианопиридина (65,4 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантфос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (137) (79,6 мг).

Пример 21: соединение (138) таблицы I

45 В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхиноксалина (82,0 мг), 6-амино-2-пиколина (59,4 мг), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,2 мг), ксантфос (5,8 мг) и Cs_2CO_3 (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (138) (89,4 мг).

Пример 22: соединение (142) таблицы I

В соответствии с путем (А) смесь 2-хлорхиноксалина (82,0 мг), 2-аминопиримидина (52,3 мг), Pd(OAc)₂ (2,2 мг), ксантифос (5,8 мг) и Cs₂CO₃ (456 мг) в 2 мл t-BuOH дала соединение (142) (47,0 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,07 (з, 1H), 8,57 (d, J=4,7, 2H), 8,04 (d, J=7,8, 1H), 7,83 (d, J=7,9, 1H), 7,68 (t, J=8,6, 1H), 7,58 (t, J=7,4, 1H), 6,92 (t, J=4,6, 1H).

МС (ИЭР) [M+H]⁺=224

Пример 23: соединение (146) таблицы I

В соответствии с путем (А) смесь 4-метокси-7-хлор-хинолина* (500,0 мг), 2-амино-4-метилпиридина (0,310 г), X-фос (123,0 мг), K₂CO₃ (1,41 г) и Pd₂dba₃ (118,0 мг) в 14 мл t-BuOH давала соединение 146 (500 мг).

* Получение 4-метокси-7-хлорхинолина:

В 1-горлой круглодонной колбе 4,7-дихлорхинолин (5,0 г, 0,025 моль) растворяли в 1,25 М хлорида водорода в метаноле (16 мл). Смесь нагревали до образования флегмы в течение ночи. После 16 часов нагревания смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Твердое вещество растворяли в бикарбонате натрия (50 мл, 0,6 моль) (насыщенный водный раствор) и раствор экстрагировали этилацетатом (100 мл, 1 ммоль) (4×25 мл). Органический слой промывали хлоридом натрия (50 мл, 0,8 моль) (насыщенный водный раствор) (2×25 мл) и высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метокси-7-хлор-хинолина (4,5 г бледно-желтого порошка). МС (ИЭР)[M+H]⁺=194

Пример 24:

Фармакологические данные

Соединения по изобретению подвергали фармакологическим тестам, которые продемонстрировали их релевантность в качестве активных веществ в терапии и, в частности, для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением.

Использованы описанные ниже материалы и методы.

Материалы и методы

Минигенные конструкции воспроизводят аберрантный сплайсинг мРНК LMNA (ламина А), приводящий к HGPS (синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда)

С целью идентификации и характеристики фактора(ов), вовлеченного в использование криптоического 5' сайта сплайсинга в экзоне 11 LMNA разработана система ex vivo, которая повторяет данное событие сплайсинга. Клонирование мутантных конструкций и конструкций дикого типа (фиг.1А, для схематического представления) осуществляли, используя вектор клонирования ТОРО-ТА, в котором встроен миниген, содержащий 142 нуклеотида (нт) первого экзона β-глобина, 130 нт первого интрона β-глобина, 270 нт экзона 11 LMNA, либо дикого типа, либо мутантного, 322 нт интрона 11 и 46 нт экзона 12. Используя эту систему, событие сплайсинга, активируемое мутацией GGOGGT в экзоне 11 гена LMNA, подтверждали трансфекциями в клетки HeLa (фиг.1 В, дорожки WT и Mut), а также экспериментами по сплайсингу in vitro, используя синтезированный in vitro радиоактивно меченый субстрат (панель С). Эксперименты по трансфекции минигенных конструкций, содержащих или не содержащих точечную мутацию, продемонстрировали, что, как и у пациентов с прогерией, эта мутация приводит к переключению использования нормального сайта сплайсинга (интрон 11 положение 1) на использование криптоического сайта сплайсинга выше мутации (экзон 11 положение 1819) (фиг.1, панель С, сравнение дорожек WT и Mut). Отметим, что, прослеживая

кинетику сплайсинга *in vitro* в течение 150 минут, аберрантный сплайсинг наблюдают с субстратом дикого типа (фиг.1С, дорожки 1-7), предполагая, что эта мутация не является прерогативой для использования криптоического сайта сплайсинга. Эта мутация просто усиливает эффективность выбора этого криптоического сайта сплайсинга (фиг.1С, дорожки 8-15).

Предпочтение было отдано люциферазной системе. Люциферазный анализ является крайне чувствительным и быстрым анализом. Линейные результаты наблюдают на протяжении по меньшей мере восьми порядков величины концентрации фермента. Кроме того, люциферазный анализ хорошо подходит для применений высокой пропускной способности. Для проведения скрининга со средней пропускной способностью (Mid-throughput, MTS) для соединений, подавляющие аберрантный сплайсинг LMNA, авторы изобретения сконструировали плазмиду, в которой экзон 11, интрон 11 и часть экзона 12 гена LMNA были слиты с кДНК люциферазы (фиг.2). Сконструировали как субстрат дикого типа (WtLMNA-luc), так и мутантный субстрат (MutLMNA-luc), несущий мутацию экзона 11. В этих конструкциях авторы изобретения создали единственный кодон инициации в экзоне 11, так что правильный сплайсинг приведет к экспрессии люциферазы, тогда как аберрантный сплайсинг пропустит кодон инициации и, следовательно, предотвратит экспрессию люциферазы. После трансфекции в клетки HeLa люциферазные анализы (фиг.2В) и РТ-ПЦР (real time PCR) (фиг.2С) показали, что WtLMNA-luc дает преимущественно сплайсинг дикого типа и большое количество активности люциферазы, тогда как MutLMNA-luc повторяет профиль аберрантного сплайсинга со сниженной экспрессией люциферазы (фиг.2В и С, сравнение Wt и Mut). С целью использования данной системы в MTS авторы изобретения создали стабильную линию клеток 293, содержащую единственную интегрированную копию гена-репортера люциферазы, содержащего мутацию LMNA (линию клеток MutLMNA-luc), используя систему flp от INVITROGEN. Эта система позволяет авторам изобретения проводить MTS для соединений, способных усиливать активность люциферазы.

Плазмидные конструкции. Последовательности LMNA (1278 п. о. экзона 11, интрона 11 и 46 п. о. экзона 11) амплифицировали с помощью ПЦР контрольной, либо геномной ДНК клеток пациентов со специфичным праймером. Фрагменты ПЦР очищали с помощью системы очистки Concert Rapid PCR (Invitrogen) и субклонировали в сайтах рестрикции BamHI и EcoRI плазмиды pSpbm3SI, содержащей β -глобиновую кассету (Labourier et al, 1999 - Recognition of exonic splicing enhancer sequences by the Drosophila splicing repressor RSF1. Nucleic Acids Res. 27, 2377-2386), с получением конструкций β Glo3SILMNAWt и β Glo3SILMNAMut. Затем химерные последовательности β Glo-LMNA встраивали в вектор pcDNA3.1D/V5-His-TOPO (Invitrogen) для использования в экспериментах по трансфекции и сплайсингу *in vitro*. Единственный кодон инициации ATG содержался в экзоне 11 LMNA, и последовательности LMNA, описанные выше, сливали при их 3' конце с кДНК люциферазы светляка (LMNALucWT) в таком порядке, что удаление интрона 11 образует транскрипт, который кодирует слитый белок, несущий активность люциферазы, тогда как использование криптоического сайта сплайсинга мутированного экзона 11 (LMNALucMut) удалит кодон инициации, предотвращая экспрессию люциферазы. Обе последовательности клонировали в векторе pcDNA3 Flp-In (Invitrogen).

Трансфекция и РТ-ПЦР. Трансфекции клеток HeLa конструкциями-репортерами сплайсинга проводили с реагентом lipofectAMINE 2000 (Invitrogen) в соответствии с инструкциями изготовителя. Через двадцать четыре часа после трансфекции суммарную РНК очищали RNA-PLUSTM (Quantum Bioprobe). Первую нить кДНК синтезировали с

2 мкг РНК с помощью набора для синтеза первой нити кДНК Amersham-Pharmacia. Для ПЦР анализов 1/15 реакционной смеси амплифицировали Taq полимеразой (Invitrogen). Число циклов поддерживали минимальным для сохранения линейности. Продукты ПЦР разделяли на 1,5% агарозном геле, содержащем бромистый этидий, и визуализировали в УФ свете.

