

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

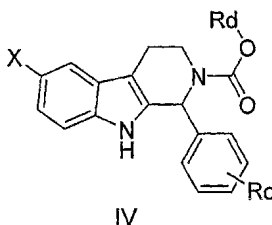
(11) **016575**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.06.29</p> <p>(21) Номер заявки
200601697</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2005.03.15</p> | <p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/497</i> (2006.01)
<i>A61K 31/437</i> (2006.01)
<i>A61K 31/506</i> (2006.01)
<i>A61K 31/5355</i> (2006.01)
<i>A61K 31/551</i> (2006.01)
<i>A61K 31/541</i> (2006.01)
<i>C07D 471/04</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ КАРБОЛИНА, ПОЛЕЗНЫЕ В ИНГИБИРОВАНИИ АНГИОГЕНЕЗА

- | | |
|---|---|
| <p>(31) 60/552,725</p> <p>(32) 2004.03.15</p> <p>(33) US</p> <p>(43) 2007.02.27</p> <p>(86) PCT/US2005/008481</p> <p>(87) WO 2005/089764 2005.09.29</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПиТиСи ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)</p> <p>(72) Изобретатель:
Моон Йоунг-Чоон, Цао Лянсянь,
Тамиларасу Надараджан, Ци Хунянь,
Чой Соонгиу, Леннокс Уилльям
Джозеф, Корсон Дональд Томас, Хванг
Сеонгвоо (US)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н., Павловский А.Н. (RU)</p> | <p>(56) EP-A-0549916
WO-A-9737658
ISHIDA J. ET AL.: "Antitumor Agents 201. Cytotoxicity of Harmine and beta-Carboline Analogs" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 9, no. 23, 6 December 1999 (1999-12-06), pages 3319-3324, XP004183731 ISSN: 0960-894X Compound 25
US-A1-2003040527
WO-A-03033496
WO-A-03099821
BOYER S.J.: "SMALL MOLECULE INHIBITORS OF KDR (VEGFR-2) KINASE: AN OVERVIEW OF STRUCTURE ACTIVITY RELATIONSHIPS" CURRENT TOPICS IN MEDICINAL CHEMISTRY, BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, HILVERSUM, NL, vol. 2, no. 9, September 2002 (2002-09), pages 973-1000, XP008033112 ISSN: 1568-0266 the whole document</p> |
|---|---|

- (57) В соответствии с настоящим изобретением были идентифицированы соединения общей формулы IV, которые посттранскрипционно ингибируют экспрессию VEGF. Изобретение относится к соединениям, которые являются полезными в ингибировании продуцирования VEGF, в ингибировании ангиогенеза и/или в лечении рака, диабетической ретинопатии или экссудативной дегенерации желтого пятна.



016575 B1

016575 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 60/552725, поданной 15 марта 2004 г., которая включена в настоящую заявку путем ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям для ингибирования ангиогенеза.

Уровень техники

Аберрантный ангиогенез играет критическую роль в патогенезе многочисленных заболеваний, включая злокачественные, ишемические, воспалительные и иммунные нарушения (Carmeliet, *Nat. Med.*, 9 (6): 653-60 (2003), Ferrara, *Semin. Oncol.*, 29 (6 Suppl 16): 10-4 (2002)). Самые известные из этих нарушений - рак, экссудативная дегенерация желтого пятна и диабетическая ретинопатия (DR), последние два из которых являются ведущей причиной слепоты в Соединенных Штатах (Witmer et al., *Prog. Retin Eye Res.*, 22(1): 1-29 (2003), Clark et al., *Nat. Rev. Drug Discovery*, 2: 448-459 (2003)). В течение прошлого десятилетия понимание молекулярной базы ангиогенеза значительно выросло. Были идентифицированы многочисленные цитокины и факторы роста, которые стимулируют ангиогенез, такие как VEGF, FGF-2, PDGF, IGF-1, TGF, TNF- α , G-CSF (Ferrara et al., *Nat. Med.*, 5 (12): 1359-64 (1999), Kerbel et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2 (10): 727-39 (2002), Rofstad et al., *Cancer Res.*, 60 (17): 4932-8 (2000)). Среди этих факторов роста сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет центральную роль в ангиогенезе (Ferrara, *Semin., Oncol.*, 29 (6 Suppl 16): 10-4 (2002)).

VEGF, также известный как VEGF-A, был первоначально идентифицирован в отношении способности индуцировать проницаемость сосудов и вызывать пролиферацию клеток эндотелия сосудов (Leung et al., *Science*, 246: 1306-1309 (1989), Plouet et al., *EMBO J.*, 8:3801-3806 (1989), Connolly et al., *J. Biol. Chem.*, 264:20017-20024 (1989)). VEGF кодируется отдельным геном, который дает начало четырем изоформам путем альтернативного сплайсинга (Tischer et al., *J. Biol. Chem.*, 266: 11947-11954 (1991)). Все четыре изоформы используют одну и ту же необычно длинную и богатую парами GC 5'-UTR, а также 3'-UTR, которая включает многократные детерминанты стабильности РНК. Рецепторы VEGFR-2 (также известный как KDR или Flk-1) и VEGFR-1 (ранее известный как Flt1) распознают димерную форму VEGF (Ortega et al., *Front. Biosci.*, 4:D141-52 (1999), Sato et al., *Annals of New York Academy of Science*, 902:201-207, (2000)). Высокоспецифичный рецептор VEGFR-2 экспрессируется на эндотелиальных клетках. VEGF, связывающийся с рецептором VEGFR-2, активирует активность тирозинкиназы рецептора, приводя к пролиферации клеток эндотелия, дифференцировке и примитивному формированию сосуда (Shalaby et al., *Nature*, 376: 62-66 (1995)). VEGFR-1 ингибирует рост клеток эндотелия, либо действуя как приманка, либо подавляя сигнальные пути через VEGFR-2 (Fong et al., *Nature*, 376: 66-70 (1995)).

Более 30 лет назад было сделано предположение, что ингибирование ангиогенеза опухоли могло бы быть эффективным подходом для лечения рака (Folkman, *N. Engl. J. Med.*, 285 (21): 1182-6 (1971)). Было показано, что VEGF и его рецептор играют центральную роль в ангиогенезе опухоли, особенно в ранних стадиях роста опухоли (Hanahan et al., *Cell*, 86:353-364, 1996)). Действительно, увеличенные уровни экспрессии VEGF коррелировали с плотностью микрососудов в первичных тканях опухоли (Gasparini et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 89:139-147 (1997)). Кроме того, увеличенные уровни транскрипта VEGF обнаружены фактически во всех обычных солидных опухолях (Ferrara et al., *Endocr. Rev.*, 18:4-25, 1997)). В общем, онкологические пациенты имеют более высокое уровни VEGF по сравнению с их уровнями у людей без опухоли, и высокие уровни VEGF в сыворотке/плазме были связаны с неблагоприятным прогнозом (Dirix et al., *Br. J. Cancer*, 76: 238-243 (1997)). В соответствии с ролью VEGF в ангиогенезе опухоли VEGF-отрицательные зародышевые стволовые клетки показали резко сниженную способность образовывать опухоли у голых мышей (Carmeliet et al., *Nature*, 380:435-439 (1996)). Прямое свидетельство участия VEGF в туморогенезе было продемонстрировано при использовании антител, специфичных к VEGF, в человеческих ксенотрансплантатах, внедренных голым мышам (Kim et al., *Nature*, 362:841-844 (1993), Nichlin et al., *Drug Discovery Today*, 6:517-528 (2001)). В этих исследованиях ингибирование роста опухоли положительно коррелировало со сниженным формированием сосудов в обработанных антителами опухолях. Последующие эксперименты, в которых использовали растворимые рецепторы, доказали важность активности VEGF в росте опухоли (Lin et al., *Cell Growth Differ.*, 9(1): 49-58 (1998)) и продемонстрировали, что инактивация VEGF обработкой специфичными антителами непосредственно привела к почти полной супрессии связанной с опухолью неоваскуляризации (Borgstrom et al., *Prostate*, 35:1-10 (1998), Yuan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93:14765-14770 (1996)).

В отношении экссудативной дегенерации желтого пятна и диабетической ретинопатии, доклинические эксперименты и клинические испытания продемонстрировали, что сверхпродуцирование VEGF является критической для аберрантной ретикулярной или хориоидальной неоваскуляризации (рассматривается в Witmer et al., *Prog Retin Eye Res.*, 22(1):1-29 (2003)). Было с очевидностью показано, что внутриглазные уровни VEGF сильно коррелируют с активной ретикулярной/хориоидальной неоваскуляризацией (CNV) у больных с такими заболеваниями, как диабетическая ретинопатия и влажная дегенерация желтого пятна (Funatsu et al., *Am. J. Ophthalmol.*, 133 (4):537-43 (2002), Lip et al., *Ophthalmology*, 108(4): 705-10 (2001)). Кроме того, исследования с использованием трансгенных мышей продемонстрировали, что суперэкспрессия VEGF в ретикулярных пигментных эпителиоцитах или клетках зрительного рецептора

приводит к хориоидальной или ретинальной неоваскуляризации (Schwesinger et al., *Am. J. Pathol.*, 158(3): 1161-72 (2001), Ohno-Matsui et al., *Am. J. Pathol.*, 160(2): 711-9 (2002)). В недавних исследованиях нейтрализующие антитела, растворимый рецептор, антагонисты рецептора или siRNA оказались эффективными в ослаблении VEGF-опосредованного формирования кровеносных сосудов в моделях животных и в клинике (Eyeteck Study Group, 22(2): 143-52 (2002), Krzystolik et al., *Arch. Ophthalmol.*, 120(3): 338-46 (2002), Shen et al., *Lab Invest.*, 82(2): 167-82(2002), Honda et al., *Gene Ther.*, 7(11): 978-85 (2000), Saishin et al., *J. Cell. Physiol.*, 195(2): 241-8 (2003)).

Экспрессия VEGF регулируется множеством факторов и средств, включая цитокины, факторы роста, стероидные гормоны и химические вещества, и мутации, которые модулируют активность онкогенов, таких как *ras* или ген супрессора опухоли VHL (Maxwell et al., *Nature*, 399: 271-275 (1999), Rak et al., *Cancer Res.*, 60:490-498 (2000)). Однако гипоксия представляет собой самый значительный физиологический сигнал для регуляции экспрессии VEGF. Гипоксия приводит к увеличенной экспрессии VEGF, увеличивая как уровень транскрипции, так и стабильность транскрипта VEGF (Ikeda et al., *J. Biol. Chem.* 270: 19761-19766 (1995), Stein et al., *Mol. Cell. Biol.* 18:3112-3119 (1998), Levy et al., *J. Biol. Chem.* 271:2746-2753 (1996)). Индуцируемый гипоксией фактор 1 α (HIF-1 α) представляет собой транскрипционный фактор, который усиливает экспрессию гена VEGF в клетках, испытывающих гипоксию, путем связывания с элементами ответа на гипоксию (HRE), расположенными в промоторе VEGF (Liu et al., *Circ. Res.*, 77:638-643 (1995), Semenza, *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 5:551-578 (1999)). Стабильность мРНК VEGF также значительно увеличивается вследствие связывания факторов с элементами в 3'-UTR (Goldberg et al., *J. Biol. Chem.* 277 (16):13635-40 (2002)). Кроме того, инициация трансляции транскрипта VEGF уникально регулируется. В условиях гипоксии трансляция большинства клеточных транскриптов, опосредуемая сар-зависимым процессом инициации трансляции в значительной степени ухудшается (Kraggerud et al., *Anticancer Res.*, 15:683-686 (1995)). Тем не менее, инициация трансляции мРНК VEGF является в условиях гипоксии уникальной в том, что она опосредуется через внутренний сайт посадки рибосомы (IRES) в составе 5'UTR VEGF (Stein et al., *Mol. Cell. Biol.* 18:3112-3119 (1998), Levy et al., *J. Biol. Chem.* 271:2746-2753 (1996), Huez et al., *Mol. Cell. Biol.*, 18:6178-6190 (1998), Akiri et al., *Oncogene*, 17:227-236 (1998)).

Многочисленные эксперименты наглядно показали, что рост опухоли может ингибироваться путем предупреждения неоваскуляризации (Lin et al., *Cell Growth Differ.*, 9(1):49-58 (1998), Zhu et al., *Invest. New Drugs*, 17:195-212 (1999)). Сосуды опухоли обычно являются незрелыми, подвергаются постоянной перестройке (Carmeliet, *Nat. Med.*, 9(6):653-60 (2003), Carmeliet et al., *Nature*, 407:249-257 (2000)). Активный и aberrантный ангиогенез является результатом нарушения в нормальном балансе проангиогенных и антиангиогенных факторов, включая различные цитокины, факторы роста и стероидные гормоны. Несмотря на сложность регулирования ангиогенеза опухоли, накопленные свидетельства указывают на то, что нацеливание единственного проангиогенного фактора могло бы быть достаточно, чтобы ингибировать ангиогенез опухоли и подавить рост опухоли (Kim et al., *Nature*, 362:841-844 (1993), Millauer et al., *Nature*, 367:576-579 (1994), Fong et al., *Cancer Res.*, 59:99-106 (1999)). Среди многих мишеней ангиогенеза, VEGF и его рецептор являются самыми привлекательными (Carmeliet, *Nat. Med.*, 9(6): 653-60 (2003), Ortega et al., *Front. Biosci.*, 4: D141-52 (1999)). Как отмечено выше, лечение с использованием моноклонального антитела, специфически нацеливающего VEGF, ингибирует рост опухолей в человеческих ксенотрансплантатах, введенных голым мышам. Впоследствии различные подходы, имевшие целью инактивировать передачу сигналов VEGF, были проверены в моделях опухоли и оказались очень эффективными в широком диапазоне линий опухолевых клеток, включая различные виды рака, саркомы и глиомы (Ferrara et al., *Endocr. Rev.*, 18: 4-25, 1997), Kim et al., *Nature*, 362: 841-844 (1993), Millauer et al., *Nature*, 367: 576-579 (1994), Fong et al., *Cancer Res.*, 59: 99-106 (1999), Geng et al., *Cancer Res.*, 61: 2413-2419 (2001)). Кроме того, ингибирование VEGF анти-VEGF антителом не приводило к значительным побочным эффектам у полностью развившихся грызунов или приматов (Ryan et al, *Toxicol. Pathol.*, 27: 78-86 (1999), Ferrara et al., *Nat. Med.*, 4: 336-340 (1998)). Вместе эти результаты указывают, что VEGF представляет собой действительную цель для разработки терапии опухоли. Действительно, во множестве клинических испытаний в стадии осуществления используют ингибиторы VEGF (Matter, *Drug Discovery Today*, 6: 1005-1024 (2001), Nichlin et al., *Drug Discovery Today*, 6: 517-528 (2001)).

Хотя несколько проангиогенных факторов участвуют в патологии экссудативной возрастной дегенерации желтого пятна, VEGF представляется наиболее значимым в патогенезе и развитии этого заболевания (Witmer et al., *Prog. Retin Eye Res.*, 22(1): 1-29 (2003), Holash et al., *Science*, 284: 1994-1998 (1999)). Данные от доклинических экспериментов и клинических испытаний продемонстрировали, что блокада одного только VEGF достаточна, чтобы облегчить или стабилизировать развитие заболевания (Eyeteck Study Group, 22(2): 143-52 (2002), Krzystolik et al., *Arch. Ophthalmol.*, 120 (3): 338-46 (2002), Shen et al., *Lab Invest.*, 82(2): 167-82 (2002), Honda et al., *Gene Ther.*, 7(11): 978-85 (2000), Saishin et al., *Cell. Physiol.*, 195(2): 241-8 (2003)). Например, ингибирование передачи сигналов VEGFR специфическим ингибитором тирозинкиназы достаточно, чтобы полностью предотвратить ретинальную неоваскуляризацию в мышинной модели преждевременной ретинопатии (Ozaki H., Seo MC, Ozaki et al., *Am. J. Pathol.*, 156(2): 697-707 (2000)). Кроме того, недавно было продемонстрировано, что короткие интерферирующие РНК (siRNA),

направленные к мышинному VEGF, значительно ингибировали глазную неоваскуляризацию после лазерной фотокоагуляции на модели мыши (Reich et al., *Mol. Vis.* 30; 9:210-6 (2003)). Эти результаты показывают, что селективное ингибирование экспрессии VEGF может быть достигнуто и подтверждает приемлемость этого подхода для лечения заболеваний, связанных с глазной неоваскуляризацией, таких как экссудативная дегенерация желтого пятна и диабетическая ретинопатия.

Три подхода использовались для ингибирования активности VEGF, включая (1) нейтрализацию активности VEGF при использовании специфического антитела, растворимого рецептора VEGF или аптамера олиго против взаимодействия VEGF/VEGFR (Kim et al., *Nature*, 362:841-844 (1993), Lin et al., *Cell Growth Differ.*, 9(1): 49-58 (1998), Borgstrom et al., *Prostate*, 35:1-10 (1998), Zhu et al., *Invest. New Drugs*, 17:195-212 (1999), Millauer et al., *Nature*, 367:576-579 (1994), Asano et al., *Jpn. J. Cancer Res.*, 90(1): 93-100 (1999), Brekken et al., *Cancer Res.*, 60(18): 5117-24 (2000)); (2) ингибирование VEGFR-опосредованной трансдукции сигнала специфическими малыми молекулами ингибиторов тирозинкиназы (Fong et al., *Cancer Res.*, 59:99-106 (1999), Wedge et al., *Cancer Res.*, 60(4): 970-5 (2000), Laird et al., *Cancer Res.*, 60(15): 4152-60 (2000)); и (3) ингибирование экспрессии VEGF/VEGFR при использовании антисмысловой последовательности, siRNA или рибозима (Reich et al., *Mol. Vis.* 30; 9:210-6 (2003), Parry et al., *Nucleic Acids Res.*, 27: 2569-2577 (1999), Ellis et al., *Surgery*, 120: 871-878 (1996), Filleur et al., *Cancer Res.*, 63 (14):3919-22 (2003)). Хотя все эти подходы показывают значительное ингибирование ангиогенеза *in vivo*, они связаны со значительными ограничениями. Например, терапевтические белки (антитело и растворимые рецепторы) или олигомеры (антисмысловой, siRNA и рибозим) представляют собой большие молекулы со слабой проницаемостью, которые обычно требуют парентерального введения и являются дорогостоящими в получении. Для лечения хронической глазной неоваскуляризации, многократные инъекции могут быть непрактичными вследствие потенциальных осложнений, таких как отслоение сетчатки и связанные с процедурой инфекции. Кроме того, ингибиторы тирозинкиназы имеют потенциально ограниченную специфичность. VEGF конститутивно экспрессируется в небольших количествах в нормальных глазных и других тканях, и таким образом может быть вредно полностью подавить функцию VEGF путем системного введения антитела или ингибиторов тирозинкиназы, особенно в случае пациентов с AMD и RD, многие из которых также являются гипертониками (Giles et al., *Cancer*, 97(8): 1920-8 (2003), Sugimoto et al., *J. Biol. Chem.*, 278(15): 12605-8 (2003), Bergsland et al., *American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting*, 20-23 May, 2000, New Orleans, LA, USA, Abstract 939), De Vore et al., *American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting*, 20-23 May, 2000, New Orleans, LA, USA, Abstract 1896).

Таким образом, сохраняется потребность в разработке, характеристике и оптимизации молекул для развития новых препаратов против ангиогенеза. Соответственно, задачей настоящего изобретения является получение таких соединений.

Все документы, упомянутые здесь, включены в настоящую заявку путем ссылки, как если бы они были полностью раскрыты здесь.

Сущность изобретения

В соответствии с настоящим изобретением были идентифицированы соединения, которые ингибируют экспрессию VEGF на пост-транскрипционном уровне.

В одном аспекте изобретение относится к соединениям формулы (IV), которые являются полезными в ингибировании продуцирования VEGF, в ингибировании ангиогенеза и/или в лечении рака, диабетической ретинопатии или экссудативной дегенерации желтого пятна.

В другом аспекте изобретение относится к ингибированию ангиогенеза и/или лечения рака, диабетической ретинопатии, ревматоидного артрита, псориаза, атеросклероза, хронического воспаления, других хронических связанных с воспалением заболеваний и нарушений, ожирения или экссудативной дегенерации желтого пятна, с использованием соединений, описанных здесь.