Стабильно. Лини. клеток 293, содержащих единственную копию минигена LMNA_{luc}Mut, получали с использованием системы Flp-In (Invitrogen) в соответствии с методом изготовителя. Было получено несколько клонов, и только один клон использовали для скрининга всей химической библиотеки (клетки 293FLP LMNA LUC #8).

Приготовление ядерных экстрактов, анализы сплайсинга и комплементации. Ядерные экстракты клеток HeLa готовили в соответствии с (Dignam et al., 1983 - Eukaryotic gene transcription with purified components. Methods Enzymol. 101, 582-598). Пре-мРНК синтезировали с помощью транскрипции *in vitro* в присутствии 20 единиц РНК полимеразы T7, 1 мкг соответствующих линейризованных плазмид и 5 мкМ [α -³²P] UTP (3000 Ки/ммоль) в 25 мкл реакционных смесях в соответствии с условиями изготовителя. Транскрипты *in vitro* количественно определяли с помощью счета по Черенкову. Реакции сплайсинга проводили в стандартных условиях, как описано ранее (Tazi et al., 1986 - A protein that specifically recognizes the 3' splice site of mammalian pre-mRNA introns is associated with a small nuclear ribonucleoprotein. Cell 47, 755-766). Продукты сплайсинга анализировали с помощью электрофореза на 7% денатурирующих полиакриламидных гелях и проявляли с помощью автордиографии.

Материал

Клетки 293FLP LMNA LUC #8

Гигромицин В при 50 мг/мл (Invitrogen 10687-010)

Модифицированная Дульбекко среда Игла (DMEM) (1X)+GlutaMAX, жидкость (Invitrogen 31966-021)

Фосфатно-солевой буферный раствор Дульбекко (D-PBS) (1X), жидкость (Invitrogen 14190-169)

Трипсин 2,5%

Фетальная сыворотка теленка (ФСТ)

Пенициллин(P)

Стрептомицин (S)

Буфер пассивного лизиса (PLB) (5X) (Promega)

Реагент Брэдфорда (B6916)

Буфер для люциферазного анализа

96-луночный планшет стерильный, V-образный (Greiner bio-one 651180)

96-луночный микропланшет стерильный, с плоским дном (Greiner bio-one 655180)

96-луночный микропланшет, с плоским дном, цилиндрические лунки (Greiner bio-one 655075)

Раствор CellTiter 96® AQueous One (Promega G3581)

Методы

Сутки 1

Планшет с 500 мкМ

В стерильный 96-луночный планшет с V-образными лунками помещают 0,5 мкл лекарственных соединений при 50 мМ, а затем добавляют 49,5 мкл 10% ДМСО.

Перенос методов отпечатков

Переносят пипеткой 47 мкл лекарства при 500 мкМ и добавляют 200 мкл DMEM +

гигромицин В. На этой стадии концентрация лекарственного соединения составляет 10 мкМ. Отбирают 100 мкл в 96-луночный стерильный микропланшет с плоским дном (далее называемый планшетом люциферазы) и 50 мкл в другой планшет (далее называемый планшетом токсичности).

5 Промывают клетки 293FLP LMNA LUC один раз D-PBS, затем добавляют 1 мл трипсина-ЭДТА. Проводят инкубацию при 37°C в течение 2-3 минут. Затем добавляют 9 мл DMEM (с 10% ФСТ, P/S).

Берут 7 мкл клеточной суспензии и добавляют 14 мкл трипанового синего для подсчета клеток. В это время клеточную суспензию центрифугируют при 1200 об/мин в течение 5 минут при комнатной температуре (КТ).

Концентрацию клеток доводят до 10^5 клеток на мл DMEM+гигромицин В с получением 10^4 клеток на 100 мкл.

Планшет люциферазы

15 Добавляют 100 мкл суспензии клеток (при 10^4 клеток на 100 мкл), так что конечная концентрация соединений составляет 5 мкМ.

Планшет токсичности

Добавляют 50 мкл суспензии клеток. Конечная концентрация соединений составляет 5 мкМ.

20 Через 48 часов

Планшет токсичности

Добавляют 20 мкл раствора CellTiter 96® AQueous One на лунку. Инкубацию проводят при 37°C в течение 2 ч. Поглощение считывают при 490 нм.

Планшет люциферазы

25 Среду из лунок осторожно удаляют, затем промывают один раз медленным добавлением 150 мкл D-PBS 1X. D-PBS удаляют. Добавляют 40 мкл PLB 1X и инкубируют при КТ в течение 30 минут.

Помещают 20 мкл клеточного лизата в 96-луночный микропланшет, с плоским дном, цилиндрические лунки. Добавляют 70 мкл аналитического субстрата люциферина.

30 Люминесценцию считывают в течение 1 секунды.

К остальному клеточному лизату (20 мкл) добавляют 200 мкл реагента Брэдфорда. Инкубацию проводят при КТ в течение 30 мин, затем можно считывать поглощение при 595 нм. Необходимо провести калибровку. Обычно тестируют 5 различных концентраций: 0,25, 0,5, 0,75, 1 и 1,25 мг/мл.

35 Результаты

Соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют повышение активности люциферазы в интервале от 3- до 7-кратного по сравнению с контрольной необработанной линией клеток MutLMNA-luc.

40 В частности, результаты приведены ниже для некоторых из соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Номер соединения	Повышение активности люциферазы
7	3,33
34	4,18
36	3,06
31	5,07
26	6,20
8	3,35
105	3,25
135	4,58

	136	5,20
	137	4,64
	138	8,22
	142	4,47
5	2	3,77
	3	4,54
	4	4,43
	5	2,02
	17	3,66
	18	2,85
10	25	3,49
	28	2,99
	32	2,96
	33	2,14
	35	2,74
	38	5,81
	39	4,29
15	41	3,32
	42	3,87
	45	3,08
	59	2,49
	61	2,04
20	82	3,41
	83	2,74
	86	2,77
	102	2,06
	9	2,47
	10	2,01
25	13	3,46
	106	2,77
	15	2,17
	16	4,56
	107	2,20
	108	4,57
30	109	2,79
	113	2,28
	120	2,38
	123	2,94
	125	2,59
	128	3,08
35	145	3,87
	146	4,18
	147	2,94

Таким образом, результат теста, проведенного на соединениях, раскрытых в настоящем изобретении, показывает, что указанные соединения могут быть полезны для ингибирования, предупреждения и/или лечения заболеваний, связанных с преждевременным старением, и что они, вероятно, связаны с абберрантным сплайсингом ядерного гена ламина А. Среди прочего, указанное заболевание может включать синдром прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), прогерию, преждевременное старение, обусловленное ВИЧ инфекцией, мышечную дистрофию, болезнь Шарко-Мари-Тута, синдром Вернера, но также атеросклероз, устойчивый к инсулину диабет типа II, катаракту, остеопороз и старение кожи, такое как рестриктивная дермопатия.

С этой целью эффективное количество указанного соединения можно вводить пациенту, страдающему преждевременным старением и, в частности, прогерией и

перечисленными выше заболеваниями.

Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений любой из формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) или (Iee), как определено выше, и соединений (1)-(168), как определено выше, или одной из их фармацевтически приемлемых солей в соответствии с настоящим изобретением для получения фармацевтической композиции, предназначенной для лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением, и, в частности, прогерии.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, выбранное из новых соединений формулы (Ia), (Ia'), (Ic), (Id), (Ii'), (Ij'), (Ij''), (Ij'''), (Ik), (Io), (Ip) и (Ir), как определено выше, и соединений (1), (2), (5)-(7), (10)-(16), (18), (21)-(44), (46)-(74), (105)-(108), (124)-(130), (135)-(141), (145)-(147), (150)-(154), (159), (160)-(165), (168), как определено выше, или любой их фармацевтически приемлемой соли.

Таким образом, эти фармацевтические композиции содержат эффективное количество указанного соединения и один или более чем один фармацевтический эксципиент.

Вышеупомянутые эксципиенты выбраны в соответствии с лекарственной формой и желаемым способом введения.

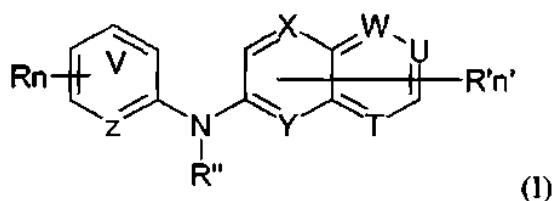
В данном контексте они могут быть представлены в любой фармацевтической форме, которая пригодна для энтерального или парентерального введения, в сочетании с подходящими эксципиентами, например, в форме плоских или покрытых таблеток, твердых желатиновых капсул, капсул с мягкой оболочкой и других капсул, суппозиторий или питьевых форм, таких как суспензии, сиропы, или инъекционных растворов или суспензий, в дозах, которые обеспечивают суточное введение от 0,1 до 1000 мг активного вещества.

Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного соединения, выбранного из соединений любой из формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (Io), (Ip), (Iq), (Ir) или (Iee), как определено выше, и соединений (1)-(168), как определено выше, или одной из их фармацевтически приемлемых солей в соответствии с настоящим изобретением для получения фармацевтической композиции, предназначенной для ингибирования, предупреждения и/или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением, и, в частности, прогерии, но также всех перечисленных выше заболеваний.

Далее настоящее изобретение относится к способу лечения пациентов, страдающих преждевременным старением или любым из перечисленных выше заболеваний, который включает по меньшей мере стадию введения пациенту, страдающему им, эффективного количества соединения любой из формул (I), (I'), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (Io), (Ip), (Iq), (Ir), (Iee) и (1)-(168) или одной из их фармацевтически приемлемых солей.

Формула изобретения

1. Применение соединения формулы (I):



где:



означает ароматическое кольцо, где V представляет собой C или N, и,

когда V представляет собой N, V находится в мета- или пара-положении к Z,

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃

)фторалкильной группы, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₄)алкокси, группы фенокси и (C₁-C₃)алкильной группы, где указанный алкил возможно является монозамещенным гидроксильной группой,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

n равно 1, 2 или 3,

n' равно 1 или 2,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -NO₂, группы -NR₁R₂, морфолинильной или морфолино группы, N-метилпиперазинильной группы, (C₁-C₃)фторалкильной группы и группы (C₁-C₄)алкокси,

R'' представляет собой атом водорода,

Z представляет собой N или C,

Y представляет собой N или C,

X представляет собой N или C,

W представляет собой N или C,

T представляет собой N или C,

U представляет собой N или C,

и где максимум четыре из групп V, T, U, Z, Y, X и W представляют собой N,

и по меньшей мере одна из групп T, U, Y, X и W представляет собой N,

или любой из его фармацевтически приемлемых солей

для получения лекарственного средства для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением, выбранных из синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), прогерии, преждевременного старения, обусловленного ВИЧ инфекцией, мышечной дистрофии, болезни Шарко-Мари-Тута, синдрома Вернера, устойчивого к инсулину диабета типа II, остеопороза и старения кожи, рестриктивной дермопатии.

2. Применение соединения формулы (I) по п.1, где альтернативно:

- Z представляет собой N, V представляет собой C, Y представляет собой N, X представляет собой C, T представляет собой C, U представляет собой C и W представляет собой C,

- Z представляет собой C, V представляет собой C, Y представляет собой N, X представляет собой C, T представляет собой C, U представляет собой C и W представляет

представляет собой С, Т представляет собой N, U представляет собой С и W представляет собой С, или

- Z представляет собой N, V представляет собой С, Y представляет собой С, X представляет собой С, Т представляет собой С, U представляет собой N и W представляет собой С.

3. Применение соединения формулы (I) по п.1 или 2, где альтернативно:

- Z представляет собой N, V представляет собой С, Y представляет собой N, X представляет собой С, Т представляет собой С, U представляет собой С и W представляет собой С,

- Z представляет собой С, V представляет собой С, Y представляет собой N, X представляет собой С, Т представляет собой С, U представляет собой С и W представляет собой С,

- Z представляет собой N, V представляет собой С, Y представляет собой С, X представляет собой N, Т представляет собой С, U представляет собой С и W представляет собой С,

- Z представляет собой N, V представляет собой С, Y представляет собой С, X представляет собой С, Т представляет собой С, U представляет собой С и W представляет собой N,

- Z представляет собой N, V представляет собой N и находится в пара-положении к Z, Y представляет собой N, X представляет собой С, Т представляет собой С, U представляет собой С и W представляет собой С,

- Z представляет собой С, V представляет собой С, Y представляет собой С, X представляет собой N, Т представляет собой С, U представляет собой С и W представляет собой С,

- Z представляет собой С, V представляет собой С, Y представляет собой N, X представляет собой N, Т представляет собой С, U представляет собой С и W представляет собой С,

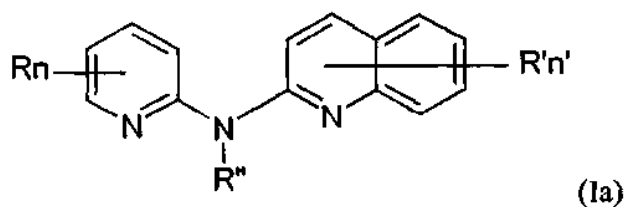
- Z представляет собой N, V представляет собой N и находится в мета-положении к Z и находится в орто-положении к связи, связанной с NR", Y представляет собой N, X представляет собой С, Т представляет собой С, U представляет собой С и W представляет собой С,

- Z представляет собой N, V представляет собой С, Y представляет собой N, X представляет собой N, Т представляет собой С, U представляет собой С и W представляет собой С,

- Z представляет собой N, V представляет собой N и находится в мета-положении Z и находится в орто-положении связи, связанной с NR", Y представляет собой N, X представляет собой N, Т представляет собой С, U представляет собой С и W представляет собой С, или

- Z представляет собой N, V представляет собой С, Y представляет собой С, X представляет собой С, Т представляет собой N, U представляет собой С и W представляет собой С.

4. Применение соединения формулы (I) по п.1, которое альтернативно выбрано из:
(1)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN, гидроксильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R'' является таким, как определено в п. 1,

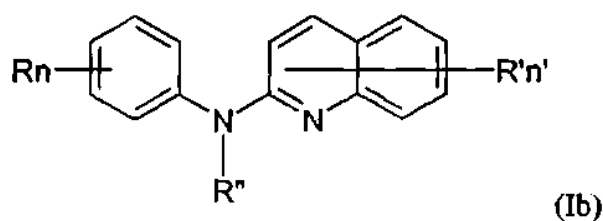
n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -NO₂, группы (C₁-C₃)алкокси и группы -NR₁R₂,

R₁ и R₂ представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

(2)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -NR₁R₂, группы (C₁-C₃)фторалкокси, группы -NO₂, группы фенокси и группы (C₁-C₄)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

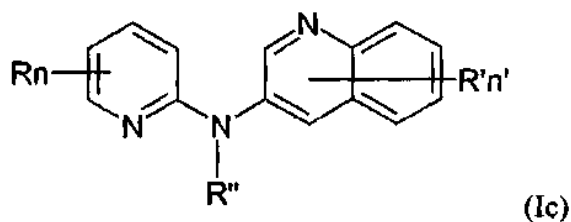
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1 или 2,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы и группы (C₁-C₄)алкокси,

(3)



где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы -NR₁R₂, группы -COOR₁,

группы $-\text{NO}_2$ и группы $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси,

R'' является таким, как определено в п. 1,

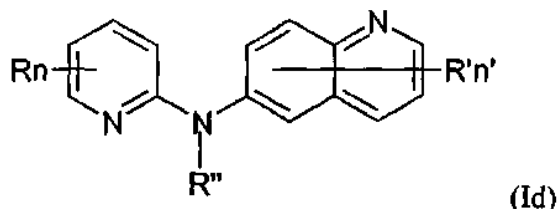
n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

R_1 и R_2 независимо представляют собой атом водорода или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкильную группу,

(4)



где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкильной группы, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ фторалкильной группы и группы $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси,

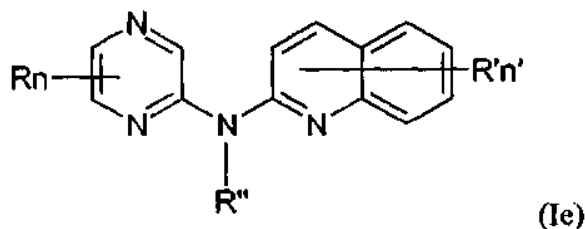
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

(5)



где:

R представляет собой атом водорода,

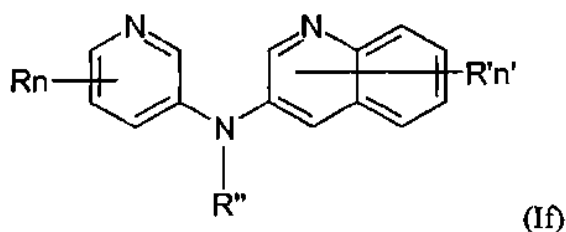
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкильной группы и группы $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкокси,