Эти и другие аспекты изобретения будут более понятны в отношении следующих предпочтительных вариантов осуществления и подробного описания.

Краткое описание фигур

Фиг. 1 иллюстрирует ингибирование экспрессии VEGF определенным соединением изобретения; фиг. 2 показывает, что соединение изобретения не действует на активность фосфодиэстеразы 5 (PDE-5).

Подробное описание изобретения

Аберрантная повышающая регуляция сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), ключевого фактора для ангиогенеза, является важным компонентом в патогенезе болезненных состояний, таких как рак, диабетическая ретинопатия, ревматоидный артрит, псориаз, атеросклероз, хроническое воспаление, другие хронические связанные с воспалением заболевания и нарушения, ожирение или экссудативная дегенерация желтого пятна. В соответствии с настоящим изобретением были идентифицированы соединения, которые ингибируют экспрессию VEGF на посттранскрипционном уровне, и разработаны способы их применения. Соединения изобретения обладают от наномолярной до субнаномолярной активностью в отношении ингибирования экспрессии VEGF.

А. Соединения данного изобретения.

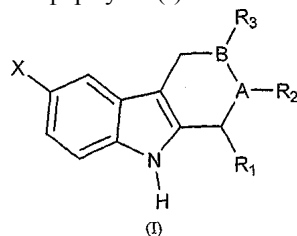
В одном аспекте изобретение относится к соединениям, которые являются полезными в ингибиро-

вании продуцирования VEGF, в ингибировании ангиогенеза и/или в лечении рака, диабетической ретинопатии или экссудативной дегенерации желтого пятна. В некоторых вариантах осуществления соединения изобретения специфически ингибируют продуцирование VEGF, в то время как в других вариантах осуществления соединения изобретения ингибируют экспрессию VEGF, а также экспрессию других факторов ангиогенеза, таких как FGF-2. В этом отношении пан-ангиогенный ингибитор может быть предпочтительным в способах ингибирования роста опухоли, в то время как специфические ингибиторы VEGF могут быть предпочтительными для лечения нарушения, связанного с глазной неоваскуляризацией (Eyetechnology Study Group, 22(2):143-52 (2002)).

Соединения изобретения обычно включают один или более хиральных центров и также могут существовать как рацемические смеси (R/S) или как энантиомерно чистые композиции. Соединения могут существовать как (R) или (S) изомеры (когда присутствует один хиральный центр) в энантиомерно чистых композициях. В предпочтительном варианте осуществления соединения изобретения представляют собой (S) изомеры и могут существовать как энантиомерно чистые композиции, включающие только (S) изомер. Специалисту понятно, что когда присутствует более одного хирального центра, соединения изобретения могут существовать как (R,R), (R,S), (S,R), (S,S) и т.д. изомеры. Предпочтительные соединения включают (S,S) и (S,R) изомеры.

В рамках изобретения "энантиомерно чистый" относится к композициям, состоящим в основном из индивидуального изомера, предпочтительно состоящим на 90, 92, 95, 98, 99 или 100% из индивидуального изомера.

Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению, полезные в ингибировании продуцирования VEGF, включают соединения формулы (I) как показано ниже.



в которой

X обозначает водород; C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами; гидроксильную группу; галоген; C₁-C₅ алкокси, необязательно замещенный фенилом;

A обозначает N;

B обозначает C;

R₁ обозначает C₆ арил, замещенный группой R₀;

R₀ обозначает галоген; циано; нитро; сульфонил, причем сульфонил может быть замещен C₁-C₆ алкилом или морфолинилом; аминогруппу, причем аминогруппа может быть замещена C₁-C₆ алкилом, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, алкилсульфонил, морфолинилом или тетрагидропиранилом; C₁-C₆ алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным гидроксильным, галогеном или амино; группой -C(O)-R_n; или группой -OR_a;

R_a обозначает водород; C₂-C₈ алкенил; группу -C(O)O-R_b; -C(O)-NH-R_b; C₁-C₈ алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным гидроксильным, галогеном, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкокси-C₁-C₄ алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, ацетамино, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, арилом, морфолинилом, тиоморфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, 1,3-диоксолан-2-он, оксиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, фуран, имидазол, изоксазол, изотиазол, оксазол, пиразол, тиазол, тиофен или тетразол;

где аминогруппа может быть замещена C₁-C₄ алкоксикарбонил, имидазолом, изотиазолом, пиразолом, пиридином, пиразином, пиримидином, пирролом, тиазолом, где пиридин и тиазол могут быть необязательно замещены C₁-C₄ алкилом;

причем алкиламино и диалкиламино могут быть по алкилу замещены гидроксильным, C₁-C₄ алкокси, имидазолом, пиразолом, пирролом или тетразолом и

причем морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и оксиранил могут быть замещены группами -C(O)-R_n, -C(O)O-R_n или C₁-C₄ алкил, причем C₁-C₄ алкил может быть замещен гидроксильным;

R_b обозначает гидроксил; amino; алкиламино, причем алкиламино может быть по алкилу замещен гидроксильным, amino, алкиламино или C₁-C₄ алкокси; C₁-C₄ алкокси; C₂-C₈ алкенил; C₂-C₈ алкинил; арил, причем арил может быть замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена и C₁-C₄ алкокси; фуран; или C₁-C₈ алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным C₁-C₄ алкокси, арилом, amino, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил;

R₂ обозначает группу -C(O)O-R_d;

R_d фенил; причем фенил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным галогеном, нитрогруппой, C₁-C₆ алкилом, -C(O)O-R_e, или -OR_e;

R_e обозначает водород; C_1-C_6 алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным галогеном или алкоксигруппой; или фенил, причем фенил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным галогеном или алкоксигруппой; и

R_n обозначает гидроксил, C_1-C_4 алкокси, amino или C_1-C_6 алкил.

Как очевидно для специалиста, соединения формулы (I) включают по меньшей мере один стерео-генный центр (например, в заместителе R_1) и могут существовать как рацемическая смесь или как энантиомерно чистая композиция. В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) представляют собой (S) изомер в энантиомерно чистой композиции.

В рамках изобретения термин "алкил" в целом относится к насыщенным углеводородным радикалам прямой, разветвленной или циклической конфигурации, включающим метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, циклогексил, н-гептил, октил, н-октил и т.п. В некоторых вариантах осуществления алкильные заместители могут включать C_1-C_8 , C_1-C_6 или C_1-C_4 алкильные группы. Алкил может быть замещен одним или более галогенами или алкоксигруппами. Например, алкил может представлять собой галогеналкил, дигалогеналкил или тригалогеналкил.

В рамках настоящего изобретения "алкенил" в целом относится к прямым, разветвленным или циклическим алкеновым радикалам, имеющим одну или более углерод-углеродных двойных связей, таким как C_2-C_8 и C_2-C_6 алкенильные группы, включая 3-пропенил.

В рамках изобретения "алкинил" в целом относится к прямым, разветвленным или циклическим алкиновым радикалам, имеющим одну или более углерод-углеродных тройных связей, таким как C_2-C_8 и C_2-C_6 алкинильные группы, включая гекс-3-ин.

В рамках изобретения "арил" относится к карбоциклической ароматической кольцевой структуре. К арильным группам относятся ароматические кольца, содержащие от пяти до двадцати атомов углерода. Кольцевые арильные структуры включают соединения, имеющие одну или более кольцевых структур, такие как моно-, би- или трициклические соединения. Примеры арильных групп, которые включают фенил, толил, антраценил, флуоренил, инденил, азуленил, фенантренил (то есть фенантрен) и нафтил (то есть нафталин) кольцевые структуры. В определенных вариантах осуществления арильная группа может быть замещена.

В рамках изобретения "гетероарил" относится к циклическим ароматическим кольцевым структурам, в которых один или более атомов в кольце, гетероатом(ы) являются элементом, отличным от углерода. Гетероатомы обычно представляют собой атомы O, S или N. К гетероарилам относятся и независимо выбираются O-, N- и S-гетероарильные кольцевые структуры. Кольцевая структура может включать соединения, имеющие одну или более кольцевых структур, таких как моно-, би- или трициклические соединения. В некоторых вариантах осуществления гетероарильные группы могут быть выбраны из гетероарильных групп, которые содержат один или более гетероатом, два или более гетероатома, три или более гетероатома или четыре или более гетероатома. Кольцевые гетероарильные структуры могут быть выбраны из тех, которые содержат пять или более атомов, шесть или более атомов или восемь или более атомов. Примеры кольцевых структур гетероарила включают акридин, бензимидазол, бензоксазол, бензодиоксол, бензофуран, дигидрохромен-4-онил, 1,3-диазин, 1,2-диазин, 1,2-диазол, 1,4-диазанафталин, фуран, фуразан, имидазол, индол, изоксазол, изохинолин, изотиазол, изоиндолил, оксазол, пурин, пиридазин, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиррол, хинолин, хиноксалин, тиазол, тиофен, 1,3,5-триазин, 1,2,4-триазин, 1,2,3-триазин, тетразол и хиназолин. В определенных вариантах осуществления гетероарил может быть замещен.

В рамках изобретения "гетероцикл" относится к циклическим кольцевым структурам, в которых один или более атомов в кольце, гетероатом(ы) являются элементом, отличным от углерода. Гетероатомы обычно представляют собой атомы O, S или N. К гетероциклам относятся и независимо выбираются O-, N- и S-гетероциклические кольцевые структуры. Кольцевая структура может включать соединения, имеющие одну или более кольцевых структур, таких как моно-, би-, или трициклические соединения. В некоторых вариантах осуществления гетероциклические группы могут быть выбраны из гетероциклических групп, которые содержат один или более гетероатом, два или более гетероатома, три или более гетероатома или четыре или более гетероатома. Примеры гетероциклических групп включают морфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, гидантоинил, валеролактамил, оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридинил или тетрагидропиридинил и т.п. В определенных вариантах осуществления гетероцикл может быть замещен.

В рамках изобретения "алканоил" в целом относится к группе со структурой $-C(O)-R$. В определенных вариантах осуществления R может являться водородом, алкилом, 4-морфолинилом или тиазоламиногруппой.

В рамках изобретения "алкокси" в целом относится к группе со структурой $-O-R$. В определенных вариантах осуществления R может представлять собой алкил, такой как C_1-C_5 алкил.

В рамках настоящего изобретения галогеновые заместители могут быть независимо выбраны из таких галогенов, как фтор, хлор, бром, йод и астат.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления X обозначает водород; C_1-C_6 алкил, не-

обязательно замещенный одним или более галогенами; гидроксильную группу; галоген; C₁-C₅ алкокси, необязательно замещенный фенолом.

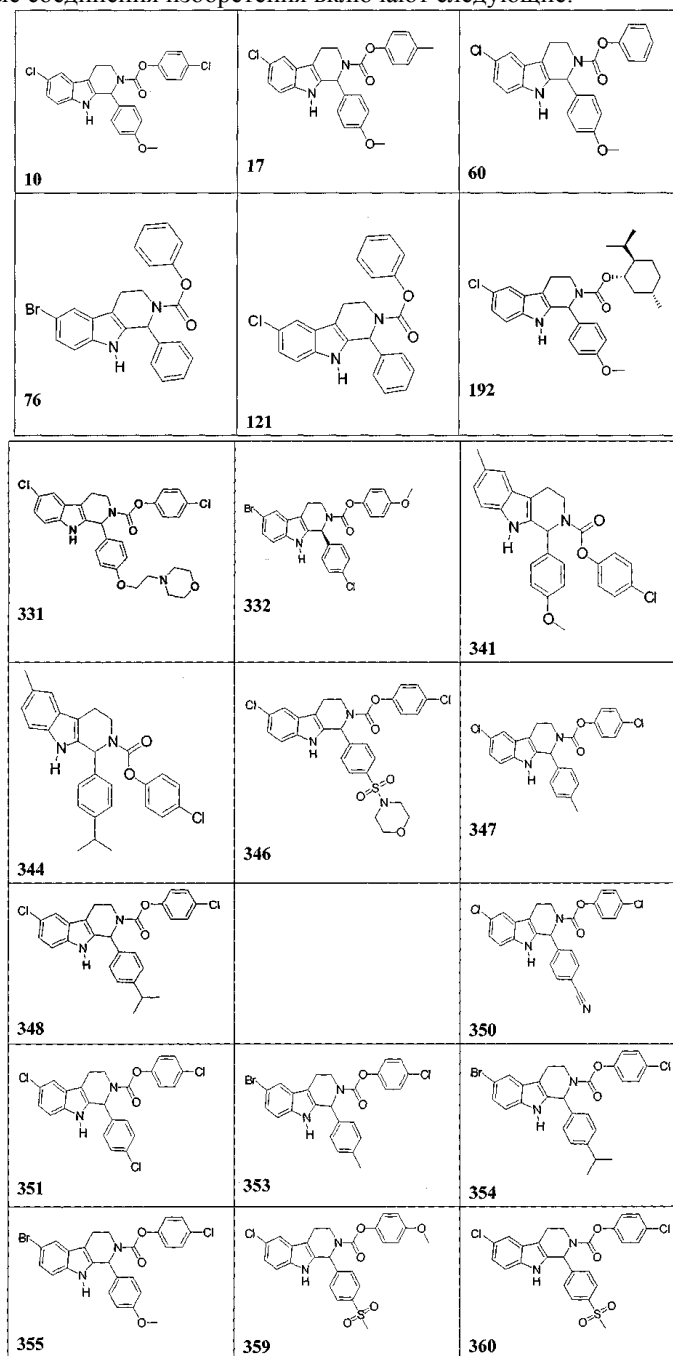
R₁ обозначает C₆ арил, замещенный группой R₀;

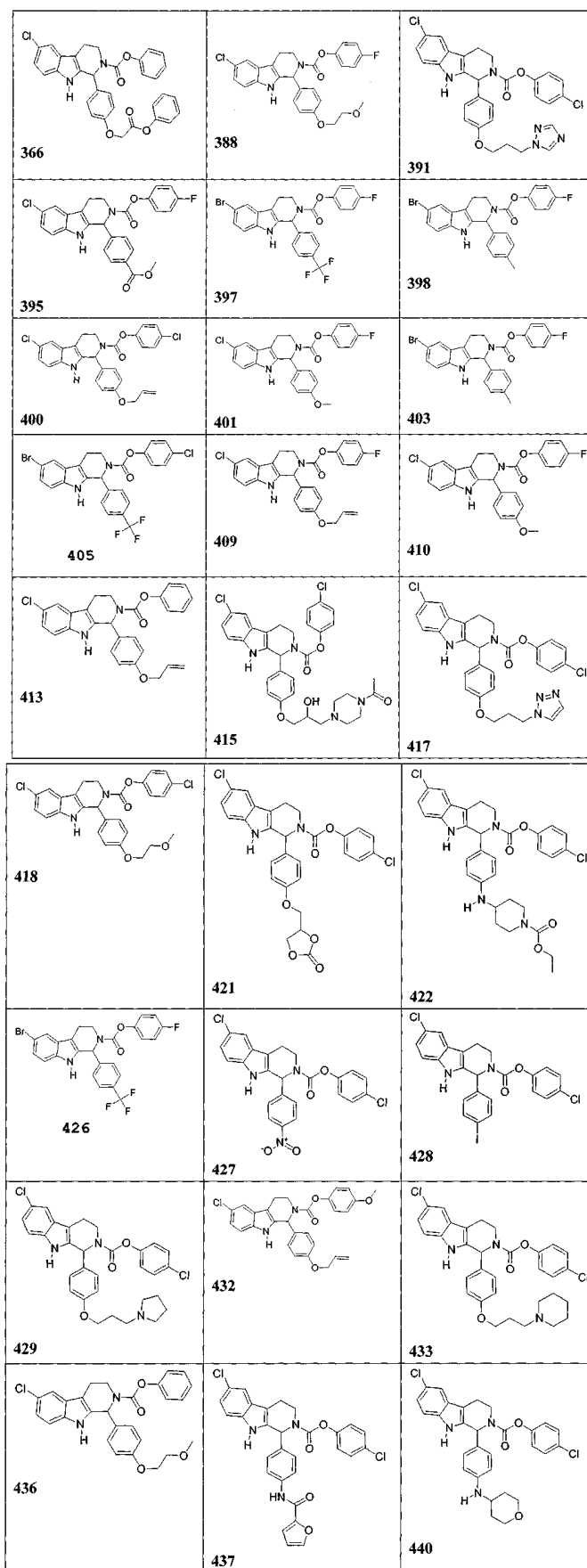
R₂ обозначает группу -C(O)O-R_d;

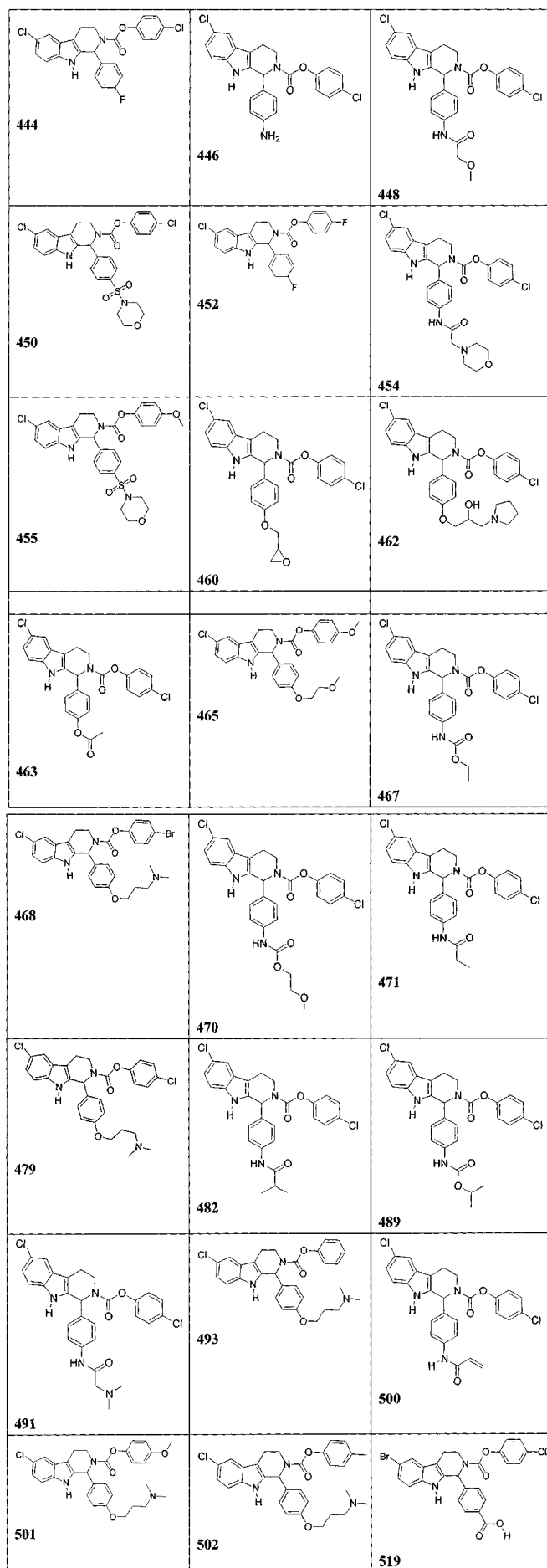
R_d фенол; причем фенол может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным галогеном, нитрогруппой, C₁-C₆ алкилом, -C(O)O-R_e или -OR_e.