(6)

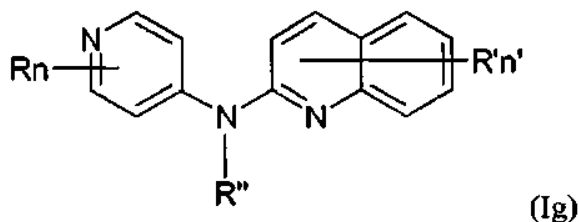


где:

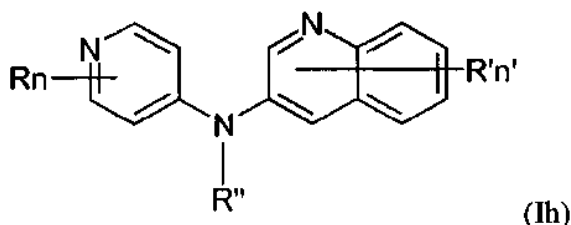
R представляет собой атом водорода,

R'' является таким, как определено в п. 1,

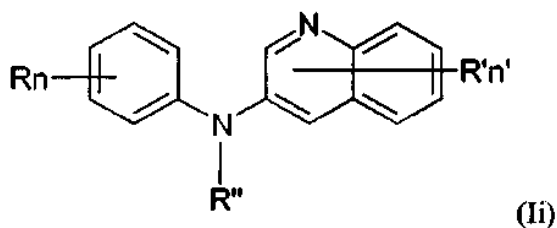
n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,
 n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,
 R' представляет собой атом водорода,
 (7)



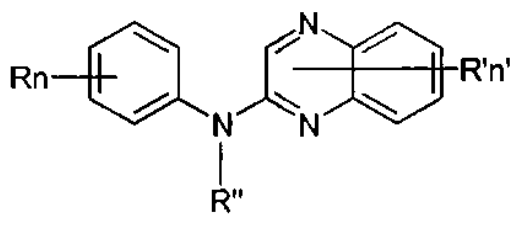
где:
 R представляет собой атом водорода,
 R'' является таким, как определено в п. 1,
 n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,
 n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,
 R' представляет собой атом водорода или атом галогена,
 (8)



где:
 R представляет собой атом водорода,
 R'' является таким, как определено в п. 1,
 n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,
 n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,
 R' представляет собой атом водорода,
 (9)



где:
 R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из группы
 (C₁-C₃)фторалкокси и группы (C₁-C₃)алкокси,
 R'' является таким, как определено в п. 1,
 n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,
 n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,
 R' представляет собой атом водорода,
 (10)



(Ij)

где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из группы (C₁-C₃)фторалкокси и (C₁-C₃)алкильной группы,

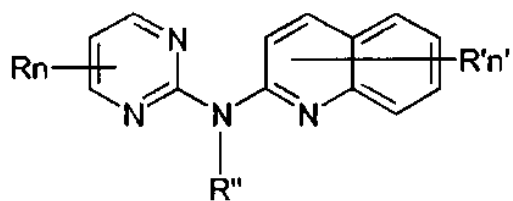
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

(11)



(Ik)

где:

R представляет собой атом водорода,

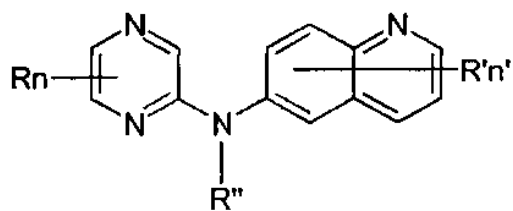
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или (C₁-C₃)алкильную группу,

(12)



(Il)

где:

R представляет собой атом водорода,

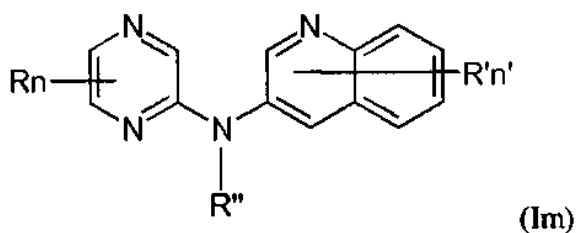
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

(13)



где:

R представляет собой атом водорода,

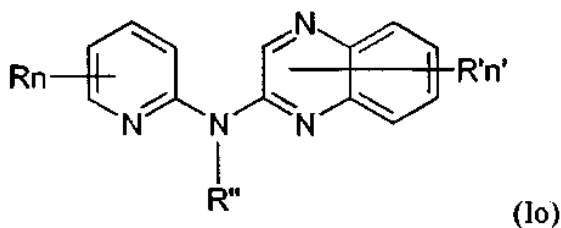
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

(14)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, или группу, выбранную из группы -NO₂, группы -CN и (C₁-C₃)алкильной группы, где указанный алкил возможно является монозамещенным гидроксильной группой,

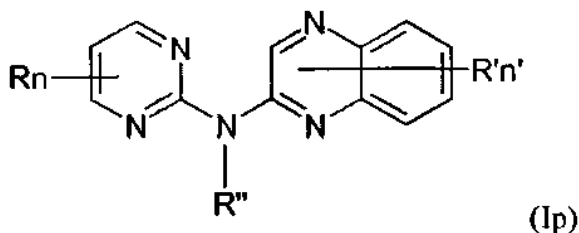
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или (C₁-C₃)фторалкильную группу,

(15)



где:

R представляет собой атом водорода,

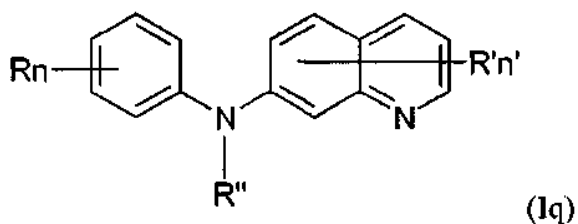
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

(16)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, группу (C₁-C₃)алкокси или группу (C₁-C₃)фторалкокси,

R'' является таким, как определено в п. 1,

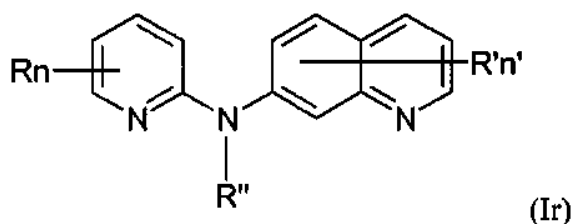
n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из группы -NR₁R₂, N-метилпиперазинильной группы, группы (C₁-C₃)алкокси и группы морфолино,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

(17)



где:

R независимо представляет собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

R'' является таким, как определено в п. 1,

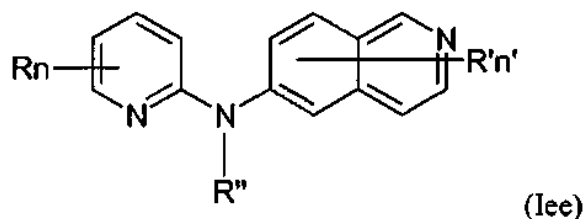
n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода или группу, выбранную из группы -NR₁R₂, группы морфолино и группы (C₁-C₃)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу,

(18)



где:

R независимо представляет собой атом водорода, (C₁-C₃)алкильную группу или (C₁-C₃)фторалкильную группу,

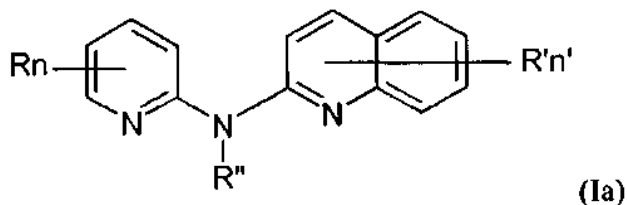
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 2,
 R' представляет собой атом водорода или (C_1-C_3) алкильную группу,
 (19)

или одной из их фармацевтически приемлемых солей.