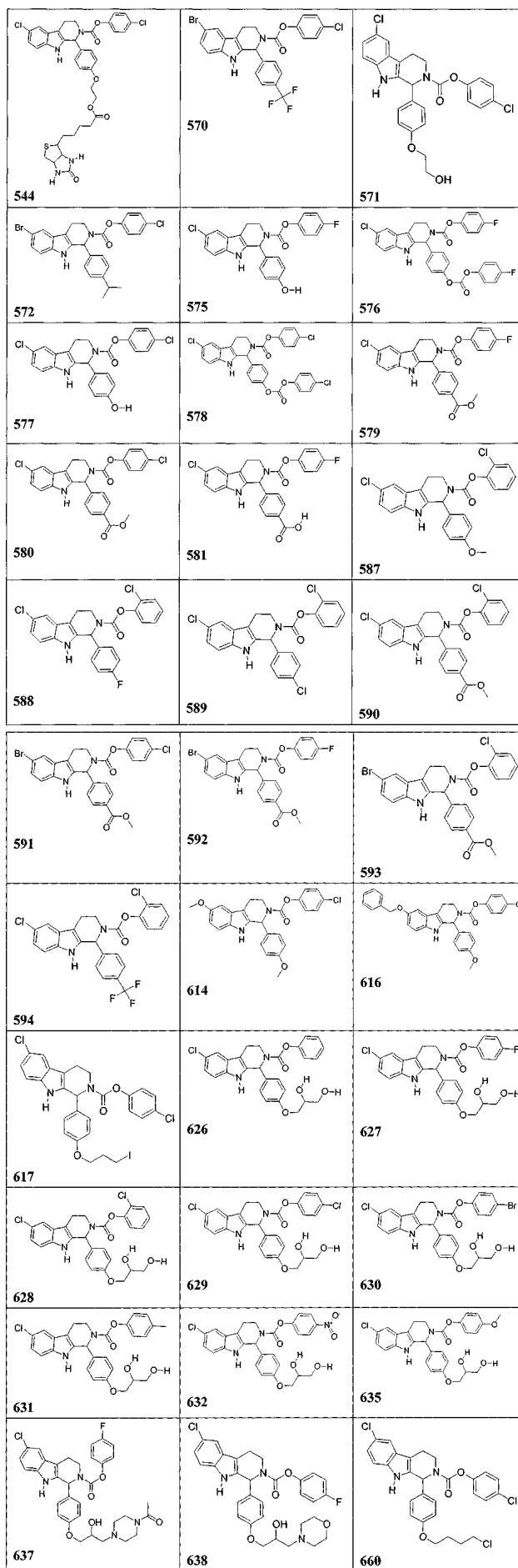
В рамках настоящего изобретения в случае, если одна или более функциональных групп, охватывающих X, R₁, R₂, R₀, R_a, R_b, R_c, R_d и R_e, включены в молекулу формулы (IV), каждая из этих функциональных групп в любом положении может быть независимо выбрана и, необязательно, независимо замещена. Далее, где указано родовое название заместителя для любого положения в молекулах согласно настоящему изобретению, следует понимать, что этот родовой заместитель может быть заменен более конкретными заместителями, и полученные молекулы находятся в рамках молекул настоящего изобретения.

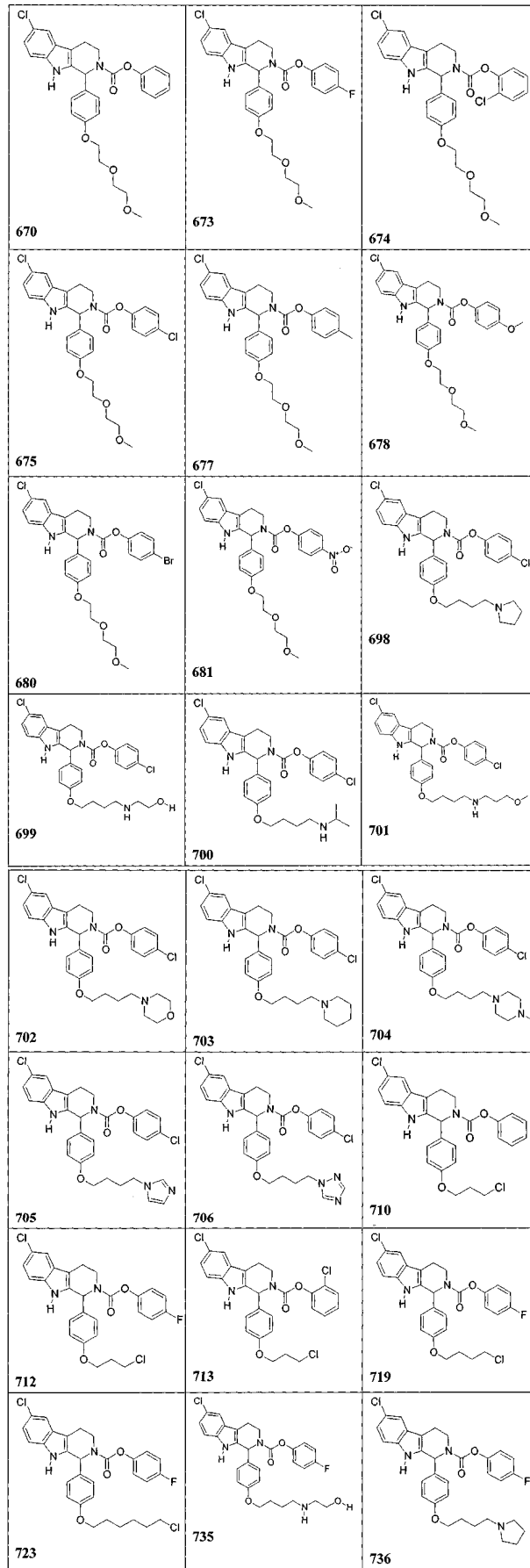
Предпочтительные соединения изобретения включают следующие.

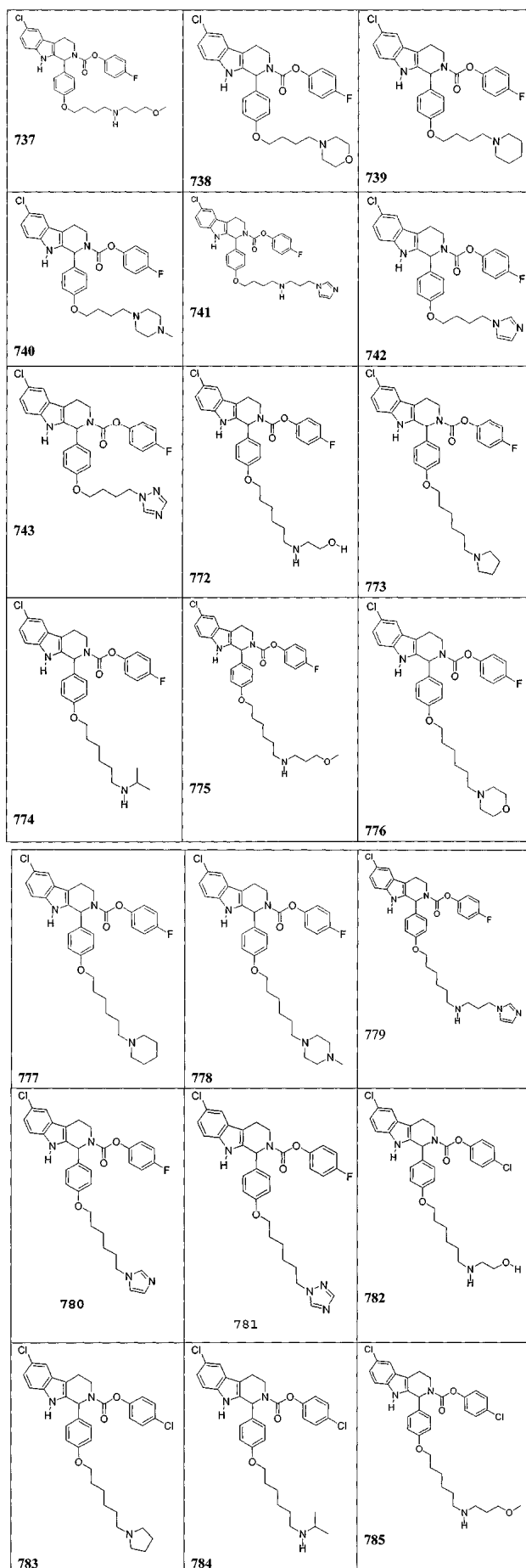


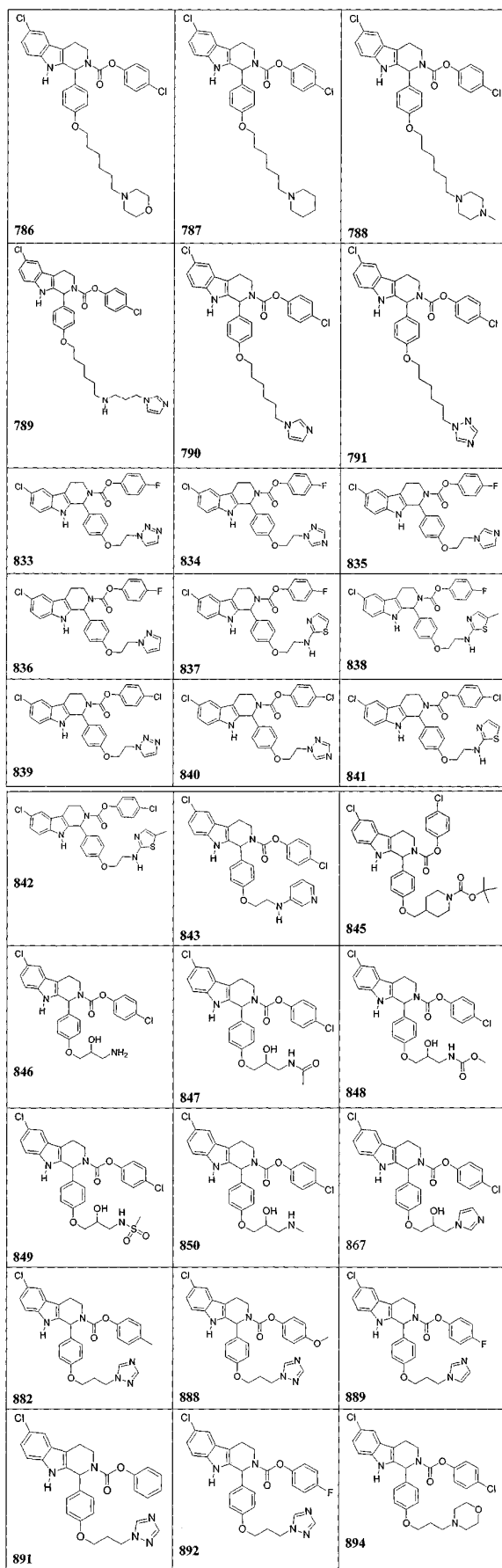


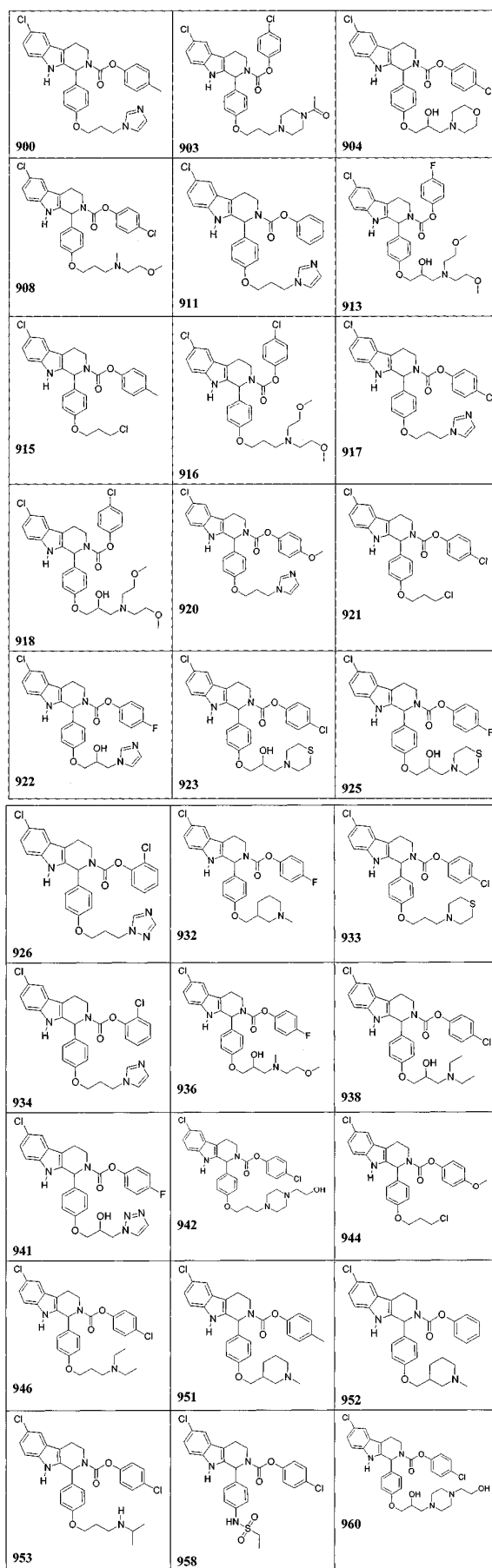


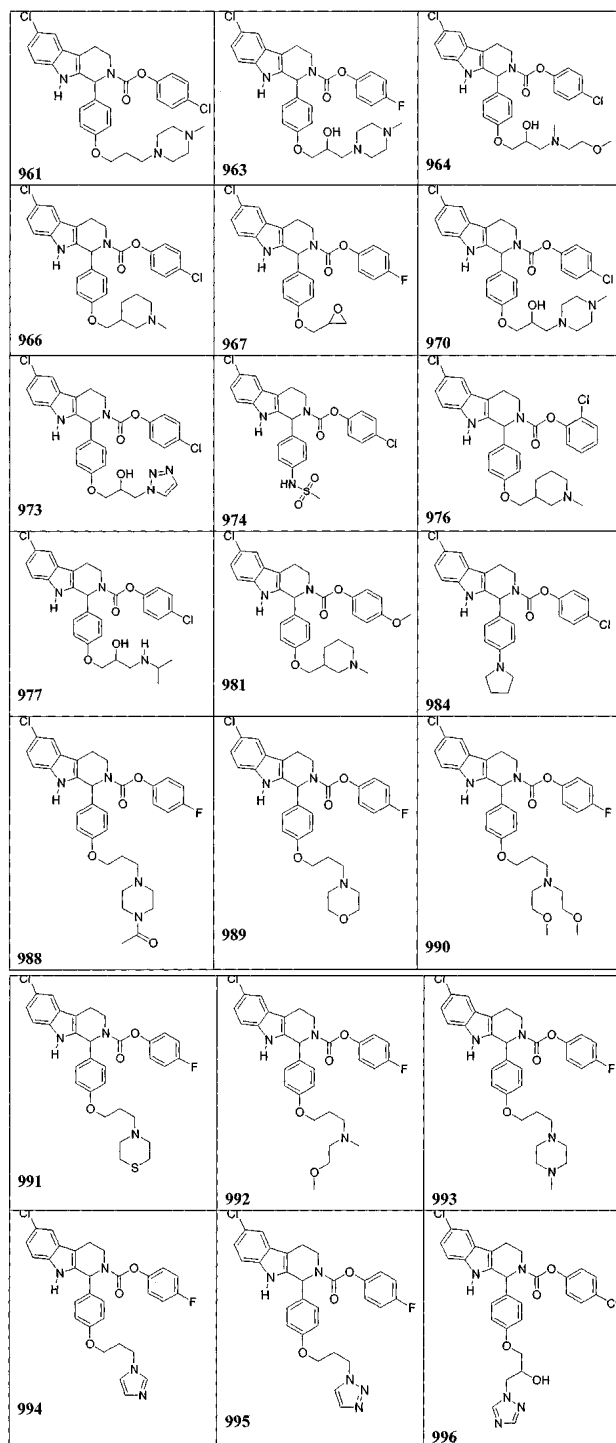












В определенных вариантах осуществления предпочтительные соединения включают соединения с EC_{50} в тесте ELISA VEGF, описанном в примере 2, менее чем приблизительно 2 мкМ, более предпочтительно от приблизительно 2 до приблизительно 0,04 мкМ (от 200 до 40 нМ); более предпочтительно от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,008 мкМ (от 40 до 8 нМ) и более предпочтительно менее чем приблизительно 0,008 мкМ (<8 нМ). Особенно предпочтительными соединениями являются соединения №№ 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 17, 23, 25, 81, 102, 112, 140, 328, 329, 330, 331, 332, 355, 816, 817, 818, 823, 824, 825, 830, 831, 832, 837, 838, 841, 842, 843 и их региоизомеры. В одном варианте осуществления предпочтительные соединения изобретения образуют рацемическую смесь, и в другом варианте осуществления соединения изобретения являются изомерами (R), (S), (R,R), (S,S), (R,S), (S,R) в энантимерно чистой композиции. Более предпочтительно соединения изобретения представляют собой (S)-изомеры в энантимерно чистой композиции.

Указанные выше соединения перечислены только в качестве примеров, которые могут использоваться в способах данного изобретения. На основании настоящего раскрытия для специалиста будет очевидно, какие другие соединения, включенные в рамки заявленного изобретения, будут пригодны для использования в описанных здесь способах.

В. Получение соединений данного изобретения.

Соединения изобретения могут быть получены любым способом, известным из уровня техники. Например, соединения изобретения могут быть получены согласно следующим общим схемам. Более конкретно схема I может быть использована для получения соединения формулы I. Схема Ia может быть использована в сочетании со схемой I, когда R₂ обозначает -CH₂-фуранил. Альтернативно для асимметричного синтеза, когда R₂ обозначает водород или гидроксил, может быть использована схема Ib.

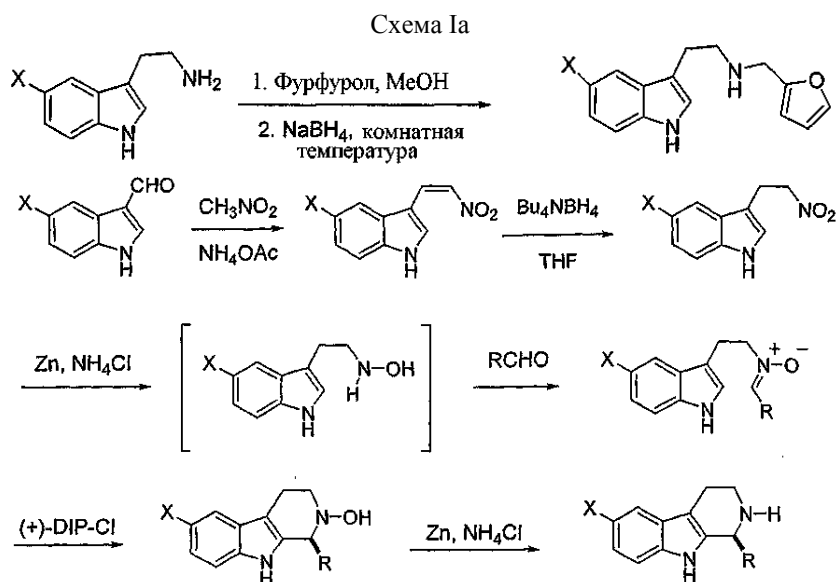
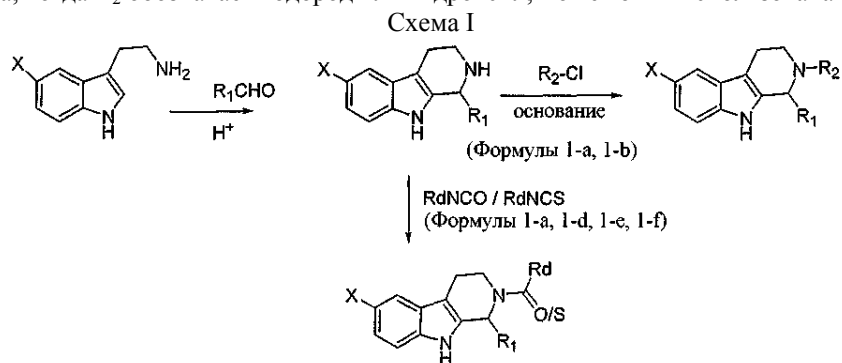
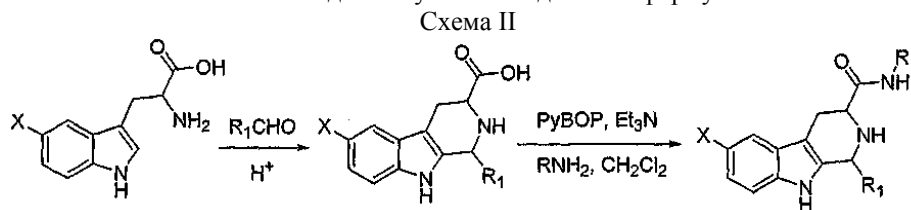
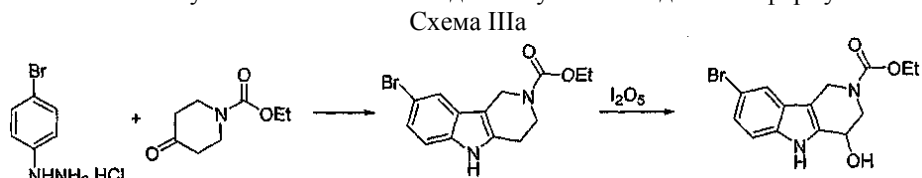


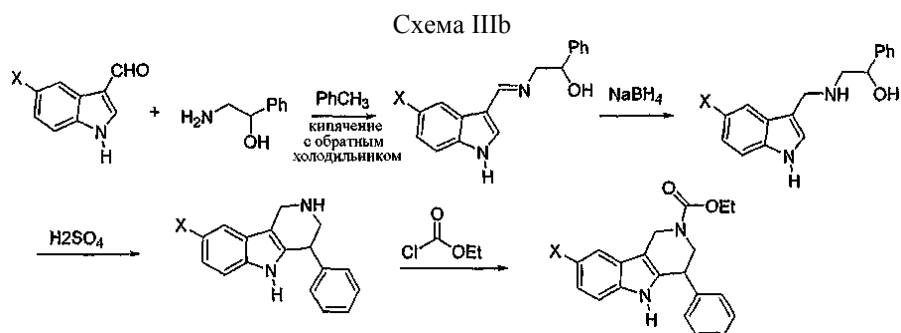
Схема II может быть использована для получения соединений формулы I-h.



Схемы IIIa или IIIb могут быть использованы для получения соединений формулы I-i.



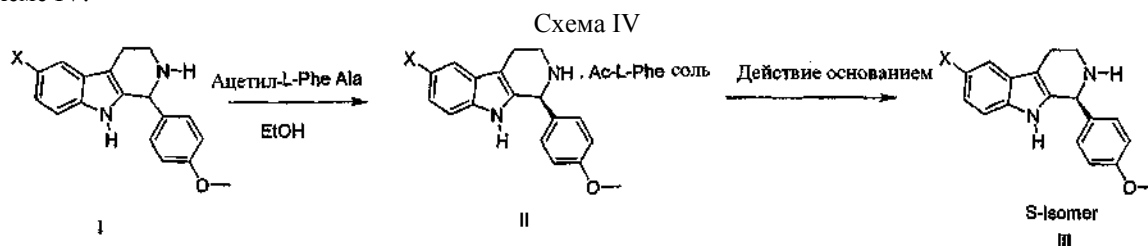
Ref: Chem. Pharm. Bull. 1987, 4700.



Ref: Magid Abou-Gharbia et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 1818.

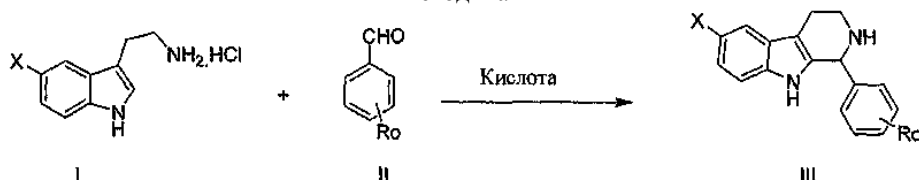
В предпочтительном варианте осуществления соединения изобретения могут быть переведены в энантимерно чистые композиции с использованием любого способа, известного из уровня техники. Например, соединения изобретения могут быть получены прямой кристаллизацией энантиомерных смесей, получением диастереомерной соли энантиомеров, получением диастереомеров и разделением или ферментативным получением.

В предпочтительном варианте осуществления соединения изобретения могут быть получены путем кристаллизации с использованием, например, N-ацетил-L-фенилаланина с получением (S) изомера или N-ацетил-D-фенилаланина с получением (R) изомера способом, подобным проиллюстрированному в схеме IV.



В определенных вариантах осуществления примеры способов согласно схеме I для получения предпочтительных соединений формулы I включают образование продуктов реакции Пикте-Шпенглера/промежуточных продуктов в форме свободных аминов, как описано ниже в методике I.

Методика I

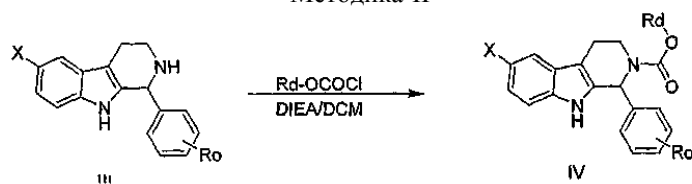


В одном варианте осуществления методика I может включать добавление желаемого альдегида(II) к суспензии 5-замещенного триптамина·HCl (I) в 0,1н. серной кислоте. Раствор может затем быть перемешан при температуре около 110-120°C в закрытом реакторе в течение времени, достаточного для завершения реакции, например в течение от приблизительно 15 мин до приблизительно 20 ч. После завершения реакции реакционная смесь может быть охлаждена до комнатной температуры, и осажденная соль может быть отфильтрована. Отфильтрованный остаток может затем быть промыт эфиром, EtOAc или смесью DCM и DMF и высушен с получением продукта (III) в виде кислой соли. Альтернативно, желаемый альдегид(II) может быть добавлен к суспензии 5-замещенного триптамина·HCl (I) в уксусной кислоте, и смесь может быть нагрета с обратным холодильником в течение времени, достаточного для завершения реакции, например в течение от приблизительно 15 мин до приблизительно 20 ч. После завершения реакции реакционная смесь может быть охлаждена до комнатной температуры, и кислая соль может быть отфильтрована. Отфильтрованный остаток может быть промыт уксусной кислотой, затем DCM и высушен с получением продукта (III) в виде кислой соли. Свободный амин (III) может быть получен экстракцией с EtOAc и промыванием водным раствором гидроксида аммония или 1M водным раствором гидроксида натрия.

Свободный амин или его соль могут быть использованы для получения других предпочтительных соединений формулы I, таких как карбаматные аналоги (формула 1-с, методика-II), амидные аналоги, включая N-ацетильные аналоги (формула 1-с, методика-IIIa и методика-IIIb), аналоги мочевины и аналоги тиомочевины (формула 1-e и 1-f, методика-IV и методика-V соответственно), аналоги сульфоксида (формула 1-g, методика-VI) и аналоги пиримидина (методика-VII).

Более конкретно методика-II может быть использована для синтеза карбаматных аналогов свободных аминов(III) или их солей.

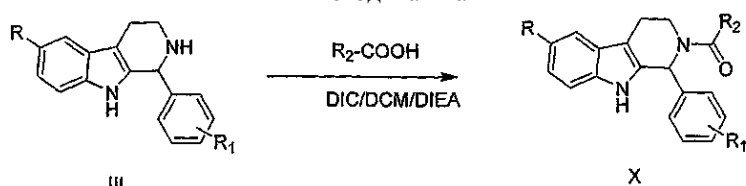
Методика-II



В соответствии с методикой-II диизопропилэтиламин (DIEA) может быть добавлен к свободному амину (III) или его кислой соли в дихлорметане (DCM) с последующим медленным добавлением замещенного хлороформата. Реакционная смесь может перемешиваться при комнатной температуре в течение приблизительно 1-20 ч. Растворитель может затем быть выпарен и сырой продукт может быть очищен либо ВЭЖХ, либо хроматографией на колонке с силикагелем.

Методика-IIIа может быть использована для синтеза амидных аналогов свободного амина(III) или их солей.

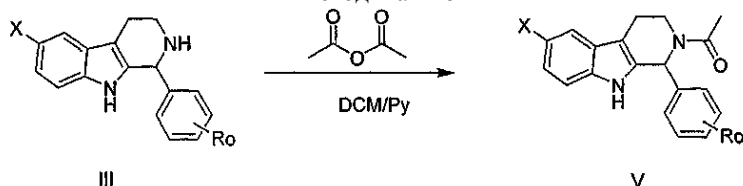
Методика-IIIа



В соответствии с методикой-IIIа предварительно перемешивают в течение 15 мин смесь R_2 -кислоты и диизопропилкарбодиимида (DIC), и эта смесь может быть добавлена к свободному амину(III), или его кислой соли в DCM и DIEA. Реакционная смесь может перемешиваться в течение приблизительно 1 ч. Растворители могут затем быть выпарены и сырой продукт может быть очищен ВЭЖХ.

Альтернативно, методика-IIIб может быть использована для синтеза N-ацетильных аналогов свободных аминов (III) или их солей.

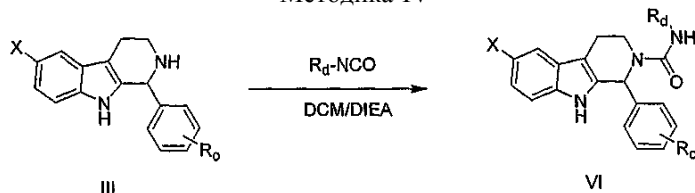
Методика-IIIб



В соответствии с методикой-IIIб пиридин может быть добавлен к свободному амину(III) или его кислой соли в DCM с последующим добавлением уксусного ангидрида. Реакционная смесь может перемешиваться при комнатной температуре в течение приблизительно 8-20 ч. Растворители могут затем быть выпарены, и сырой продукт может быть очищен ВЭЖХ.

Методика-IV может быть использована для синтеза аналогов мочевины свободных аминов(III) или их солей.

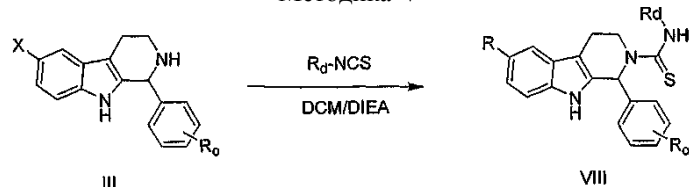
Методика-IV



В соответствии с методикой-IV, DIEA и R_2 -изоцианат могут быть добавлены к свободному амину (III) или его кислой соли в DCM. Реакционная смесь может быть нагрета с обратным холодильником приблизительно в течение 1,5 ч. Растворители могут затем быть выпарены и сырой продукт может быть очищен ВЭЖХ.

Методика-V может быть использована для синтеза аналогов тиомочевины свободных аминов(III) или их солей.

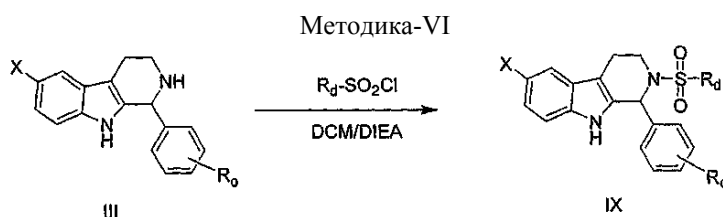
Методика-V



В соответствии с методикой-V DIEA и R_2 -изоотиоцианат могут быть добавлены к свободному амину

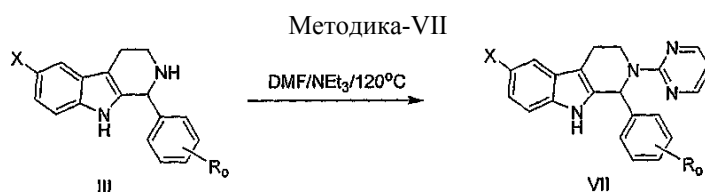
(III) или его кислой соли в DCM. Реакционная смесь может быть нагрета с обратным холодильником в течение приблизительно 12 ч. Растворители могут затем быть выпарены и сырой продукт может быть очищен ВЭЖХ.

Методика-VI может быть использована для синтеза сульфонильных аналогов свободных аминов (III) или их солей.



В соответствии с методикой-VI DIEA и R_2 -сульфонилхлорид могут быть добавлены к свободному амину (III) или его кислой соли в DCM. Реакционная смесь может перемешиваться при комнатной температуре в течение приблизительно 12 ч. Растворители могут затем быть выпарены и сырой продукт может быть очищен ВЭЖХ.

Методика-VII может быть использована для синтеза пиримидиновых аналогов свободных аминов (III) или их солей.



В соответствии с методикой-VII триэтиламин и 2-бромпиримидин в N,N-диметилформамиде (DMF) могут быть добавлены к свободному амину (III) или его кислой соли в DCM. Реакционная смесь может быть нагрета приблизительно при 120°C в течение приблизительно 12 ч. Растворители могут затем быть выпарены и сырой продукт может быть очищен ВЭЖХ.

Эти и другие методологии реакции могут быть пригодными в получении соединений изобретения, как понятно специалисту. Различные модификации вышеупомянутых схем и методик будут очевидны для специалиста, и изобретение не ограничено конкретными способами получения соединений изобретения.

С. Способы данного изобретения.

В другом аспекте изобретение относится к способам ингибирования продуцирования VEGF, ингибирования ангиогенеза и/или лечения рака, диабетической ретинопатии, ревматоидного артрита, псориаза, атеросклероза, хронического воспаления, других хронических связанных с воспалением заболеваний и нарушений, ожирения или экссудативной дегенерации желтого пятна с использованием описанных здесь соединений.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способам ингибирования продуцирования VEGF, включающим введение пациенту ингибирующего VEGF-экспрессию количества по меньшей мере одного соединения изобретения.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способам ингибирования ангиогенеза, включающим введение пациенту антиангиогенного количества по меньшей мере одного соединения изобретения.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к способам лечения рака, диабетической ретинопатии, ревматоидного артрита, псориаза, атеросклероза, хронического воспаления, других хронических связанных с воспалением заболеваний и нарушений, ожирения или экссудативной дегенерации желтого пятна, включающим введение пациенту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения изобретения.

Вне связи с какой-либо теорией считается, что способы согласно настоящему изобретению действуют через комбинацию механизмов, которые модулируют активность VEGF. В предпочтительных вариантах осуществления способы изобретения включают введение терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения изобретения, причем соединение представляет собой (S) изомер.

Согласно способам изобретения соединение(я) может вводиться пациенту любым путем доставки лекарственного средства, известным из уровня техники. Частные примеры пути введения включают пероральный, глазной, ректальный, буккальный, топический, назальный, офтальмический, подкожный, внутримышечный, внутривенный (болус и инфузия), внутричерепной, чрескожный и легочный.

Термины "VEGF-ингибирующее количество", "антиангиогенное количество" и "терапевтически эффективное количество" в рамках изобретения относятся к количеству фармацевтического средства для лечения, улучшения состояния или профилактики идентифицируемого заболевания или состояния или для проявления подающегося регистрации терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект мо-

жет быть обнаружен, например, с помощью тестов, раскрытых в следующих примерах. Точное эффективное количество для пациента будет зависеть от массы тела, размера и здоровья пациента; природы и степени состояния и терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения.

Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены обычным экспериментированием, которое находится в пределах квалификации и общих знаний клинического врача.

Для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть оценено первоначально либо с помощью тестов на культуре клеток, например опухолевых клеток, либо на моделях животных, обычно крыс, мышей, кроликов, собак или свиней. Модель животных может также использоваться для определения адекватного диапазона концентраций и пути введения. Такая информация может быть использована для определения полезных доз и путей введения человеку. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены в соответствии со стандартными фармацевтическими методиками в культурах клеток или на подопытных животных, например, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции) и LD₅₀ (доза, летальная для 50% популяции). Отношение дозы между терапевтическими и токсическими эффектами составляет терапевтический индекс, и он может быть выражен как отношение ED₅₀/LD₅₀. Фармацевтические композиции, которые показывают большие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Данные, полученные в тестах на культуре клеток и исследованиях на животных, могут использоваться при составлении диапазона доз для использования человеком.

Доза, содержащаяся в таких композициях, предпочтительно находится в пределах диапазона циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с низкой токсичностью или ее отсутствием. Доза может варьировать в пределах этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

Более конкретно, соотношения концентрации и биологического действия, наблюдаемые относительно соединения(й) согласно настоящему изобретению, указывают начальную целевую концентрацию в плазме от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мкг/мл, предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 50 мкг/мл, более предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 10 мкг/мл. Для достижения таких концентраций в плазме соединения изобретения могут вводиться в дозах, которые составляют от 0,1 мкг до 100000 мг, в зависимости от пути введения. Руководство относительно конкретных доз и способов доставки содержится в литературе и в целом доступно для практикующих специалистов в данной области техники. В целом доза будет в диапазоне от приблизительно 1 мг/сутки до приблизительно 10 г/сутки, или от приблизительно 0,1 до приблизительно 3 г/сутки, или от приблизительно 0,3 до приблизительно 3 г/сутки, или от приблизительно 0,5 до приблизительно 2 г/сутки в виде разового, разделенного или непрерывного введения пациенту с массой тела от приблизительно 40 до приблизительно 100 кг (причем доза может быть уточнена для пациентов с массой тела выше или ниже этого диапазона, в частности, для детей с массой тела менее 40 кг).

Точная доза должна быть определена практиком в свете факторов, относящихся к пациенту. Дозу и путь введения выбирают таким образом, чтобы обеспечить достаточные уровни активного агента(агентов) или поддержать желаемый эффект. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают серьезность состояния, общее здоровье пациента, возраст, массу тела и пол пациента, диету, время и частоту введения, комбинацию(комбинации) лекарственного средства, чувствительность реакции и переносимость/реакцию на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия могут вводиться каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полураспада и скорости выведения конкретного состава.

D. Метаболиты соединений данного изобретения.

Также в рамки настоящего изобретения попадают продукты метаболизма *in vivo* описанных здесь соединений. Такие продукты могут образовываться в результате, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.п. введенного соединения, прежде всего, вследствие ферментативных процессов. Соответственно, изобретение включает соединения, произведенные процессом, включающим контактирование соединения изобретения с тканью млекопитающих или с млекопитающим в течение времени, достаточного для получения продукта его метаболизма. Такие продукты обычно идентифицируют, получая меченное радиоактивным изотопом (например, C¹⁴ или H³) соединение изобретения, вводя его в поддающуюся определению дозе (например, больше чем приблизительно 0,5 мг/кг) млекопитающему, такому как крыса, мышь, гвинейская свинка, обезьяна, или человеку, оставляя достаточное время для метаболизма (обычно от приблизительно 30 с до 30 ч) и выделяя его продукты превращения из мочи, крови или других биологических проб. Эти продукты легко выделяются, так как они являются мечеными (другие выделяют при помощи антител, способных к связыванию с эпитопами, сохраняющимися в метаболите). Структуры метаболита определяют обычным способом, например анализом ЯМР или МС. В целом, анализ метаболитов может быть осуществлен таким же образом, как и изучение метаболизма обычных лекарственных средств, обычное для специалиста. Продукты превращения при условии, если для них *in vivo* не показано иное, являются пригодными в диагностических тестах для терапевтического дозирования соединений изобретения, даже если они не обладают никакой собственной

биологической активностью.

Е. Фармацевтические композиции данного изобретения.

Хотя соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться индивидуально, может быть предпочтительно составить соединения в форме фармацевтических композиций. Также в еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, пригодным для использования в способах изобретения. Фармацевтические композиции изобретения могут быть составлены с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как носители, растворители, стабилизаторы, адъюванты, разбавители и т.д., в зависимости от конкретного способа введения и лекарственной формы. Фармацевтические композиции в целом составляют таким образом, чтобы достигнуть физиологически совместимого рН, и рН может составлять от приблизительно 3 до приблизительно 11, предпочтительно от приблизительно 3 до приблизительно 7 в зависимости от состава и пути введения. В альтернативных вариантах осуществления может быть предпочтительным установить рН в диапазоне от приблизительно 5,0 до приблизительно 8,0.

Более конкретно фармацевтические композиции изобретения включают терапевтически или профилактически эффективное количество по меньшей мере одного соединения согласно настоящему изобретению вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Необязательно, фармацевтические композиции изобретения могут включать комбинацию соединений согласно настоящему изобретению или могут включать второй активный ингредиент, полезный в лечении рака, диабетической ретинопатии или экссудативной дегенерации желтого пятна.