5 5. Применение соединения формулы (I) по п.1, которое альтернативно выбрано из:
 (1)



где:

15 R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу,
 выбранную из (C_1-C_3) алкильной группы, группы $-CN$, группы $-COOR_1$, (C_1-C_3)
)фторалкильной группы, группы $-NO_2$ и группы (C_1-C_3) алкокси,

R_1 представляет собой атом водорода или (C_1-C_3) алкильную группу,

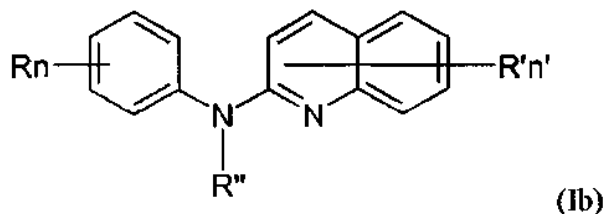
R'' является таким, как определено в п. 1,

20 n является таким, как определено в п. 1, и более предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или (C_1-C_3) алкильную группу,

(2)



30 где:

R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу,
 выбранную из (C_1-C_3) алкильной группы, группы (C_1-C_3) фторалкокси и группы фенокси,

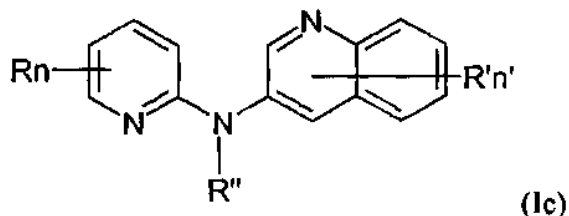
R'' является таким, как определено в п. 1,

35 n является таким, как определено в п. 1, и более предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1,

R' представляет собой атом водорода,

(3)

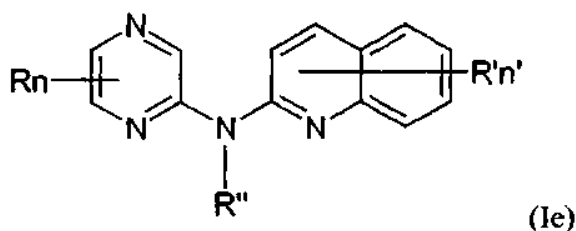


45 где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C_1-C_3)
)алкильной группы, группы $-NO_2$ и группы (C_1-C_3) алкокси,

R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и более предпочтительно равно 1,
 n' является таким, как определено в п. 1,
 R' представляет собой атом водорода,
 (4)



где:

R представляет собой атом водорода,

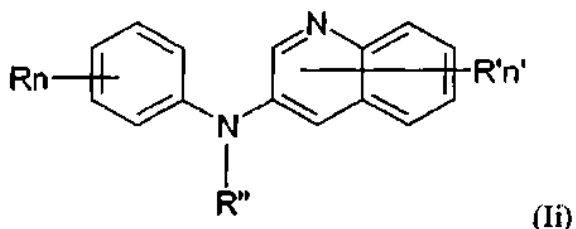
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1,

R' представляет собой атом водорода или атом галогена,

(5)



где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу (C₁-C₃)алкокси,

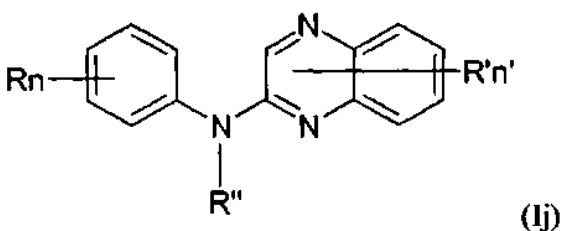
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и предпочтительно равно 1,

R' представляет собой атом водорода,

(6)



где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из группы (C₁-C₃)фторалкокси и (C₁-C₃)алкильной группы,

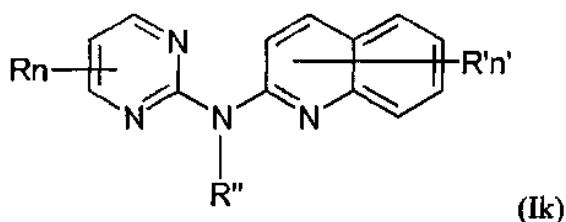
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и более предпочтительно равно 2,

n' является таким, как определено в п. 1,

R' представляет собой атом водорода,

(7)



где:

R представляет собой атом водорода,

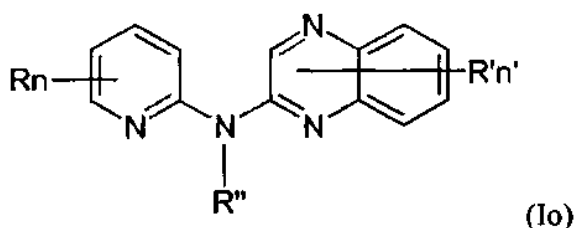
R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1 и более предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1,

R' представляет собой атом водорода,

(8)



где:

R независимо представляет собой атом водорода или группу, выбранную из (C₁-C₃) алкильной группы и группы -CN,

R'' является таким, как определено в п. 1,

n является таким, как определено в п. 1, и более предпочтительно равно 1,

n' является таким, как определено в п. 1, и более предпочтительно равно 1,

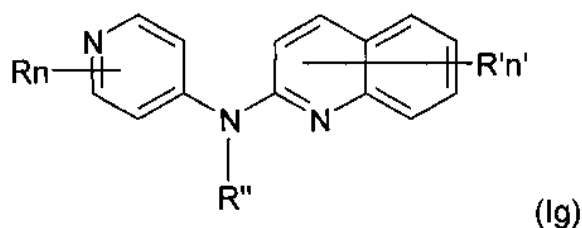
R' представляет собой атом водорода,

(9)

или одной из их фармацевтически приемлемых солей.

6. Соединение формулы (I), которое альтернативно выбрано из:

(1) соединения формулы (Ig),



где:

R независимо представляет собой атом водорода,

n равно 1,

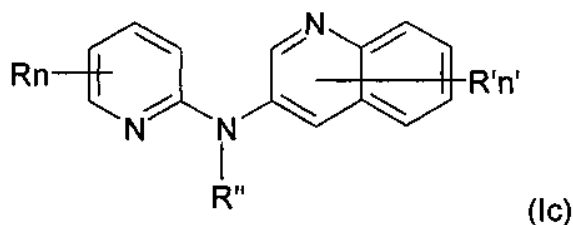
n' равно 1,

R' представляет собой атом галогена,

R'' представляет собой атом водорода,

или одной из его фармацевтически приемлемых солей;

(2) соединения формулы (Ic),



где:

R независимо представляет собой группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -COOR₁, (C₁-C₃)фторалкильной группы, группы -NO₂, группы -NR₁R₂ и группы (C₁-C₃)алкокси,

R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода,

n равно 1,

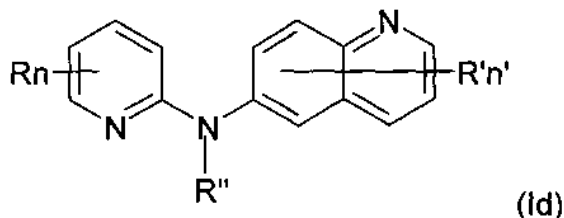
n' равно 1,

R'' представляет собой атом водорода,

R' представляет собой атом водорода,

или одной из его фармацевтически приемлемых солей;

(3) соединения формулы (Id),



где:

R независимо представляет собой группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, (C₁-C₃)фторалкильной группы и группы (C₁-C₃)алкокси,

n равно 1,

n' равно 1,

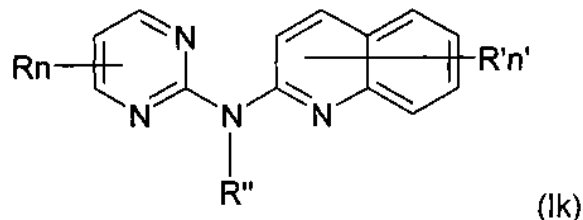
R'' представляет собой атом водорода,

R' представляет собой атом водорода,

или одной из его фармацевтически приемлемых солей.

7. Соединение формулы (I), которое альтернативно выбрано из:

(1) соединения формулы (Ik),



где:

R независимо представляет собой атом водорода,

n равно 1,

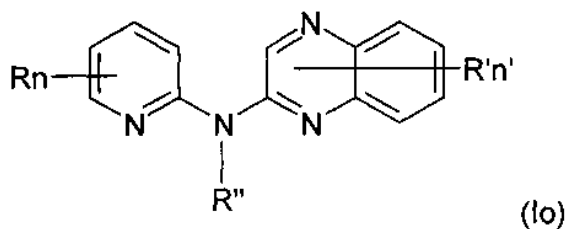
n' равно 1,

R'' представляет собой атом водорода,

R' представляет собой атом водорода, атом галогена или (C₁-C₃)алкильную группу,

или одной из его фармацевтически приемлемых солей;

(2) соединения формулы (I_o),



где:

10 R независимо представляет собой атом водорода, атом галогена или группу, выбранную из (C₁-C₃)алкильной группы, группы -CN и группы -NO₂, где указанный алкил возможно является монозамещенным гидроксильной группой,

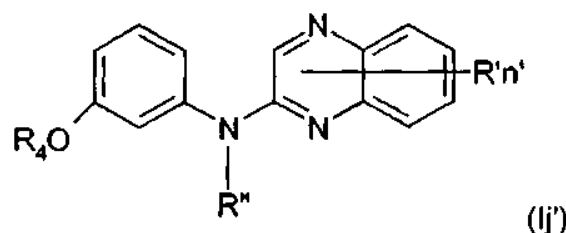
n равно 1, 2 или 3,

n' равно 1,

15 R¹ представляет собой атом водорода, атом галогена или (C₁-C₃)фторалкильную группу,

R'' представляет собой атом водорода, или одной из его фармацевтически приемлемых солей;

(3) соединения формулы (I_{j'})



где:

R₄ представляет собой (C₁-C₃)фторалкильную группу,

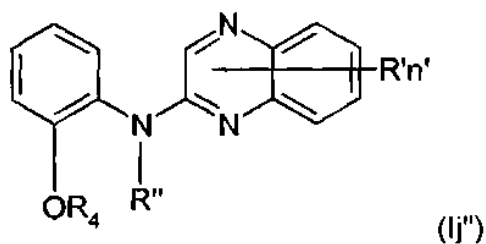
R' представляет собой атом водорода,

30 R'' представляет собой атом водорода,

n' равно 1,

или одной из его фармацевтически приемлемых солей;

(4) соединения формулы (I_{j''})



где:

R₄ представляет собой (C₁-C₃)фторалкильную группу,

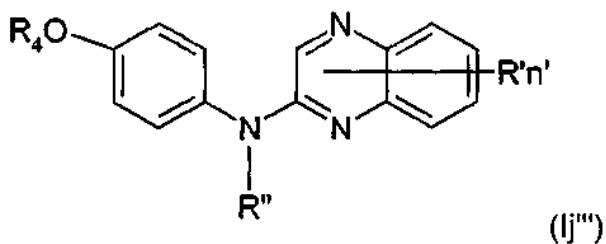
R' представляет собой атом водорода,

45 R'' представляет собой атом водорода,

n' равно 1,

или одной из его фармацевтически приемлемых солей;

(5) соединения формулы (I_{j'''})



где:

R_4 представляет собой (C_1-C_3) фторалкильную группу,

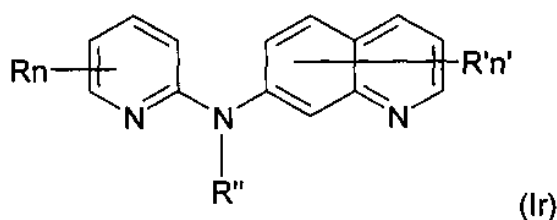
R' представляет собой атом водорода,

R'' представляет собой атом водорода,

n' равно 1,

или одной из его фармацевтически приемлемых солей.

8. Соединение формулы (I), которое представляет собой соединение формулы (Ir),



где:

R независимо представляет собой атом водорода или (C_1-C_3) алкильную группу,

R_1 и R_2 независимо представляют собой (C_1-C_3) алкильную группу,

n равно 1,

n' равно 1,

R' представляет собой $-NR_1R_2$ группу, морфолино группу или группу (C_1-C_3) алкокси,

R'' представляет собой атом водорода,

или одну из его фармацевтически приемлемых солей.

9. Применение соединения, выбранного из следующих:

- (1) (8-хлорхинолин-2-ил)-пиридин-2-иламин
- (2) 2-(хинолин-2-иламино)-изоникотиновая кислота
- (3) (4-метилпиридин-2-ил)-хинолин-2-иламин
- (4) пиридин-2-илхинолин-2-иламин
- (5) 2-(8-хлорхинолин-2-иламино)-изоникотиновая кислота
- (6) (8-хлорхинолин-2-ил)-(4-метилпиридин-2-ил)-амин
- (7) 6-(хинолин-2-иламино)-никотинитрил
- (8) хинолин-2-ил-(4-трифторметоксифенил)-амин
- (9) пиридин-2-илхинолин-3-иламин
- (10) (3-метоксипиридин-2-ил)-хинолин-3-иламин
- (11) хинолин-3-ил-(5-трифторметилпиридин-2-ил)-амин
- (12) (5-нитропиридин-2-ил)-хинолин-3-иламин,
- (13) (5-метилпиридин-2-ил)-хинолин-3-иламин
- (14) 2-(хинолин-3-иламино)-изоникотиновая кислота
- (15) хинолин-6-ил-(5-трифторметилпиридин-2-ил)-амин
- (16) (6-метилпиридин-2-ил)-хинолин-6-иламин
- (17) N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (18) 8-хлор-N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин

- (19) 4-метил-N-(пиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (20) 4-метил-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (21) 3-метил-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (22) 3-метил-N-(пиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- 5 (23) 6-((4-метилхинолин-2-ил)амино)никотинонитрил
- (24) 6-((3-метилхинолин-2-ил)амино)никотинонитрил
- (25) 6-хлор-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (26) 6-хлор-N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (27) 4-метил-N-(5-нитропиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- 10 (28) N-(3-нитропиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (29) 8-хлор-N-(3-нитропиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (30) 2-((4-метилхинолин-2-ил)амино)никотинонитрил
- (31) N-(3-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (32) N-(5-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- 15 (33) 2-(хинолин-2-иламино)изоникотинонитрил
- (34) N-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (35) 8-хлор-N-(3-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (36) 8-хлор-N-(5-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (37) 8-хлор-N-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- 20 (38) N-(3-метоксипиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (39) N-(5-нитропиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (40) 6-((8-хлорхинолин-2-ил)амино)никотинонитрил
- (41) N-(5-фторпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (42) N-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- 25 (43) 8-хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (44) 2-((8-хлорхинолин-2-ил)амино)никотиновая кислота
- (45) 4-метил-N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (46) 3-метил-N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (47) 5-циано-2-(хинолин-2-иламино)пиридин-1-ия хлорид
- 30 (48) 2-((8-хлорхинолин-2-ил)амино)-4-метилпиридин-1-ия хлорид
- (49) 8-хлор-N-(4-этилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (50) 8-хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (51) 8-хлор-N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (52) 6-((8-хлорхинолин-2-ил)амино)-2-метилникотинонитрил
- 35 (53) 8-хлор-N-(4-хлорпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (54) 8-метил-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (55) N-(5-бром-4-метилпиридин-2-ил)-8-хлорхинолин-2-амин
- (56) 8-хлор-N-(3-этил-6-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (57) 8-фтор-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- 40 (58) 8-бром-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (59) метил-6-(хинолин-2-иламино)никотинат
- (60) метил-6-[(8-хлорхинолин-2-ил)амино]пиридин-3-карбоксилат
- (61) метил-6-[(3-метилхинолин-2-ил)амино]пиридин-3-карбоксилат
- (62) метил-2-[(8-хлорхинолин-2-ил)амино]пиридин-3-карбоксилат
- 45 (63) 8-метокси-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
- (64) N-(4-метилпиридин-2-ил)-5-нитрохинолин-2-амин
- (65) 2-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-2,8-диамин
- (66) N-(4-метилпиридин-2-ил)-5-аминохинолин-2-амин