Составы согласно настоящему изобретению, например, для парентерального или перорального введения являются чаще всего твердыми веществами, жидкими растворами, эмульсиями или суспензиями, в то время как ингаляционные составы для легочного введения обычно представляют собой жидкости или порошки, причем порошковые составы обычно являются предпочтительными. Предпочтительная фармацевтическая композиция изобретения может также быть составлена в форме лиофилизованного твердого вещества, которое перед введением ресуспандируют в физиологически совместимом растворителе. Альтернативные фармацевтические композиции изобретения могут быть составлены в форме сиропов, кремов, мазей, таблеток и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к эксципиенту для введения фармацевтического агента, такого как соединения согласно настоящему изобретению. Термин относится к любому фармацевтическому эксципиенту, который может быть введен без проявления нежелательной токсичности. Фармацевтически приемлемые эксципиенты определяются отчасти конкретной вводимой композицией, а также конкретным способом, используемым для введения композиции. Соответственно, существует широкая разновидность подходящих составов фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению (см., например, Remington's Pharmaceutical Sciences).

Подходящие эксципиенты могут быть молекулами носителя, которые включают большие, медленно метаболизирующиеся макромолекулы, такие как белки, полисахариды, полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты, полимерные аминокислоты, сополимеры аминокислоты, и неактивные вирусные частицы. Другие примеры эксципиентов включают антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота; хелатирующие агенты, такие как EDTA; углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлозу, гидроксилалкилметилцеллюлозу, стеариновую кислоту; жидкости, такие как масла, вода, солевой раствор, глицерин и этанол; смачивающие агенты или эмульгаторы; буферы рН и т.п. Липосомы также входят в ряд фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Фармацевтические композиции изобретения могут быть составлены в любой форме, подходящей для намеченного способа введения. Когда они предназначены для перорального использования, могут быть получены, например, таблетки, лепешки, пастилки, водные или масляные суспензии, неводные растворы, диспергируемые порошки или гранулы (включая микронизированные частицы или наночастицы), эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального использования, могут быть получены согласно любому способу, известному из уровня техники как пригодный для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или более средств, включая подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы обеспечить приемлемый препарат.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты, особенно подходящие для использования в таблетках, включают, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, карбонат кальция или натрия, лактозу, фосфат кальция или натрия; дезинтеграторы, такие как кроскармеллоза натрия, поперечно-сшитый повидон, кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, такие как повидон, крахмал, желатин или гуммиарабик; и лубриканты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия или покрытие может быть на них нанесено известными способами, включая микрокапсуляцию, чтобы задержать измельчение и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и таким образом обеспечить пролонгированное действие за более длительный период. Например, может использоваться материал для замедленного высвобождения, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, индивидуально или вместе с воском.

Составы для перорального использования могут быть также представлены как твердые желатино-

вые капсулы, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, таким как, например, целлюлоза, лактоза, фосфат кальция или каолин, или как мягкие желатиновые капсулы, где активный ингредиент смешан с неводной или масляной средой, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, арахисовое масло, вазелиновое масло или оливковое масло.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции изобретения могут быть составлены как суспензии, включающие соединение согласно настоящему изобретению в смеси по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, подходящим для получения суспензии. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции изобретения могут быть составлены в форме диспергируемых порошков и гранул, подходящих для получения суспензии путем добавления подходящих эксципиентов.

Эксципиенты, подходящие для использования в суспензиях, включают суспендирующие агенты, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакант, аравийскую камедь, диспергирующие или смачивающие вещества, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации эпоксида с жирной кислотой (например, стеарат полиэтиленоксида), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с неполным эфиром многоатомного спирта, полученного из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, сорбитан моноолеат полиоксиэтилена); и загустители, такие как карбомер, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии могут также содержать одно или более консервантов, таких как уксусная кислота, метил и/или н-пропил-п-гидроксibenзоат; один или более красителей; один или более ароматизаторов и один или более подслащивающих агентов, таких как сахароза или сахарин.

Фармацевтические композиции изобретения могут также быть в форме эмульсий "масло-в-воде". Масляная фаза может быть растительным маслом, таким как оливковое масло или арахисовое масло, минеральным маслом, таким как вазелиновое масло, или их смесью. Подходящие эмульгаторы включают природные смолы, такие как аравийская камедь и трагакант; природные фосфатиды, такие как лецитин сои, сложные эфиры или неполные эфиры многоатомного спирта, полученного из жирных кислот; ангидриды гексита, такие как сорбитан моноолеат; и продукты конденсации этих неполных эфиров многоатомного спирта с этиленоксидом, такие как сорбитан моноолеат полиоксиэтилена. Эмульсия может также содержать подсластители и ароматизаторы. Сиропы и эликсиры могут быть составлены с подсластителями, такими как глицерин, сорбит или сахароза. Такие составы могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор или краситель.

Дополнительно фармацевтические композиции изобретения могут быть в форме стерильного инъекционного препарата, такого как стерильная инъекционная водная эмульсия или маслянистая суспензия. Эта эмульсия или суспензия могут быть составлены согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергаторов или смачивающих веществ и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат может также быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксичном парентеральном приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,2-пропандиоле. Стерильный инъекционный препарат может также быть получен в форме лиофилизованного порошка. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут использоваться, можно назвать воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла могут использоваться как растворитель или суспендирующая среда. С этой целью может использоваться любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, могут аналогичным образом использоваться в получении инъекционных препаратов.

Вообще, соединения согласно настоящему изобретению, пригодные для использования в способах согласно настоящему изобретению, в основном не растворимы в воде и умеренно растворимы в большинстве фармацевтически приемлемых протонных растворителей и в растительных маслах. Однако соединения вообще растворимы в жирных кислотах со средней длиной цепи (например, каприловых и каприновых кислотах) или триглицеридах и имеют высокую растворимость в сложных эфирах пропиленгликоля жирных кислот со средней длиной цепи. Также в изобретении рассматриваются соединения, которые были модифицированы путем замещений или присоединений химических или биохимических звеньев, которые делают их более подходящими для доставки (например, за счет увеличения растворимости, биоактивности, приятного вкуса, уменьшения побочных реакций и т.д.), например, этерификацией, гликозилированием, ПЭГилированием и т.д.

В предпочтительном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены для перорального введения в составе на липидной основе, подходящем для соединений с низкой растворимостью. Составы на липидной основе могут вообще усиливать пероральную биодоступность таких соединений. Также предпочтительная фармацевтическая композиция изобретения включает терапевтически или профилактически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом, выбранным из группы, состоящей из жирных кислот со средней длиной цепи или их эфиров с пропиленгликолем (например, сложные эфиры пропиленгликоля и пищевых жирных кислот, таких как каприловые и капри-

новые жирные кислоты) и фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ, таких как полиоксил 40 гидрированное касторовое масло.

В альтернативном предпочтительном варианте осуществления циклодекстрины могут быть добавлены в качестве усилителей растворимости в воде. Предпочтительные циклодекстрины включают гидроксипропиловые, гидроксизетилловые, глюкозилловые, мальтозилловые и мальтотриозилловые производные α , β и γ -циклодекстрина. Особенно предпочтительным циклодекстриновым усилителем растворимости является гидроксипропил- β -циклодекстрин (HPBC), который может быть добавлен к любой из вышеописанных композиций, чтобы дополнительно улучшить характеристики растворимости в воде соединений согласно настоящему изобретению. В одном варианте осуществления композиция включает от 0,1 до 20% гидроксипропил- β -циклодекстрина, более предпочтительно от 1 до 15% гидроксипропил- β -циклодекстрина и еще более предпочтительно от 2,5 до 10% гидроксипропил- β -циклодекстрина. Количество используемого усилителя растворимости будет зависеть от количества соединения согласно настоящему изобретению в композиции.

I. Комбинированная терапия.

Также возможно комбинировать любое соединение согласно настоящему изобретению с одним или более другими активными ингредиентами, полезными в лечении рака, включая соединения в форме разовой дозы, или в отдельных лекарственных формах, предназначенных для одновременного или последовательного введения пациенту. При последовательном введении комбинация может вводиться в виде двух или более введений. В альтернативном варианте осуществления возможно вводить одно или более соединений согласно настоящему изобретению и одно или более дополнительных активных ингредиентов разными путями.

Для специалиста понятно, что различные активные ингредиенты могут вводиться в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, которые могут увеличивать или синергически усиливать VEGF-ингибирующую и/или антиангиогенезную активность соединений изобретения.

В соответствии со способами изобретения комбинация активных ингредиентов может быть (1) совместно составленной и вводимой или доставляемой одновременно в комбинированном составе; (2) доставляемой при чередовании или параллельно в форме отдельных составов или (3) любым другим комбинированным режимом терапии, известным в уровне техники. При введении с чередованием способы изобретения могут включать введение или доставку активных ингредиентов последовательно, например, в отдельном растворе, эмульсии, суспензии, таблетках, пилюлях или капсулах, или различными инъекциями в отдельных шприцах. В целом, в ходе терапии с чередованием эффективная доза каждого активного ингредиента вводится последовательно, то есть сериями, тогда как при одновременной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводятся вместе. Различные последовательности чередующейся комбинированной терапии также могут использоваться.

Для лучшего понимания настоящего изобретения включены следующие примеры. Эксперименты, касающиеся настоящего изобретения, не должны, конечно, рассматриваться как ограничивающие изобретение и изменения изобретения, уже известные или которые будут открыты позднее, которые находятся в пределах общих знаний специалиста, входят в рамки изобретения, как оно описано здесь и далее в формуле изобретения.

Примеры

Настоящее изобретение описывается более подробно со ссылкой на следующие не имеющие ограничительного характера примеры, которые предлагаются, чтобы более полно проиллюстрировать изобретение, но не должны рассматриваться как ограничение его объема. Примеры иллюстрируют получение конкретных соединений изобретения, и испытания этих соединений *in vitro* и/или *in vivo*. Для специалиста очевидно, что методики, описанные в этих примерах, представляют собой методики, описанные авторами как хорошо подходящими в практике осуществления изобретения, и также составляют предпочтительные способы для его осуществления на практике. Однако следует понимать, что для специалиста в свете настоящего раскрытия очевидно, что в конкретные описанные способы могут быть внесены изменения с получением подобного или схожего результата и без отступления от духа и объема изобретения.

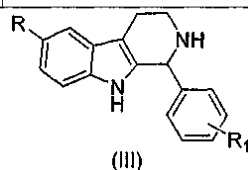
Пример 1. Получение соединений изобретения.

Используя схемы и методики, описанные выше в разделе В, можно получить некоторые соединения изобретения следующим образом. Другие предпочтительные соединения изобретения, такие как представленные ниже в табл. 5, могут быть получены аналогично.

Пример 1А. Соединения формулы I, схема I.

Некоторые соединения формулы I могут быть получены согласно схеме I с использованием продуктов/промежуточных продуктов в форме свободного амина или их солей, полученных в соответствии с методикой I. Например, некоторые свободные амины (III) или их соли получают, используя методику I. Следующая таблица иллюстрирует некоторые свободные амины (III) или их соли, промежуточные продукты-1-11.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ПРОДУКТ	R - СВОБОДНОГО АМИНА (III)	R ₁ - СВОБОДНОГО АМИНА (III)
1	Cl	4-OMe
2	Cl	2,3-дифтор
3	Cl	4-Cl
4	Cl	4-CN
5	Cl	4-F
6	Cl	4-iPr
7	Br	4-Cl
8	Br	4-Me
9	Br	4-iPr
10	Br	3-Cl
11	Br	4-OMe
12	Cl	4-(2-морфолин-4-илэтокси)



Промежуточный продукт-1.

Этот промежуточный продукт получают, используя методику-1 с 5-хлортриптамином·HCl (5,8 г, 25 ммоль), п-анизальдегид (6,13 мл, 50 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (60 мл), чтобы получить целевое соединение в форме кислой соли (6,1 г, 59%). ES-МС: 313 (M+H)⁺. Альтернативно этот промежуточный продукт получают, используя методику-IV с 5-хлортриптамином·HCl (20 г, 86,5 ммоль), п-анизальдегид (15,9 мл, 130 ммоль) и уксусную кислоту (250 мл), с получением целевого соединения в форме кислой соли (25,8 г, 79%). ES-МС: 313 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-2.

Этот промежуточный продукт получают, используя методику-1 с 5-хлортриптамином·HCl (116 мг, 0,5 ммоль), 2,3-дифторбензальдегид (109 мкл, 1 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (2 мл), с получением целевого соединения в форме кислой соли (158 мг, 75%). ES-МС: 319 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-3.

Этот промежуточный продукт получают, используя методику-I с 5-хлортриптамином·HCl (462 мг, 2 ммоль), 4-хлорбензальдегид (562 мг, 4 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (8 мл), с получением целевого соединения в форме кислой соли (825 мг, 99%). ES-МС: 317 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-4.

Этот промежуточный продукт получают, используя методику-1 с 5-хлортриптамином·HCl (462 мг, 2 ммоль), 4-цианобензальдегид (525 мг, 4 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (8 мл), с получением целевого соединения в форме кислой соли (810 мг, 100%). ES-МС: 308 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-5.

Этот промежуточный продукт получают, используя методику-1 с 5-хлортриптамином·HCl (374 мг, 1,5 ммоль), 4-фторбензальдегид (322 мкл, 3 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (4 мл), с получением целевого соединения в форме кислой соли (250 мг, 42%). ES-МС: 301 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-6.

Этот промежуточный продукт получают, используя методику-1 с 5-хлортриптамином·HCl (1,15 г, 5 ммоль), 4-изопропилбензальдегид (1,516 мл, 10 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (12 мл), с получением целевого соединения в форме кислой соли (628 мг, 30%). ES-МС: 325 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-7.

Этот промежуточный продукт получают, используя методику-1 с 5-бромтриптамином·HCl (551 мг, 2 ммоль), 4-хлорбензальдегид (562 мг, 4 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (8 мл), с получением целевого соединения в форме кислой соли (330 мг, 36%). ES-МС: 363 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-8.

Этот промежуточный продукт получают, используя методику-1 с 5-бромтриптамином·HCl (551 мг, 2 ммоль), п-толуолальдегид (471 мкл, 4 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (8 мл), с получением целевого соединения в форме гидросульфата (257 мг, 29%). ES-МС: 341 (M+H)⁺. Альтернативно, этот промежуточный продукт получают, используя методику-IV с 5-бромтриптамином·HCl (10 г, 36,3 ммоль), п-толуолальдегид (6,41 мл, 54,5 ммоль) и уксусную кислоту (120 мл), с получением целевого соединения в форме ацетата (14,5 г, 100%). ES-МС: 341 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-9 (соединение 112).

Этот продукт/промежуточный продукт получают, используя методику-I с 5-бромтриптамином·HCl (551 мг, 2 ммоль), 4-изопропилбензальдегид (606 мкл, 4 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (8 мл), с получением

нием целевого соединения в форме гидросульфата (329 мг, 35%). ES-МС: 369 (M+H)⁺.

Альтернативно, этот промежуточный продукт получают, используя методику-IV с 5-бромтриптамином-HCl (10 г, 36,3 ммоль), бензальдегид с 4 изопропилами (8,24 мл, 54,5 ммоль) и уксусную кислоту (120 мл), с получением целевого соединения в форме ацетата (13 г, 77%). ES-МС: 369 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-10.

Этот промежуточный продукт получают, используя методику-I с 5-бромтриптамином-HCl (551 мг, 2 ммоль), 3-хлорбензальдегид (453 мкл, 4 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (8 мл), с получением целевого соединения в форме кислой соли (662 мг, 72%). ES-МС: 361 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-11.

Этот промежуточный продукт получают, используя методику-I с 5-бромтриптамином-HCl (551 мг, 2 ммоль), п-анизальдегид (491 мкл, 4 ммоль) и 0,1н. серную кислоту (8 мл), с получением целевого соединения в форме кислой соли (611 мг, 67%). ES-МС: 357 (M+H)⁺.

Промежуточный продукт-12.

4-(2-Морфолин-4-ил-этокси)бензальдегид, промежуточный продукт реакции, получают, комбинируя 4-гидроксibenзальдегид (1,2 г, 10,0 ммоль), 4-(2-хлорэтил)морфолин гидрохлорид (2,0 г, 11,0 ммоль), карбонат калия (4,1 г, 30,0 ммоль) и йодид калия (170 мг, 1 ммоль) в 100 мл ацетона и нагревая с обратным холодильником при перемешивании. После полного израсходования 4-гидроксibenзальдегида (48 ч ЖХ/МС) твердые вещества фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Выход составляет 4,1 г.

Затем получают промежуточный продукт 12 в соответствии с методикой-IV. Так, 5-хлортриптами гидрохлорид (231 мг, 1,0 ммоль) комбинируют с 4-(2-морфолин-4-ил-этокси)бензальдегидом (565 мг, ~1,2 ммоль) в 3 мл ледяной уксусной кислоты. Суспензию нагревают при приблизительно 120°C в течение 10 мин с постоянным охлаждением и максимальной мощностью 300W с использованием CEM Explorer microwave system. Ацетонитрил (2 мл) добавляют к охлажденной реакционной смеси и твердое вещество отфильтровывают и промывают 1 мл ацетонитрила, чтобы получить соль уксусной кислоты промежуточного соединения 12 (6-хлор-1-[4-(2-морфолин-4-ил-этокси)фенил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин) (179 мг, 34%).

Промежуточные продукты 1-12 могут затем использоваться для получения соединений изобретения согласно методикам II-VII следующим образом.

Соединение 2.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-1 (3 г, 9,6 ммоль), этилхлорформиат (1,37 мл, 14,4 ммоль) и DIEA (2,5 мл, 14,4 ммоль) в дихлорметане (70 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (1,56 г, 42%). ES-МС: 385 (M+H)⁺.

Соединение 4.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-7 (72 мг, 0,2 ммоль), этилхлорформиат (29 мкл, 0,3 ммоль) и DIEA (52 мкл, 0,3 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (37 мг, 43%). ES-МС: 435 (M+H)⁺.

Соединение 5.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-2 (50 мг, 0,16 ммоль), этилхлорформиат (23 мкл, 0,24 ммоль) и DIEA (42 мкл, 0,24 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (25 мг, 41%). ES-МС: 391 (M+H)⁺.

Соединение 7.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-9 (74 мг, 0,2 ммоль), этилхлорформиат (29 мкл, 0,3 ммоль) и DIEA (52 мкл, 0,3 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (34 мг, 38%). ES-МС: 441 (M+H)⁺.

Соединение 8.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-8 (72 мг, 0,2 ммоль), этилхлорформиат (29 мкл, 0,3 ммоль) и DIEA (52 мкл, 0,3 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (39 мг, 47%). ES-МС: 413 (M+H)⁺.

Соединение 10.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя ацетат промежуточного продукта-1 (10,5 г, 28,2 ммоль), 4-хлорфенилхлорформиат (4,74 мл, 33,8 ммоль) и DIEA (9,8 мл, 56,4 ммоль) в дихлорметане (300 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (10,2 г, 78%). ES-МС: 467 (M+H)⁺.

Соединение 11.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-3 (63 мг, 0,2 ммоль), этилхлорформиат (29 мкл, 0,3 ммоль) и DIEA (52 мкл, 0,3 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (31 мг, 40%). ES-МС: 389 (M+H)⁺.

Соединение 12.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-4 (31 мг, 0,1 ммоль), 2-хлорэтилхлорформиат (16 мкл, 0,15 ммоль) и DIEA (26 мкл, 0,15 ммоль) в дихлорметане (2

мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (22 мг, 53%). ES-МС: 414 (M+H)⁺.
Соединение 17.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-1 (47 мг, 0,15 ммоль), 4-метилфенилхлорформиат (33 мкл, 0,23 ммоль) и DIEA (39 мкл, 0,23 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (34 мг, 51%). ES-МС: 447 (M+H)⁺.

Соединение 23.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-5 (30 мг, 0,1 ммоль), этилхлорформиат (14 мкл, 0,15 ммоль) и DIEA (26 мкл, 0,15 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (21 мг, 56%). ES-МС: 373 (M+H)⁺.

Соединение 25.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-VII, используя промежуточный продукт-9 (74 мг, 0,2 ммоль), 2-бромпиридин (48 мг, 0,3 ммоль) и триэтиламин (42 мкл, 0,3 ммоль) в DMF (2 мл), с получением целевого соединения (42 мг, 47%). ES-МС: 447 (M+H)⁺.