- (67) метил-6-[(4-метилхинолин-2-ил)амино]пиридин-3-карбоксилат
 (68) 8-хлор-N-[4-(трифторметил)пиридин-2-ил]хинолин-2-амин
 (69) 2-[(8-хлорхинолин-2-ил)амино]пиридин-3-ол
 (70) 8-хлор-N-[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]хинолин-2-амин
 5 (71) 6-хлор-N-(5-фторпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (72) N-(6-этилпиридин-2-ил)-3-метилхинолин-2-амин
 (73) N-(5-фторпиридин-2-ил)-3-метилхинолин-2-амин
 (74) 3-метил-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]хинолин-2-амин
 (75) 4-N-(8-хлорхинолин-2-ил)-1-N,1-N-диметилбензол-1,4-диамин
 10 (76) N-(4-метоксифенил)хинолин-2-амин
 (77) 8-хлор-N-(4-метоксифенил)хинолин-2-амин
 (78) 4-метил-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (79) N-(4-метоксифенил)-3-метилхинолин-2-амин
 (80) 3-метил-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 15 (81) 1-N,1-N-диметил-4-N-(3-метилхинолин-2-ил)бензол-1,4-диамин
 (82) N-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (83) N-[3-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (84) N-[2-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (85) N-(4-нитрофенил)хинолин-2-амин
 20 (86) N-(3-фторфенил)хинолин-2-амин
 (87) 8-хлор-N-[3-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (88) 8-хлор-N-(3-фторфенил)хинолин-2-амин
 (89) 2-{[4-(трифторметокси)фенил]амино}хинолин-1-ия хлорид
 (90) 8-хлор-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 25 (91) 3-метил-N-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (92) 3-метил-N-[3-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (93) 3-метил-N-[2-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (94) 8-хлор-N-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (95) 3-метил-2-{[4-(трифторметокси)фенил]амино}хинолин-1-ия хлорид
 30 (96) 6-хлор-N-(4-(трифторметокси)фенил)хинолин-2-амин
 (97) 4-метил-2-{[4-(трифторметокси)фенил]амино}хинолин-1-ия хлорид
 (98) 8-бром-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (99) 8-фтор-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (100) 8-метил-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 35 (101) N-(4-бутоксифенил)-8-хлорхинолин-2-амин
 (102) N-(4-феноксифенил)хинолин-2-амин
 (103) 8-метокси-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (104) 8-хлор-N-[3-хлор-4-(трифторметокси)фенил]хинолин-2-амин
 (105) N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-3-амин
 40 (106) N-(3-нитропиридин-2-ил)хинолин-3-амин
 (107) N-(5-метилпиридин-2-ил)хинолин-6-амин
 (108) N-(3-метоксипиридин-2-ил)хинолин-6-амин
 (109) 6-хлор-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (110) 8-бром-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 45 (111) 8-метил-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (112) 8-хлор-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (113) N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (114) 4-метил-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин

- (115) 3-метил-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (116) 8-фтор-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (117) 8-метокси-N-(пиразин-2-ил)хинолин-2-амин
 (118) N-(пиридин-3-ил)хинолин-3-амин
 5 (119) 8-хлор-N-(пиридин-4-ил)хинолин-2-амин
 (120) N-(пиридин-4-ил)хинолин-2-амин
 (121) N-(пиридин-4-ил)хинолин-3-амин
 (122) N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-3-амин
 (123) N-(4-метоксифенил)хинолин-3-амин
 10 (124) N-[4-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
 (125) N-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
 (126) N-[3-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
 (127) N-[2-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
 (128) N-(пиримидин-2-ил)хинолин-2-амин
 15 (129) 8-хлор-N-(пиримидин-2-ил)хинолин-2-амин
 (130) 4-метил-N-(пиримидин-2-ил)хинолин-2-амин
 (131) N-(пиразин-2-ил)хинолин-6-амин
 (132) N-(пиразин-2-ил)хинолин-3-амин
 (135) N-(пиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 20 (136) N-(4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (137) 6-(хиноксалин-2-иламино)пиридин-3-карбонитрил
 (138) N-(6-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (139) N-(4-метилпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)хиноксалин-2-амин
 (140) N-(3,5-дихлор-4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 25 (141) N-(4-метил-3-нитропиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (142) N-(пиримидин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (143) 4-N,4-N-диметил-7-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-4,7-диамин
 (144) 4-(морфолин-4-ил)-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-7-амин
 (145) 4-метокси-N-(пиридин-2-ил)хинолин-7-амин
 30 (146) 4-метокси-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-7-амин
 (147) 4-N,4-N-диметил-7-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-4,7-диамин
 (148) 5,8-диметил-N-(5-метилпиридин-2-ил)изохинолин-6-амин
 (149) 5,8-диметил-N-(5-трифторметилпиридин-2-ил)изохинолин-6-амин
 (150) N-(4-метилпиридин-2-ил)-8-нитрохинолин-2-амин
 35 (151) 6-хлор-N-(6-этилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (152) 6-хлор-N-(5-метилпиридин-2-ил)хинолин-2-амин
 (153) 6-хлор-N-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]хинолин-2-амин
 (154) N2-(8-хлорхинолин-2-ил)-4-метилпиридин-2,3-диамин
 (155) N-(4-бутоксифенил)-3-метилхинолин-2-амин
 40 (156) 4-N-(6-хлорхинолин-2-ил)-1-N,1-N-диметилбензол-1,4-диамин
 (157) 8-хлор-N-(3-хлор-4-метоксифенил)хинолин-2-амин
 (158) N1-(8-хлорхинолин-2-ил)-4-(трифторметокси)бензол-1,2-диамин
 (159) N-(3-аминопиридин-2-ил)хинолин-3-амин
 (160) 6-хлор-N-(4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 45 (161) N-(4-этилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (162) N-(5-бром-4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (163) N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
 (164) [2-(хиноксалин-2-иламино)пиридин-4-ил]метанол

- (165) N-(4-метил-5-нитропиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
- (166) N-(4-метоксифенил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-7-амин
- (167) 4-метокси-N-[4-(трифторметокси)фенил]хинолин-7-амин
- (168) N-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)хинолин-7-амин и их

5 фармацевтически приемлемых солей

для получения лекарственного средства для предупреждения, ингибирования или
лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным
старением, выбранных из синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), прогерии,
преждевременного старения, обусловленного ВИЧ инфекцией, мышечной дистрофии,
10 болезни Шарко-Мари-Тута, синдрома Вернера, устойчивого к инсулину диабета типа
II, остеопороза и старения кожи, рестриктивной дермопатии.

10. Соединение, выбранное из соединений

- (10) (3-метоксипиридин-2-ил)-хинолин-3-иламин
- (11) хинолин-3-ил-(5-трифторметилпиридин-2-ил)-амин
- 15 (12) (5-нитропиридин-2-ил)-хинолин-3-иламин,
- (13) (5-метилпиридин-2-ил)-хинолин-3-иламин
- (14) 2-(хинолин-3-иламино)-изоникотиновая кислота
- (15) хинолин-6-ил-(5-трифторметилпиридин-2-ил)-амин
- (16) (6-метилпиридин-2-ил)-хинолин-6-иламин
- 20 (105) N-(6-метилпиридин-2-ил)хинолин-3-амин
- (106) N-(3-нитропиридин-2-ил)хинолин-3-амин
- (107) N-(5-метилпиридин-2-ил)хинолин-6-амин
- (108) N-(3-метоксипиридин-2-ил)хинолин-6-амин
- (119) 8-хлор-N-(пиридин-4-ил)хинолин-2-амин
- 25 (124) N-[4-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
- (125) N-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
- (126) N-[3-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
- (127) N-[2-(трифторметокси)фенил]хиноксалин-2-амин
- (128) N-(пиримидин-2-ил)хинолин-2-амин
- 30 (129) 8-хлор-N-(пиримидин-2-ил)хинолин-2-амин
- (130) 4-метил-N-(пиримидин-2-ил)хинолин-2-амин
- (135) N-(пиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
- (136) N-(4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
- (137) 6-(хиноксалин-2-иламино)пиридин-3-карбонитрил
- 35 (138) N-(6-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
- (139) N-(4-метилпиридин-2-ил)-3-(трифторметил)хиноксалин-2-амин
- (140) N-(3,5-дихлор-4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
- (141) N-(4-метил-3-нитропиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
- (145) 4-метокси-N-(пиридин-2-ил)хинолин-7-амин
- 40 (146) 4-метокси-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-7-амин
- (147) 4-N,4-N-диметил-7-N-(4-метилпиридин-2-ил)хинолин-4,7-диамин
- (159) N-(3-аминопиридин-2-ил)хинолин-3-амин
- (160) 6-хлор-N-(4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
- (161) N-(4-этилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
- 45 (162) N-(5-бром-4-метилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
- (163) N-(4,6-диметилпиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин
- (164) [2-(хиноксалин-2-иламино)пиридин-4-ил]метанол
- (165) N-(4-метил-5-нитропиридин-2-ил)хиноксалин-2-амин

(168) N-(4-метилпиридин-2-ил)-4-(морфолин-4-ил)хинолин-7-амин

а также их фармацевтически приемлемых солей, таких как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, фумарат, цитрат, трифторацетат, аскорбат, трифлат, мезилат, тозилат, формиат, ацетат и малат.

- 5 11. Фармацевтическая композиция для предупреждения, ингибирования или лечения патологических или непатологических состояний, связанных с преждевременным старением, выбранных из синдрома прогерии Хатчинсона-Гилфорда (HGPS), прогерии, преждевременного старения, обусловленного ВИЧ инфекцией, мышечной дистрофии, болезни Шарко-Мари-Тута, синдрома Вернера, устойчивого к инсулину диабета типа
- 10 II, остеопороза и старения кожи, рестриктивной дермопатии, содержащая по меньшей мере одно соединение, как определено в любом из пп.6, 7, 8 и 10.

15

20

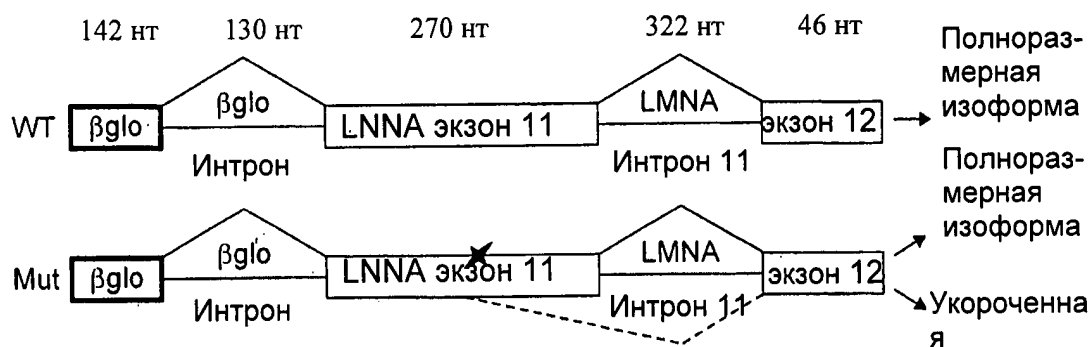
25

30

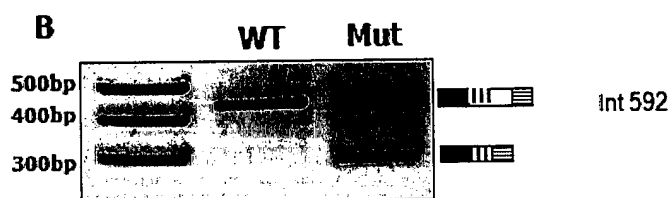
35

40

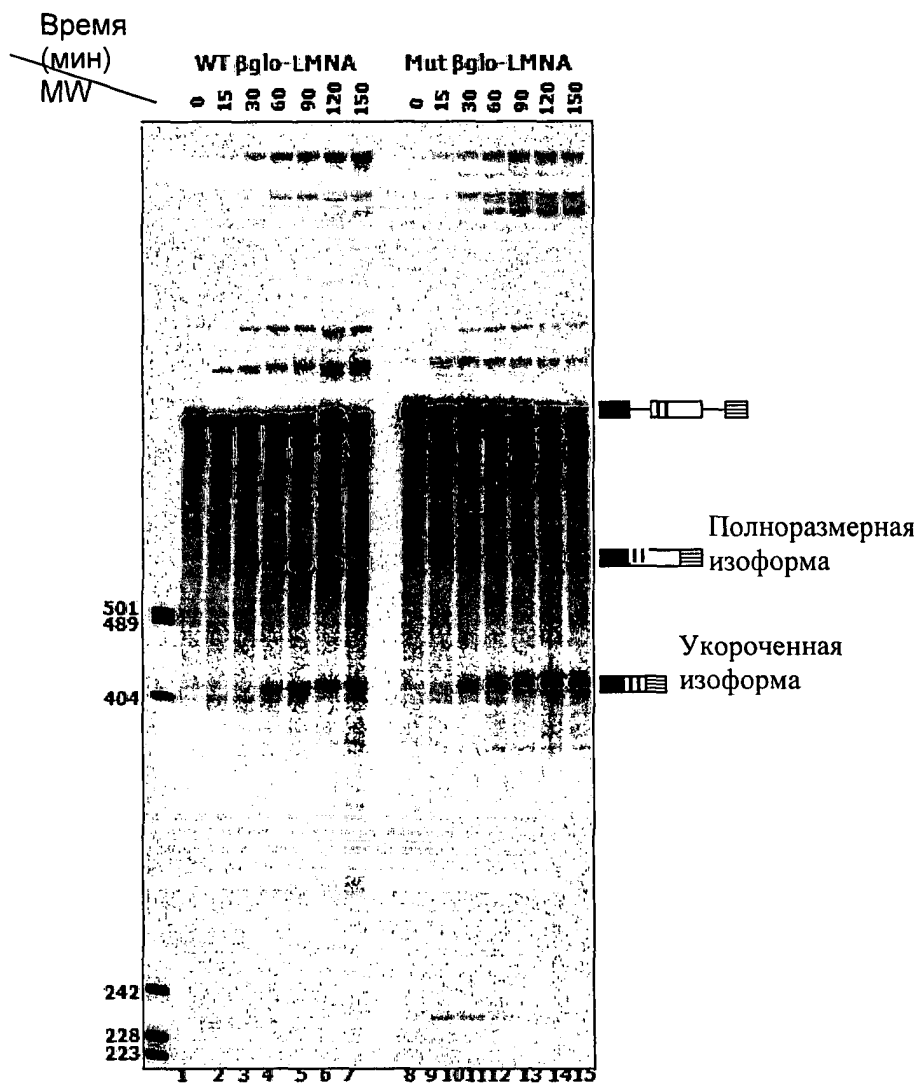
45



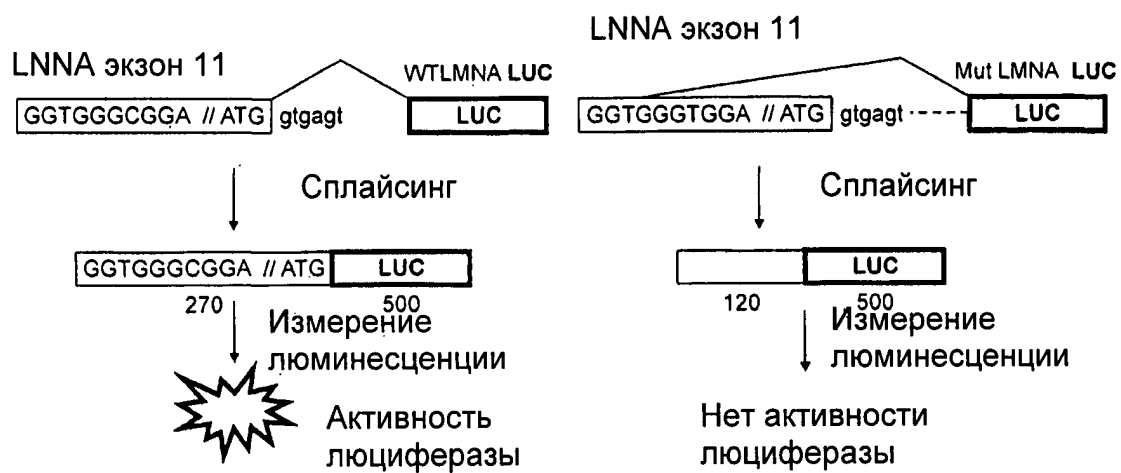
Фиг. 1А



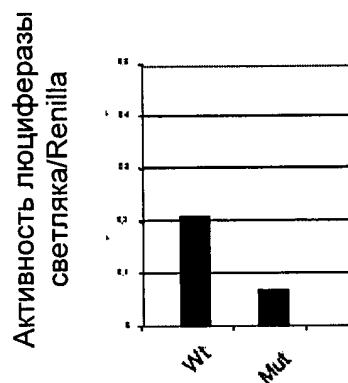
Фиг. 1В



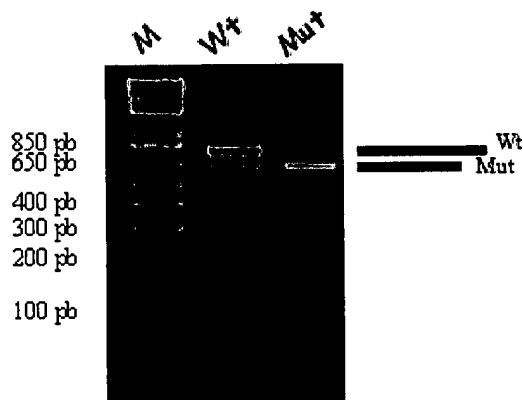
Фиг. 1С



Фиг. 2А



Фиг. 2В



Фиг. 2С