Соединение 102.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-IIIb, используя промежуточный продукт-9 (74 мг, 0,2 ммоль), уксусный ангидрид (47 мкл, 0,5 ммоль) и пиридин (41 мкл, 0,5 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (31 мг, 38%). ES-МС: 411 (M+H)⁺.

Соединение 140.

Этот продукт получают в соответствии с методикой IV, используя промежуточный продукт-10 (72 мг, 0,2 ммоль), циклогексилизотиоцианат (26 мкл, 0,2 ммоль) и DIEA (37 мкл, 0,21 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (51 мг, 53%). ES-МС: 486 (M+H)⁺.

Соединение 166.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-IIIa, используя промежуточный продукт в форме свободного амина (141 мг, 0,5 ммоль), Вос-L-аланин (105 мг, 0,6 ммоль), DIC (94 мкл, 0,6 ммоль), DIEA (105 мкл, 0,6 ммоль) и дихлорметан (4 мл), с получением целевого соединения (105 мг, 46%). ES-МС: 420 (M+H)⁺.

Соединение 225.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-VI, используя промежуточный продукт в форме свободного амина (78 мг, 0,2 ммоль), метилсульфонилхлорид (16 мкл, 0,2 ммоль) и DIEA (37 мкл, 0,21 ммоль) и дихлорметан (2 мл), с получением целевого соединения (32 мг, 34%). ES-МС: 461 (M+H)⁺.

Соединение 242.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-V, используя промежуточный продукт в форме свободного амина (59 мг, 0,2 ммоль), циклогексилизотиоцианат (29 мкл, 0,2 ммоль), DIEA (35 мкл, 0,2 ммоль) и дихлорметан (4 мл), с получением целевого соединения (52 мг, 60%). ES-МС: 438 (M+H)⁺.

Соединение 279.

Этот продукт получают, производя промежуточный продукт-12 (6-хлор-1-[4-(2-морфолин-4-ил-этоксифенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин] с использованием методики-I. Промежуточный продукт-12 затем используют для получения соединения 279 (этиловый эфир 6-хлор-1-[4-(2-морфолин-4-ил-этоксифенил)-1,3,4,9-тетрагидро-β-карболин-2-карбоновой кислоты] с использованием методики-II.

В соответствии с методикой-II промежуточный продукт-12 (82 мг, 0,20 ммоль), этилхлорформиат (24 мг, 21 мкл, 0,22 ммоль) и диизопропилэтиламин (175 мкл, 1,00 ммоль) растворяют в метилхлориде (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, чтобы получить соединение 279. Растворитель удаляют под потоком азота. Сырую смесь очищают препаративной ВЭЖХ с обратной фазой на колонке C-18, используя градиент ацетонитрила в воде, буферизованной 0,2% трифторуксусной кислотой (ТФК). Соль ТФК соединения 279 (3,7 мг, 3%) выделяют в форме твердого вещества желтого цвета. Та же самая методика может использоваться для других реакций с образованием карбамата в соответствии с методикой-II.

Соединение 320.

Этот продукт/промежуточный продукт получают, используя методику-I с 5-бензилокситриптамином-HCl (100 мг, 0,33 ммоль), пиридин-3-карбоксальдегид (62 мкл, 0,66 ммоль) и 0,1n. серную кислоту (2 мл), с получением целевого соединения в форме гидросульфата (64 мг, 55%). ES-МС: 356 (M+H)⁺.

Соединение 329.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-VII, используя промежуточный продукт-11 (71 мг, 0,2 ммоль), 2-бромпиридин (48 мг, 0,3 ммоль) и триэтиламин (42 мкл, 0,3 ммоль) в DMF (2 мл), с получением целевого соединения (41 мг, 49%). ES-МС: 434 (M+H)⁺.

Соединение 330.

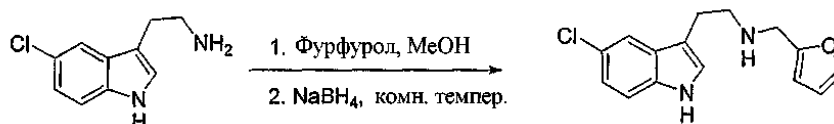
Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-6 (65 мг, 0,2 ммоль), 2-фторэтилхлорформиат (38 мкл, 0,3 ммоль) и DIEA (70 мкл, 0,4 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (34 мг, 41%). ES-МС: 415 (M+H)⁺.

Соединение 332.

Этот продукт получают в соответствии с методикой-II, используя промежуточный продукт-7 (36 мг, 0,1 ммоль), 4-метоксифенилхлорформиат (22 мкл, 0,15 ммоль) и DIEA (26 мкл, 0,15 ммоль) в дихлорметане (2 мл), с получением целевого соединения в форме порошка белого цвета (41 мг, 81%). ES-МС: 511 (M+H)⁺.

Пример 1В. Некоторые исходные вещества, схема Ia.

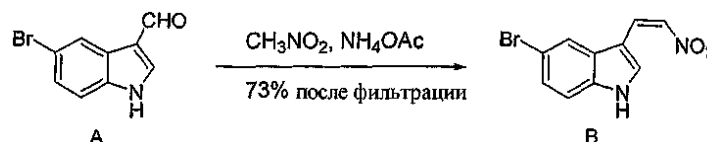
Схема Ia может использоваться в сочетании со схемой I (выше) для получения исходных веществ, когда R₂ обозначает -CH₂-фуранил, следующим образом.



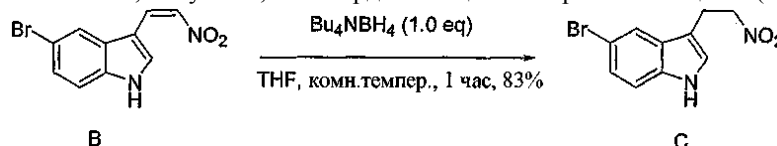
Фурфурол (0,05 мл, 1,1 экв.) добавляют к раствору 5-хлортриптамина (114 мг, 0,586 ммоль) в 2 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч. Медленно добавляют NaBH₄ (110 мг, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре приблизительно в течение 30 мин. MeOH выпаривают и остаток распределяют между водой и метиленхлоридом. Органический слой отделяют и высушивают над K₂CO₃. Собранный органический слой концентрируют, получая 134,9 мг цистамина (84%).

Пример 1С. Соединения формулы I, схема Ib.

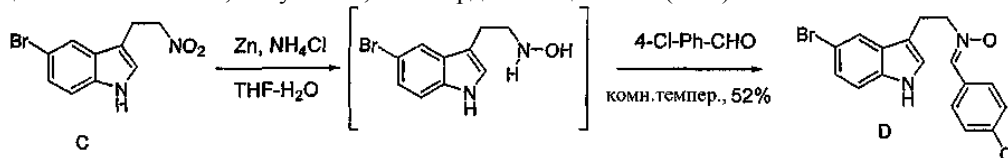
Альтернативно, некоторые соединения формулы I могут быть получены согласно схеме Ib следующим образом.



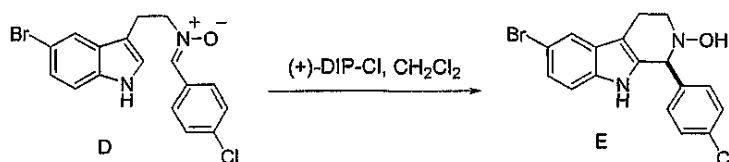
Суспензию материала реакции А (8,05 г, 35,9 ммоль) и CH₃COONH₄ (4,15 г, 1,5 экв.) в 60 мл CH₃NO₂ нагревают с обратным холодильником в масляной бане приблизительно при 110°C. Приблизительно после 30 мин реакционную смесь охлаждают на ледяной бане. Осажденное твердое вещество отфильтровывают и промывают водой (3×100 мл), затем гексаном (2×50 мл), получая сырой продукт В в форме индола. Собранное твердое вещество высушивают под вакуумом при приблизительно 40°C в течение приблизительно 30 мин, получая 6,97 г твердого вещества коричневого цвета (73%).



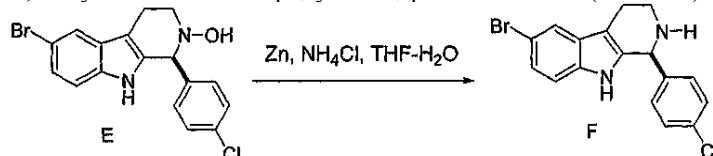
Раствор индолового продукта В (12,32 г, 46,1 ммоль) в ТГФ (130 мл) медленно обрабатывают раствором тетрабутиламмонийборгидрида (11,9 г, 1 экв.) в 75 мл ТГФ в течение приблизительно 60 мин при приблизительно -5°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение приблизительно 1 ч и разбавляют дихлорметаном (200 мл). Органический слой промывают водой дважды и раствором соли. Объединенные органические слои высушивают и выпаривают под вакуумом. Остаток очищают на силикагеле, получая 10,28 г твердого вещества С (83%).



Хлорид аммония (9,9 мл водного раствора (100 мг/мл), 2 экв.) и Zn (725 мг, 1,2 экв.) добавляют к раствору индолового продукта С (2,49 г, 9,24 ммоль) в 161 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение приблизительно 10 мин и добавляют Zn (725 мг, 1,2 экв.). Приблизительно после 30 мин добавляют дополнительный Zn (967 мг, 1,6 экв.) и перемешивают в течение приблизительно 2 ч, после чего снова добавляют Zn (845 мг, 1,4 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение приблизительно 15 мин Zn отфильтровывают и остаток концентрируют и растворяют в ТГФ. Полученный раствор обрабатывают п-хлорбензальдегидом (0,7 экв.) и перемешивают при комнатной температуре в течение приблизительно 15 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают на силикагеле, получая 953,5 мг желаемого нитронового продукта D.



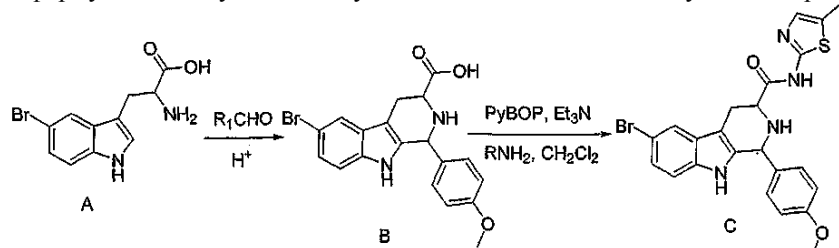
(+)-DIP-Cl (6,93 мл, 2 экв., 85,8 мг/мл в CH_2Cl_2) добавляют к раствору нитронового продукта D (350 мг, 0,93 ммоль) в 60 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают при приблизительно -78°C в течение приблизительно 10 дней и реакцию останавливают смесью 10% NaHCO_3 (7 мл) и 10 мл воды. Водный слой экстрагируют трижды дихлорметаном. Объединенные органические слои концентрируют и очищают на силикагеле, получая желаемый продукт гидроксиламина E (>98% ee).



Воду (11,5 мл), NH_4Cl (2,5 мл, 5 экв.) и Zn (908 мг, 15 экв.) добавляют к раствору продукта гидроксиламина E (0,927 ммоль) в ТГФ (28 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение приблизительно 1 дня. Добавляют дополнительный ТГФ (10 мл), NH_4Cl (5 мл, 10 экв.) и Zn (1,8 г, 30 экв.) и перемешивают в течение приблизительно еще 21 ч. Снова добавляют ТГФ (10 мл), NH_4Cl (5 мл, 10 экв.) и Zn (1,8 г, 30 экв.) и перемешивают в течение приблизительно еще 20 ч. Реакционную смесь фильтруют через целит и промывают МС. Собранный слой дихлорметана промывают водой и раствором соли. Органический слой высушивают и концентрируют, получая бороновый комплекс β -карболина. Этот продукт растворяют в 20 мл ТГФ. Этот раствор загружают на готовую катионообменную смолу (предварительно обработанную MeOH и ТГФ) и промывают ТГФ. Объединенный раствор ТГФ концентрируют, получая 390 мг свободного амина. Твердое вещество последовательно промывают эфиром и гексаном, чтобы получить 130 мг энантимерно чистого соединения F.

Пример 1D. Соединения формулы I, схема II.

Соединения формулы I-h могут быть получены согласно схеме II следующим образом.

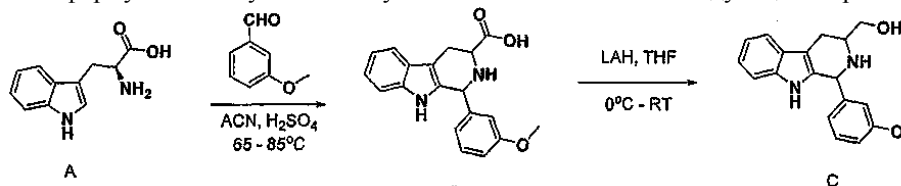


p-Анизальдегид (2,16 г, 15,9 ммоль, 1,93 мл) добавляют к суспензии 5-бромтриптофана A (3 г, 10,6 ммоль) в 100 мл уксусной кислоты при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником при приблизительно 125°C в ванне силиконового масла и поддерживают при этой температуре в течение приблизительно 3 ч 20 мин. Полученный раствор концентрируют под вакуумом. Остаток растирают с дихлорметаном, диэтиловым эфиром и гексаном, чтобы получить порошкообразное твердое вещество коричневого цвета. Ацетатные соли промежуточного продукта B собирают и трижды промывают гексаном.

Промежуточный продукт B суспендируют (70 мг, 0,174 ммоль) в 2 мл дихлорметана и к суспензии добавляют триэтиламин (52,8 мг, 0,522 ммоль), 5-метил-2-аминотиазол (37,6 мг, 0,26 ммоль) и PyBOP (135,8 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение приблизительно 6 ч и реакцию останавливают насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивают над K_2CO_3 и концентрируют. Очистка на силикагеле с 40%-ным этилацетатом в гексане приводит к 8,1 мг желаемого амида C. ЖХ-МС $[\text{M}^+]$ 498, $\text{Rt} = 2,54$.

Пример 1E. Соединения формулы I, схема III.

Соединения формулы I-i могут быть получены согласно схеме III следующим образом.



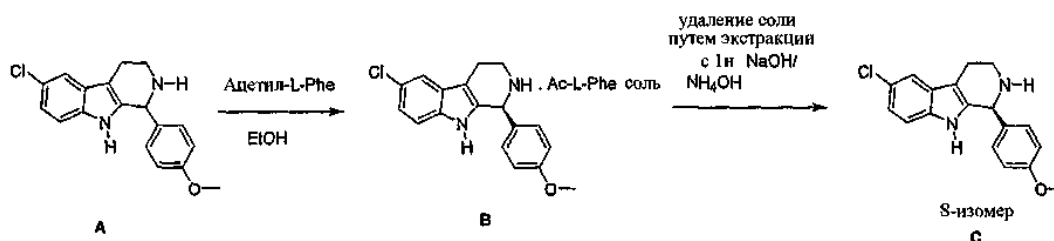
Триптофан A (1,0 г, 5,0 ммоль) и 3-метоксибензальдегид (670 мкл, 5,5 ммоль) суспендируют/растворяют в ацетонитриле (100 мл) и добавляют концентрированную серную кислоту (100 мкл). Ре-

акционную смесь нагревают с обратным холодильником до полного израсходования альдегида (в течение ночи). Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в 5 мл этанола. Продукт осаждают диэтиловым эфиром, фильтруют и промывают 10 мл простого эфира. Желаемый β -карболиновый продукт/промежуточный продукт В (1-(3-метоксифенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н- β -карболин-3-карбоновая кислота) выделяют в форме твердого вещества бежевого цвета (1,2 г, 76%). LC/МС RT = 2,33 мин. M/Z+ 323, 100%.

β -карболиновый продукт/промежуточный продукт В (200 мг, 0,62 ммоль) растворяют в 5 мл сухого ТГФ и охлаждают до приблизительно 0°C. Раствор алюмогидрида лития (ЛАН) (1,2 мл, 1,0М в диэтиловом эфире, 1,2 ммоль) добавляют к охлажденной реакционной смеси в атмосфере азота. После завершения добавления (приблизительно 10 мин) реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение приблизительно 4 ч. Реакционную смесь затем снова охлаждают до 0°C и добавляют насыщенный раствор (750 мкл) сульфата натрия и смесь перемешивают в течение приблизительно 5 мин при 0°C. Реакционную смесь фильтруют и промывают ТГФ (100 мл). Растворитель удаляют в вакууме и сырой продукт очищают препаративной ВЭЖХ. Продукт С ([1-(3-метоксифенил)-2,3,4,9-тетрагидро-1Н- β -карболин-3-ил]метанол) выделяют в форме твердого вещества белого цвета (106 мг, 55%). LC/МС RT = 2,25 мин. M/Z+ 309, 100%.

Пример 1F. Химическое разделение соединений данного изобретения.

Соединения изобретения могут быть необязательно химически выделены в форме энантимерно чистых композиций, предпочтительно энантимерно чистых композиций (S) изомера следующим образом.

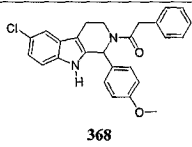
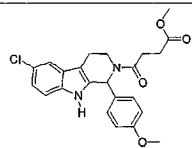
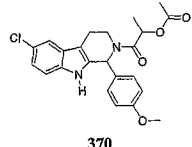
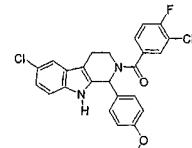
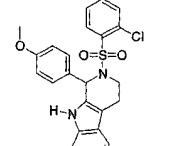


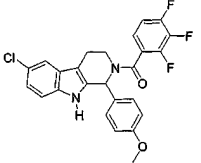
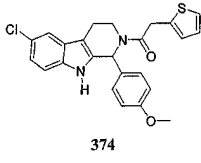
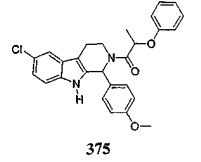
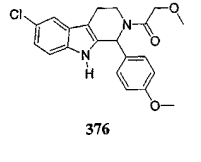
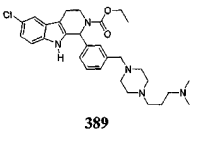
Рацемический амин А (18,21 г, 58,2 ммоль) смешивают с N-ацетил-L-фенилаланином (12,05 г, 58,2 ммоль) в EtOH (1,28 л) и нагревают с обратным холодильником, чтобы получить прозрачный раствор. Раствору дают охладиться до комнатной температуры. По истечении ночи осажденное твердое вещество отфильтровывают и промывают EtOH (200 мл), получая соль В (16,4 г). Соль В помещают в EtOAc (500 мл) и промывают водным 1н. NaOH (300 мл \times 2) или NH₄OH (200 мл \times 2), высушивают и выпаривают, получая S-изомер свободного амина С (7,4 г). R-изомер получают в соответствии с подобной методикой, используя N-ацетил-D-фенилаланин.

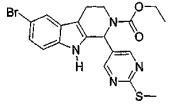
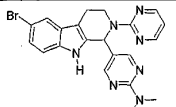
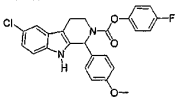
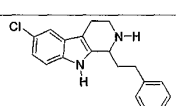
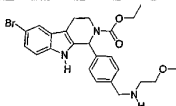
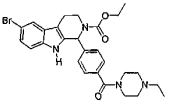
Пример 1G. Примеры других соединений изобретения.

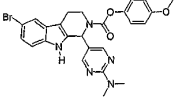
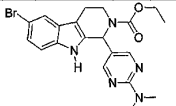
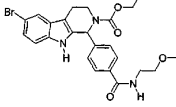
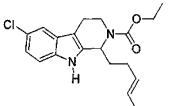
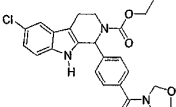
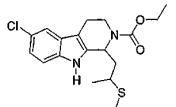
В качестве других неограничивающих примеров следующие соединения могут быть получены в соответствии с методикой, подобной описанной выше, как будет очевидно для специалиста.

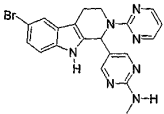
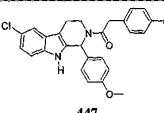
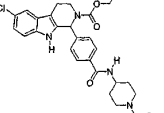
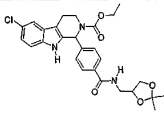
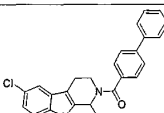
Соединение	ЯМР	Масс-спектр (ЖМС)	Время удерживания (мин)
<p style="text-align: center;">367</p>	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 8,16 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,80 (д, J=8,8 Гц, 2H),	402,8	4,37

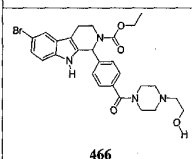
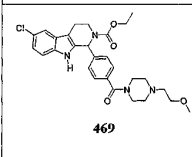
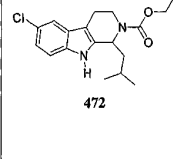
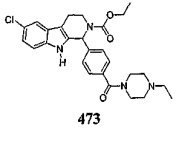
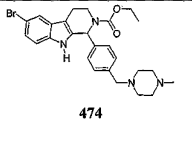
	3,92-3,91 (м, 1H), 3,86 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,11-3,09 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 3H)		
	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 8,29 (с, 1H), 7,47-7,09 (м, 10H), 6,98 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,93 (м, J=13,6 Гц и 4,8 Гц, 1H), 3,82-3,80 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,38-3,30 (м, 1H), 2,69-2,65 (м, 1H), 2,53-2,45 (м, 1H)	430,9	4,79
	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ; 8,21 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,12 (м, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,94 (м, J=13,2 Гц и 4,4 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,43-3,35 (м, 1H), 2,87-2,62 (м, 6H)	427,0	4,06
	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 8,23, 8,12 (с, 1H), 7,48, 7,42 (д, J=1,6 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,22-7,10 (м, 4H), 6,94, 6,88 (с, 1H), 6,79 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,48-5,45 (м, 1H), 3,96-3,80 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,47-3,36 (м, 1H), 3,08-2,77 (м, 2H), 2,14, 2,09 (с, 3H), 1,48, 1,41 (д, J=6,8 Гц, 6,4 Гц, 3H)	427,0	3,99
	1H), 3,96-3,80 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,47-3,36 (м, 1H), 3,08-2,77 (м, 2H), 2,14, 2,09 (с, 3H), 1,48, 1,41 (д, J=6,8 Гц, 6,4 Гц, 3H)		
	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 7,87 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,47 (д, J=6,8 Гц и 1,6 Гц, 1H), 7,30-7,15 (м, 6H), 6,98 (ушир, 1H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,49-3,39 (м, 1H), 2,93-2,82 (м, 2H)	486,9	4,96
	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 8,07 (д, J=7,6 Гц и 1,2 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,45-7,32 (м, 4H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,35 (с, 1H), 3,97 (д, J=14,8 Гц и 5,2 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,49-3,41 (м, 1H), 2,67 (д, J=15,6 Гц и 3,2 Гц, 1H), 2,57-2,53 (м, 1H)	486,9	4,96

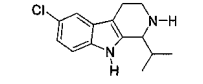
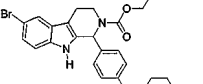
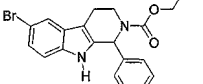
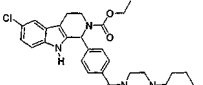
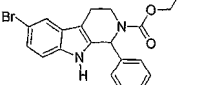
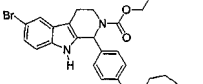
 <p style="text-align: center;">373</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 7,95 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,23 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,8 Гц и 1,6 Гц, 1H), 7,05 (ушир, 3H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,61 (дд, J=13,6 Гц и 5,2 Гц, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 2,91-2,88 (м, 1H), 2,78 (дд, J=15,2 Гц и 3,2 Гц, 1H)</p>	470,8	5,01
 <p style="text-align: center;">374</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 8,09 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,21-7,17 (м, 4H), 7,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,91 (д, J=4 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,79 (д, J=8,4 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,96 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,77-2,63 (м, 2H)</p>	436,9	4,66
 <p style="text-align: center;">375</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 8,19, 8,16 (с, 1H), 7,48, 8,42 (с, 1H), 7,24-7,09 (м, 6H), 6,94 (т, J=7,8 Гц, 2H), 6,85 (т, J=8,2 Гц, 2H), 6,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,09-4,98 (м, 1H), 4,39-4,17 (м, 1H),</p>	461	4,92
	<p>3,77, 3,75 (с, 3H), 3,41-3,28 (м, 1H), 3,02-2,65 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 3H)</p>		
 <p style="text-align: center;">376</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 8,39 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,13 (дд, J=8,8 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,77 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,17 (кв, J=12,8 Гц, 2H), 3,88 (д, J=10 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 3,38-3,34 (м, 1H), 2,95-2,81 (м, 2H)</p>	385	3,79
 <p style="text-align: center;">389</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,48-7,46 (м, 4H), 7,35 (ушир, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,46 (ушир, 1H), 4,35-4,14 (м, 5H), 3,52-3,47 (м, 2H), 3,22-3,19 (м, 7H), 2,98-2,93 (м, 3H), 2,89 (с, 6H), 2,67-2,63 (м, 5H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,31 (т, 3H) J=7,2 Гц, 3H)</p>	538,3	4,29

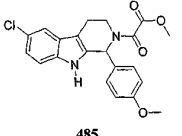
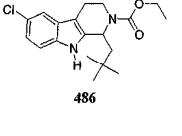
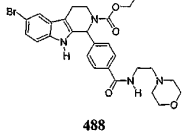
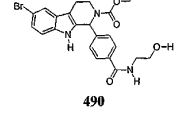
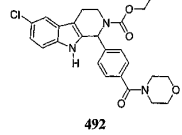
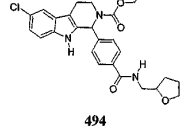
 <p>393</p>	<p>(DMCO, 400 МГц), δ 11,00 (с, 1Н), 8,47 (с, 2Н), 7,67 (с, 1Н), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1Н), 6,26 (ушир, 1Н), 4,25 (ушир, 1Н), 4,11 (т, J=6,8 Гц, 2Н), 3,22-3,17 (м, 1Н), 2,86-2,81 (м, 1Н), 2,77-2,66 (м, 1Н), 2,50 (ушир, 3Н), 1,21 (т, J=6,8 Гц, 3Н)</p>	447,1	6,55
 <p>394</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 8,43-8,41 (м, 4Н), 7,63 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=8,4 Гц и 1,6 Гц, 1Н), 7,04 (с, 1Н), 6,67 (т, J=4,8 Гц, 1Н), 5,01 (дд, J=14,0 Гц и 3,6 Гц, 1Н), 3,29-3,26 (м, 1Н), 3,21 (с, 6Н), 2,91-2,86 (м, 2Н)</p>	450,1	5,48
 <p>410</p>	<p>(DMCO, 400 МГц), δ 11,15, 11,05 (ушир, 1Н), 7,53 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,29 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,20-7,18 (м, 6Н), 7,06 (дд, J=8,8 Гц и 2 Гц, 1Н), 6,93 (д, J=7,2 Гц, 2Н), 6,45-6,37 (м, 1Н), 4,30 (ушир, 1Н), 3,72 (с, 3Н), 3,18 (ушир, 1Н), 2,82 (ушир, 2Н)</p>	451,3	3,99
 <p>HCl соль 416</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 10,98 (ушир, 1Н), 7,49 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,34-7,30 (м, 5Н), 7,25-7,21 (м, 1Н), 7,13 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1Н), 4,81-4,79 (м, 1Н), 3,82-3,76 (м, 1Н), 3,54-3,49 (м, 1Н), 3,11-3,07 (м, 2Н), 2,91-2,87 (м, 2Н), 2,59-2,55 (м, 1Н), 2,24-2,20 (м, 1Н)</p>	311,1	4,39
 <p>420</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,61 (с, 1Н), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,19 (с, 2Н), 6,47 (с, 1Н), 4,32-4,19 (м, 5Н), 3,62 (т, J=3,9 Гц, 2Н), 3,42 (с, 1Н), 3,19-3,10 (м, 3Н), 2,29-2,76 (м, 2Н), 1,30 (с, 3Н)</p>	486,6	3,45
 <p>425</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,63 (с, 1Н), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 2Н), 7,19 (с, 2Н), 6,49 (ушир, 1Н), 4,34-4,19 (м, 4Н), 3,60 (ушир, 4Н), 3,29-3,17 (м, 6Н), 2,89-2,75 (м, 2Н), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,30 (ушир, 3Н)</p>	539,2	3,11

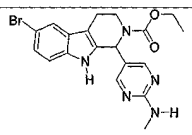
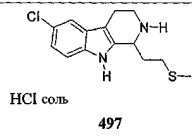
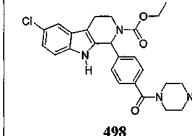
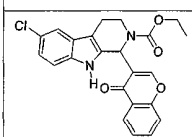
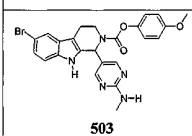
 <p style="text-align: center;">431</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 8,56 (ушир, 1H), 8,40 (ушир, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, H), 7,00 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,80 (д, J=8,4 Гц, H), 6,48-6,38 (м, 1H), 4,55-4,52 (м, 1H), 3,81-3,74 (м, 4H), 3,24 (с, 6H), 3,00-2,91 (м, 1H), 2,88-2,84 (м, 1H)</p>	522,2	5,05
 <p style="text-align: center;">435</p>	<p>(DMCO, 400 МГц), δ 11,00 (с, 1H), 8,14 (с, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,23 (ушир, 1H), 4,11-4,08 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 1H), 3,08 (с, 6H), 2,81-2,77 (м, 1H), 2,70-2,66 (м, 1H), 1,21 (т, J=6,8 Гц, 3H)</p>	444,3	3,95
 <p style="text-align: center;">438</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,79 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,51 (ушир, 1H), 4,32-4,22 (м, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,36 (с, 2H), 3,30 (с, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,90-2,77 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	500,1	4,35
 <p style="text-align: center;">439</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 7,98, 7,81 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,40-5,23 (м, 3H), 4,55-4,35 (м, 1H), 4,20-4,11 (м, 2H), 3,24-3,13 (м, 1H), 2,79-2,63 (м, 2H), 2,22 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,08 (ушир, 2H), 1,89-1,81 (м, 2H), 1,30 (ушир, 3H), 0,97 (ушир, 3H)</p>	361,2	5,95
 <p style="text-align: center;">441</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,4 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,83 (с, 4H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,90-2,79 (м, 2H), 1,57 (ушир, 6H), 1,32 (с, 3H)</p>	482,1	5,11
 <p style="text-align: center;">442</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 8,48-8,09 (м, 1H), 7,44-7,42 (м, 1H), 7,24 (т, J=9 Гц, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 5,59-5,40 (м, 1H), 4,54-4,34 (м, 1H), 4,21-4,18 (м, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,87-</p>	367,1	2,92

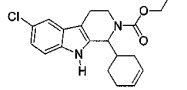
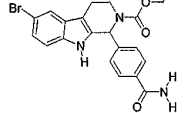
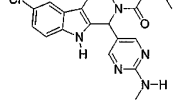
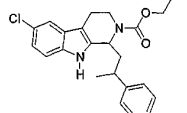
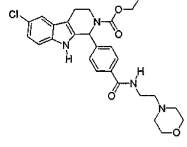
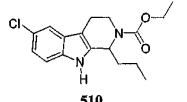
	2,81 (м, 2H), 2,76-263 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,12-1,90 (м, 2H), 1,42- 1,24 (м, 6H)		
 443	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 8,62 (д, J=4,4 Гц, 2H), 8,59 (с, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,88 (т, J=8,0 Гц, 1H), 5,24-5,20 (м, 1H), 3,47-3,44 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,11- 3,05 (м, 2H)	436,2	5,25
 447	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 8,12 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,26 (д, J=8 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,14- 7,12 (м, 4H), 6,97 (с, 1H), 6,78 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,89 (дд, J=14 Гц и 1,2 Гц, 1H), 3,80-3,78 (м, 5H), 3,41-3,33 (м, 1H), 2,73 (дд, J=15,2 Гц и 3,2 Гц, 1H), 2,64-2,60 (м, 1H)	464,9	5,11
 453	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,78 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,31-4,05 (м, 8H), 3,20-	553,1	6,13
	3,11 (м, 1H), 3,00-2,77 (м, 4H), 1,94-1,90 (м, 2H), 1,54- 1,45 (м, 2H), 1,31 (ушир, 3H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H)		
 461	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,80 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,31-4,21 (м, 4H), 4,06 (т, J=8,4 Гц, 1H), 3,74 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,51 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,21- 3,11 (м, 1H), 2,90-2,79 (м, 2H), 461 2,26 (с, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,32 (с, 6H)	454,3	5,98
 464	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 8,29 (ушир, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,61 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,50-7,45 (м, 5H), 7,39 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,4 Гц и 1,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,84 (с, J=8 Гц, 2H), 3,87 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,45- 3,40 (м, 1H),	493,0	5,71

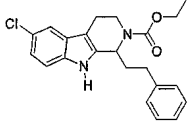
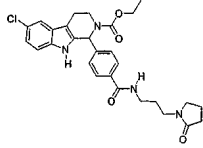
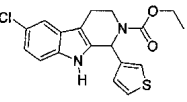
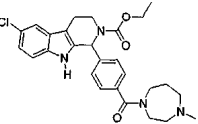
	2,96-2,94 (м, 1H), 2,80-2,76 (м, 1H)		
 466	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ушир, 1H), 4,33-4,22 (ушир, 3H), 3,89 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,50 (ушир, 4H), 3,21-3,11 (м, 2H), 2,91-2,78 (м, 2H), 1,31 (с, 3H)	555,2	3,14
 469	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 4H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,75 (ушир, 2H), 3,53 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,44 (ушир, 2H), 3,26-3,30 (м, 4H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,60 (т, J=5,4 Гц, 4H), 2,46 (ушир, 2H), 1,32 (с, 3H)	525,2	5,07
 472	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,80, 7,75 (с 1H), 7,43, 7,41 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,43, 5,27 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,51-4,30 (м, 1H), 4,21-4,10 (м,	335,3	5,52
	2H), 3,18 (кв, J=12,8 Гц, 1H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,64-2,61 (м, 1H), 1,82-1,76 (м, 2H), 1,55-1,53 (м, 1H), 1,29-1,24 (м, 3H), 1,08 (ушир, 3H), 0,98 (д, J=6,8 Гц, 3H)		
 473	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 4H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,32-4,20 (м, 3H), 3,76 (ушир, 2H), 3,46 (ушир, 2H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,54 (ушир, 2H), 2,49-2,43 (м, 4H), 1,32 (ушир, 3H), 1,10 (т, J=7,2 Гц, 3H)	495,3	4,68
 474	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,61 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,20-7,16 (м, 2H), 6,45 (ушир, 1H), 4,28-4,14 (м, 3H), 4,11 (с, 2H), 3,47 (с, 4H), 3,26 (с, 4H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,88-2,79 (м, 2H), 1,30 (с, 3H)	511,2	4,99

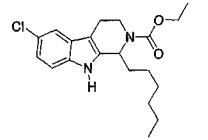
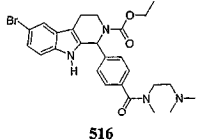
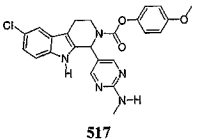
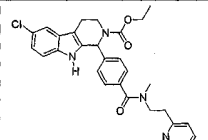
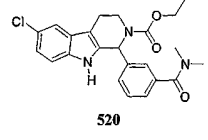
 477 HCl соль	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,47-3,44 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 2H), 2,65-2,61 (м, 1H), 1,25 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,96 (д, J=7,2 Гц, 3H)	249,1	3,67
 478	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ушир, 1H), 4,32-4,21 (м, 3H), 3,50 (ушир, 4H), 3,21-3,15 (м, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,90-2,73 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)	525,1	3,25
 480	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,78 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ушир, 1H), 4,31-4,22 (м, 3H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,86-2,77 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)	456,1	4,26
 481	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,48 (д, J=2 Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 4H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,64 (ушир, 2H), 3,45 (ушир, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,92-2,78 (м, 2H), 2,68 (ушир, 2H), 2,55 (ушир, 2H), 1,92-1,80 (м, 4H), 1,66-1,62 (м, 1H), 1,32-1,22 (м, 8H)	549,3	5,29
 483	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,22 (м, 3H), 3,22 3,13 (м, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,89-2,77 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)	470,1	4,46
 484	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,22 (м, 4H), 3,82-3,50 (м, 6H), 3,45 (ушир, 1H), 3,21-3,11 (м, 1H), 3,00-2,78 (м, 5H), 2,25-2,15 (м, 2H), 1,32 (с,	539,2	3,02

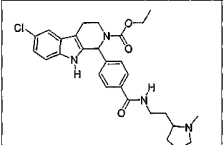
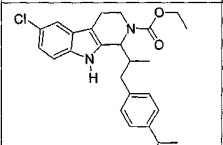
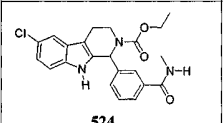
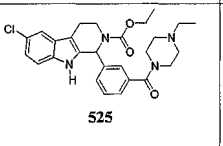
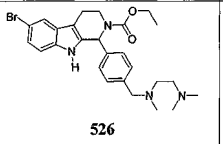
 <p style="text-align: center;">485</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,50, 7,49 (с, 1H), 7,22 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,15 (дд, J=8,8 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,72 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,86-2,81 (м, 1H)</p>	398,9	4,18
 <p style="text-align: center;">486</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 7,77, 7,70 (с, 1H), 7,42, 7,39 (с, 1H), 7,20 (дд, J=8,4 Гц и 1,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,52-5,36 (м, 1H), 4,44-4,17 (м, 3H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,88-2,77 (м, 1H), 2,60 (д, J=15,2 Гц, 1H), 2,05-1,88 (м, 1H), 1,58-1,54 (м, 1H), 1,30-1,26 (м, 3H), 1,04 (д, J=2 Гц, 9H)</p>	349,1	6,03
 <p style="text-align: center;">488</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,85 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,52 (ушир, 1H), 4,33-4,22 (ушир, 3H), 4,07 (ушир,</p>	555,2	3,34
	<p>2H), 3,77 (т, J=5,6 Гц, 4H), 3,65 (ушир, 2H), 3,39 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,21-3,11 (м, 3H), 2,91-2,78 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>		
 <p style="text-align: center;">490</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,81 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,51 (ушир, 1H), 4,32-4,22 (м, 3H), 3,69 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,48 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,90-2,77 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	486,1	3,80
 <p style="text-align: center;">492</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,47 (с, 1H), 7,41-7,38 (м, 4H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,73-3,62 (м, 6H), 3,44 (ушир, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,91-2,78 (м, 2H), 1,32 (ушир, 3H)</p>	460	5,52
 <p style="text-align: center;">494</p>	<p>(DMSO, 400 МГц), δ 11,19 (ушир, 1H), 8,49 (ушир, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 (д, J=14,0 Гц, 1H),</p>	482,2	5,74

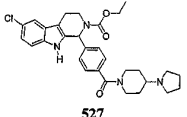
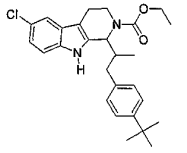
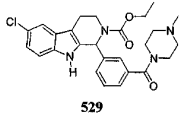
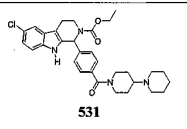
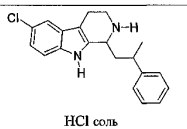
	7,07 (дд, J=8,4 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,39 (ушир, 1H), 4,21-4,16 (м, 3H), 3,93 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,74 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,59 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,28 (с, 2H), 3,08-3,01 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 4H), 1,91-1,79 (м, 3H), 1,59-1,52 (м, 1H), 1,21 (с, 3H)		
 <p>496</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 11,05 (с, 1H), 8,09 (с, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,32 (ушир, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,22 (ушир, 1H), 4,12-4,09 (м, 2H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,83-2,65 (м, 5H), 1,21 (т, J=6,8 Гц, 3H)	430,2	3,65
 <p>НСІ соль 497</p>	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 7,49 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,15-3,01 (м, 2H), 2,80-2,74 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 4H)	281,0	3,64
 <p>498</p>	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 8,35 (ушир, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 4H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,8 Гц и 2,4 Гц, 1H), 6,39 (ушир, 1H), 4,25-4,21 (м, 2H), 3,80 (ушир, 2H), 3,47 (ушир, 2H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,96-2,88 (м, 3H), 2,79-2,75 (м, 1H), 2,54-2,36 (м, 6H), 1,32 (с, 3H)	481,4	4,81
 <p>499</p>	(DMSO, 400 МГц), δ 10,86 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,81 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,50 (ушир, 2H), 7,26H (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,35 (ушир, 1H), 4,09-4,05 (м, 2H), 3,61-3,49 (м, 1H), 2,78-2,65 (м, 2H), 1,45 (т, J=6,8 Гц, 3H)	423,3	5,15
 <p>503</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 8,33 (с, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,23 (с, 2H), 7,05 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,54-6,38 (м, 1H), 4,52 (ушир, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,36-3,34 (м, 1H), 2,99 (с,	508,2	5,72

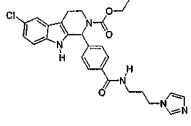
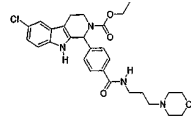
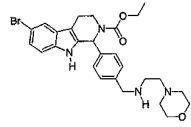
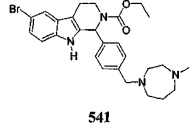
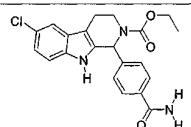
 <p style="text-align: center;">504</p>	<p>3H), 2,92-2,88 (м, 2H)</p> <p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 7,88-7,77 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,70-7,68 (м, 2H), 5,19-4,97 (м, 1H), 4,60-4,38 (м, 1H), 4,19-4,07 (м, 2H), 2,82-2,80 (м, 1H), 2,68-2,64 (м, 1H), 2,29-1,84 (м, 6H), 1,55-1,46 (м, 1H), 1,36-1,24 (м, 3H)</p>	359,1	5,65
 <p style="text-align: center;">505</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,84 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ушир, 1H), 4,31-4,22 (м, 3H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,89-2,77 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	442,0	4,06
 <p style="text-align: center;">506</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 8,44 (с, 2H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 4,43-4,40 (м, 2H), 3,41-3,31 (м, 1H), 3,15 (с, 3H), 3,03-3,01 (м, 2H), 1,32 (ушир, 3H)</p>	386,3	5,32
 <p style="text-align: center;">508</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 7,66 (д, J=24,8 Гц, 1H), 7,39-6,89 (м, 8H), 5,44-5,02 (м, 1H), 4,49-4,10 (м, 3H), 3,23-2,94 (м, 2H), 2,83-2,74 (м, 1H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,26-1,98 (м, 2H), 1,47-1,26 (м, 6H)</p>	397,1	5,97
 <p style="text-align: center;">509</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,80 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,0 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,69 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,53 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,59 (т, J=6,6 Гц, 4H), 2,53 (с, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	511,4	5,05
 <p style="text-align: center;">510</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 8,09, 7,83 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,4 Гц и 1,2 Гц, 1H), 5,33-5,21 (м, 1H), 4,50-4,34 (м, 1H), 4,21-4,10 (м, 2H), 3,19-3,17 (м, 1H), 2,77-2,74 (м, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H),</p>	321,4	5,19

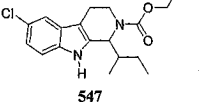
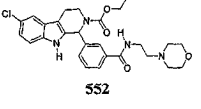
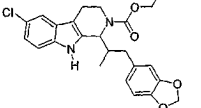
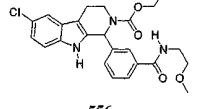
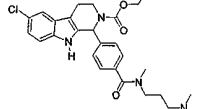
	1,81 (с, 2H), 1,52 (с, 2H), 1,29-1,23 (м, 3H), 0,96 (с, 3H)		
 511	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 7,73- 7,52 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42-7,18 (м, 6H), 7,09 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 5,41- 5,26 (м, 1H), 4,56-4,32 (м, 1H), 4,23-4,10 (м, 2H), 3,21 (ушир, 1H), 2,85-2,72 (м, 3H), 2,65 (д, J=14,2 Гц, 1H), 2,23-2,10 (м, 2H), 1,38 (ушир, 3H)	383,1	5,75
 512	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,80 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,50 (ушир, 1H), 4,32-4,21 (м, 3H), 3,47 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,38-3,34 (м, 4H), 3,19- 3,10 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,39 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,09-2,00 (м, 2H), 1,86-1,80 (м, 2H), 1,32 (ушир, 3H)	523,1	5,09
 513	(CDCl ₃ , 400 МГц), δ 7,81 (с, 1H), 7,51 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=12,0 Гц и 2,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,50 (ушир, 1H), 4,49-4,21 (м, 3H), 3,17-3,09 (м, 1H), 2,91- 2,85 (м, 1H), 2,77-2,73 (м, 1H), 1,39 (с, 3H)	361,1	5,12
 514	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,77- 3,69 (м, 2H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,90- 2,78 (м, 3H), 2,67-2,55 (м, 3H), 2,39-2,31 (м, 3H), 2,01- 1,95 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 1H), 1,32 (с, 3H)	495,3	4,67

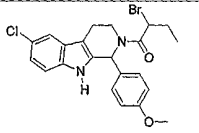
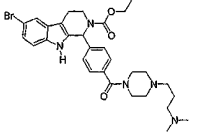
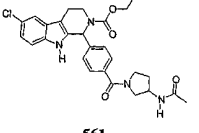
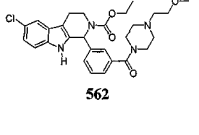
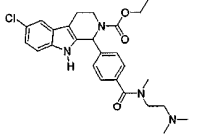
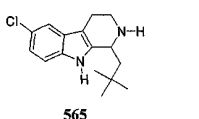
 <p style="text-align: center;">515</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 7,92, 7,82 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,22 (дд, J=8,4 Гц и 1,2 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,31, 5,19 (с, 1H), 4,52, 4,32 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,20-4,12 (м, 2H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,81-2,62 (м, 2H), 1,81 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,48-2,2 (м, 12H), 0,88 (с, 3H)</p>	363,5	6,34
 <p style="text-align: center;">516</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (ушир, 1H) 4,30-4,20 (м, 3H), 3,89 (с, 2H), 3,45 (ушир, 2H), 3,20-3,10 (м, 1H), 3,03-3,01 (м, 9H), 2,91-2,80 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	527,1	3,16
 <p style="text-align: center;">517</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 8,27 (с, 2H), 7,52 (д, J=2 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8 Гц и 2,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,95 (д, J=9,2 Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,58-6,38 (м, 1H), 4,52 (ушир, 1H), 3,80 (с, 3H)</p>	464,2	5,86
	<p>1H), 3,79 (с, 3H), 3,31-3,30 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,92-2,88 (м, 1H)</p>		
 <p style="text-align: center;">518</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 8,49, 8,29 (д, J=4,4 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,82, 7,70 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,38-7,23 (м, 5H), 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,98 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,46 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,88 (т, J=7,0 Гц, 1H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,20-3,11 (м, 3H), 3,01-2,80 (м, 4H), 1,32 (с, 3H)</p>	517,6	5,03
 <p style="text-align: center;">520</p>	<p>(DMSO, 400 МГц), δ 11,15 (с, 1H), 7,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,06 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,36 (ушир, 1H), 4,18-4,10 (м, 3H), 3,09-3,00 (м, 1H), 2,91-2,64 (м, 8H), 1,21 (т, J=6,6 Гц, 3H)</p>	426,2	4,29

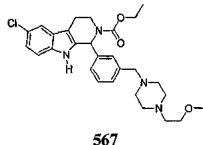
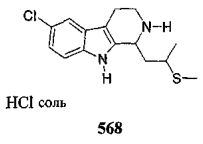
 <p style="text-align: center;">521</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,81 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,50 (ушир, 1H), 4,35-4,29 (м, 3H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,51-3,47 (м, 2H), 3,37-3,29 (м, 1H), 3,19-3,11 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,88-2,78 (м, 2H), 2,51-2,41 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	509,4	4,99
 <p style="text-align: center;">523</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 7,91, 7,72 (с, 1H), 7,50-7,43 (с, 1H), 7,22-7,06 (м, 6H), 5,28-5,19 (м, 1H), 4,64-4,45 (м, 1H), 4,20 (ушир, 2H), 3,27-3,10 (м, 2H), 2,91-2,72 (м, 2H), 2,70-2,66 (м, 1H), 2,49-2,28 (м, 2H), 1,38-1,24 (м, 9H), 1,01, 0,96 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>	439,0	6,11
 <p style="text-align: center;">524</p>	<p>(DMCO, 400 МГц), δ 11,10 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,75 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,43 (т,</p>	412,1	4,13
	<p>J=7,2 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,8 Гц и 2,4 Гц, 1H), 6,39 (ушир, 1H), 4,13-4,09 (м, 3H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,81-2,72 (м, 5H), 1,21 (с, 3H)</p>		
 <p style="text-align: center;">525</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,53-7,46 (м, 4H), 7,29 (ушир, 1H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,34-4,23 (м, 3H), 3,53-3,42 (м, 2H), 3,18-3,12 (м, 5H), 2,91-2,74 (м, 3H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 6H)</p>	495,3	3,46
 <p style="text-align: center;">526</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,19 (д, J=1,2 Гц, 2H), 6,46 (ушир, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,23-4,20 (м, 3H), 3,62-3,50 (м, 4H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,92 (с, 6H), 2,87-2,81 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,31 (с, 3H)</p>	513,2	4,43

 <p>527</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,47 (д, J=2 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,75 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,85 (ушир, 1H), 3,64 (ушир, 2H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,19-3,12 (м, 4H), 2,91-2,80 (м, 3H), 2,28-2,00 (м, 6H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,61 (ушир, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	535,3	4,94
 <p>528</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 7,89-7,69 (м, 1H), 7,43 (ушир, 1H), 7,33-7,30 (м, 2H), 7,20-7,06 (м, 4H), 5,29-5,19 (м, 1H), 4,64-4,45 (м, 1H), 4,20 (ушир, 2H), 3,27-3,10 (м, 2H), 2,91-2,72 (м, 2H), 2,70-2,66 (м, 1H), 2,50 (ушир, 2H), 2,29 (ушир, 1H), 1,32-1,31 (м, 12H), 1,02, 0,90 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>	453,0	6,30
 <p>529</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,52-7,45 (м, 4H), 7,31 (ушир, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,48 (ушир, 1H), 4,34-4,23 (м,</p>	481,3	3,43
	<p>3H), 3,45 (ушир, 3H), 3,23-3,13 (м, 4H), 2,92-2,80 (м, 5H), 1,32 (с, 3H)</p>		
 <p>531</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,50 (ушир, 1H), 4,35-4,29 (м, 3H), 3,90 (ушир, 1H), 3,52-3,47 (м, 3H), 3,20-3,16 (м, 2H), 3,01 (с, J=12,0 Гц, 2H), 2,91-2,79 (м, 3H), 2,20 (ушир, 1H), 2,00-1,97 (м, 3H), 1,82-1,71 (м, 6H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,32 (ушир, 3H)</p>	549,6	5,21
 <p>НCl соль 532</p>	<p>(DMCO, 400 МГц), δ 11,39 (с, 1H), 9,80 (ушир, 1H), 9,40 (ушир, 1H), 7,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 4H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,00 (дд, J=8,8 Гц и 2 Гц, 1H), 4,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,61-3,53 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 1H), 2,94-2,92 (м, 2H), 2,13-1,97 (м, 1H), 1,35, 1,24 (д, J=6,8 Гц, 3H)</p>	325,3	4,75

 <p style="text-align: center;">533</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 8,99 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,71 (л, J=1,2 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,51 (ушир, 1H), 4,32 (т, J=4,8 Гц, 3H), 4,23-4,21 (м, 2H), 3,43 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,91-2,78 (м, 2H), 2,23-2,17 (м, 2H), 1,32 (ушир, 3H)</p>	506,2	4,96
 <p style="text-align: center;">534</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,79 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,51 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,67 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,41 (кв, J=4,8 Гц, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,91-2,79 (м, 2H), 2,62 (с, 1H), 2,46-2,42 (м, 5H), 1,83-1,79 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	525,2	4,76
 <p style="text-align: center;">535</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,62 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,39 (л, J=8,4 Гц, 2H), 7,19 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,27-4,18 (м, 5H), 3,87 (т, J=4,6 Гц, 4H), 3,47 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,16-3,12 (м, 5H), 2,89-2,75 (м, 2H), 1,30 (с, 3H)</p>	541,2	3,51
 <p style="text-align: center;">541</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,60 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,21-7,16 (м, 2H), 6,46 (ушир, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,28-4,19 (м, 3H), 3,79-3,74 (м, 4H), 3,51-3,49 (м, 4H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,88-2,75 (м, 2H), 2,30 (с, 2H), 1,30 (с, 3H)</p>	525,2	4,42
 <p style="text-align: center;">542</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,84 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,16 (м, 3H), 3,21-3,10 (м, 1H), 2,90-2,71 (м, 2H), 1,32 (ушир, 3H)</p>	398,1	3,95

 <p style="text-align: center;">547</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 7,92-7,77 (м, 1H), 7,42-7,39 (м, 8H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,16-4,97 (м, 1H), 4,56-4,36 (м, 1H), 4,19-4,11 (м, 2H), 3,27-3,19 (м, 1H), 2,78-2,63 (м, 2H), 1,90 (д, J=5,6 Гц, 1H), 1,74 (ушир, 1H), 1,49-1,26 (м, 4H), 1,10-0,91 (м, 6H)</p>	335,2	5,45
 <p style="text-align: center;">552</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,82 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 3H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,33-4,21 (м, 3H), 4,05 (ушир, 2H), 3,5-3,73 (м, 4H), 3,61 (ушир, 2H), 3,37 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,25-3,17 (м, 3H), 2,92-2,80 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	511,3	3,56
 <p style="text-align: center;">553</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 8,01, 7,91 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,92</p>	440,9	5,75
	<p>(с, 2H), 5,18-5,07 (м, 1H), 4,63-4,41 (м, 1H), 4,30-4,11 (м, 2H), 3,36-3,31 (м, 1H), 2,91-2,83 (м, 2H), 2,70-2,61 (м, 1H), 2,38-2,15 (м, 2H), 1,38-1,30 (м, 3H), 1,09-1,01 (м, 3H)</p>		
 <p style="text-align: center;">556</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,76 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,47 (ушир, 1H), 4,30-4,21 (м, 3H), 3,52 (с, 4H), 3,33 (с, 3H), 3,26-3,18 (м, 1H), 2,91-2,80 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	456,1	4,21
 <p style="text-align: center;">558</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,48 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,64-3,61 (м, 2H), 3,20-3,11 (м, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,93 (с, 5H), 2,89-2,78 (м, 3H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	497,2	4,69

 <p style="text-align: center;">559</p>	<p>(CDCl₃, 400 МГц), δ 8,17, 8,00 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,23-7,13 (м, 4H), 6,97, 6,92 (с, 1H), 6,80 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,43, 4,34 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,25-2,81 (м, 2H), 2,23-2,06 (м, 2H), 1,02 (т, J=6,2 Гц, 3H)</p>	460,8	4,96
 <p style="text-align: center;">560</p>	<p>(DMCO, 300 МГц), δ 7,63 (с, 1H), 7,49 (д, J=6,3 Гц, 2H), 7,42 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,20 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 4,32-4,21 (м, 3H), 3,85 (ушир, 4H), 3,39-3,30 (м, 3H), 3,26-3,15 (м, 5H), 2,92-2,73 (м, 9H), 2,26-2,20 (м, 2H), 1,31 (с, 3H)</p>	596,3	4,45
 <p style="text-align: center;">561</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,4 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,45-4,23 (м, 4H), 3,84-3,45 (м, 4H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,91-2,78 (м, 2H), 2,25-2,10 (м, 1H)</p>	509,2	5,18
	<p>1,98-1,89 (м, 4H), 1,32 (с, 3H)</p>		
 <p style="text-align: center;">562</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,52-7,45 (м, 4H), 7,32 (ушир, 1H), 7,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,4 Гц и 1,6 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,34-4,23 (м, 4H), 3,69 (с, 3H), 3,31-3,30 (м, 8H), 3,21-3,12 (м, 3H), 2,91-2,74 (м, 2H), 1,32 (с, 3H)</p>	525,3	3,52
 <p style="text-align: center;">563</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,51-7,48 (м, 3H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,4 Гц и 1,2 Гц, 1H), 6,49 (ушир, 1H), 4,35-4,21 (м, 3H), 3,89 (ушир, 2H), 3,45 (ушир, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 9H), 2,91-2,78 (м, 2H), 1,32 (ушир, 3H)</p>	483,1	4,96
 <p style="text-align: center;">565</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц), δ 7,47 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,4 Гц и J=2,0 Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,50-3,47 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 2H), 2,22 (дд, J=15,6 Гц и J=2,4 Гц,</p>	276,9	4,00

	1H), 1,84 (дд, J=15,6 Гц и 8,4 Гц, 1H), 1,17 (с, 9H)		
 <p>567</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц), δ 7,48 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 3H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (дд, J=8,4 Гц и 2,0 Гц, 1H), 6,46 (ушир, 1H), 4,32-4,17 (м, 3H), 3,80 (с, 2H), 3,67 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,30-15 (м, 6H), 2,88-2,83 (м, 6H), 1,32 (с, 3H)	511,4	4,71
 <p>HCl соль 568</p>	(DMSO, 400 МГц), δ 11,39 (д, J=2,8 Гц, 1H), 9,75 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (дд, J=8,4 Гц и 4,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8 Гц и 2,0 Гц, 1H), 4,82-4,71 (м, 1H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,14 (ушир, 1H), 3,00-2,83 (м, 2H), 2,35-2,23 (м, 1H), 2,18-1,82 (м, 4H), 1,34 (кв, J=6,4 Гц, 3H)	295,0	4,14

Пример 2. Тест для оценки влияния на индуцированную гипоксией эндогенную экспрессию VEGF.

Способность соединений изобретения модулировать индуцируемую гипоксией эндогенную экспрессию VEGF может быть проанализирована следующим образом. Уровни белка VEGF могут быть проверены с помощью теста ELISA (R&D Systems). Вкратце, клетки HeLa могут культивироваться в течение 24-48 ч в гипоксических условиях (1% O₂, 5% CO₂, остаток азота) в присутствии или в отсутствие соединения изобретения. Кондиционированные среды могут затем анализироваться с помощью теста ELISA и концентрация VEGF может быть вычислена на основании стандартной кривой ELISA каждого теста.

Анализ доза-ответ может быть осуществлен с использованием теста ELISA и условий, описанных выше. Условия для теста доза-ответ ELISA сходны с описанными выше. Серии, например, семи различных концентраций могут быть проанализированы. Параллельно может быть осуществлен тест доза-ответ на цитотоксичность с использованием Cell Titer Glo (Promega) в тех же самых условиях, как и в тесте ELISA, чтобы гарантировать, что ингибирование экспрессии VEGF не было следствием цитотоксичности. Кривые доза-ответ могут быть построены с использованием процента ингибирования против концентрации соединения, и значения EC₅₀ и CC₅₀ могут быть получены для каждого соединения с максимальным ингибированием, взятым за 100%, и минимальным ингибированием, взятым за 0%. Предпочтительные соединения изобретения будут иметь EC₅₀ менее 50, предпочтительно менее 10, более предпочтительно менее 2, еще более предпочтительно менее 0,5 и еще более предпочтительно менее 0,01.

На фиг. 1 показана способность типичного соединения изобретения, соединения 7, ингибировать эндогенную продукцию VEGF в опухолевых клетках в гипоксических условиях. ELISA EC₅₀ = 0,0025 мкМ, в то время как CC₅₀ (50%-ная цитотоксичность) составляет более 0,2 мкМ. EC₅₀ для серий предпочтительных соединений изобретения представлены в таблице.

Соединение	LCMC [M+H]	LCMC Время выдерживания (мин)	ELISA EC50 мкМ
1	391.20	3.67	****
2	385.28	4.01	*****
3	479.18	4.35	*****
4	435.23	4.28	*****
5	391.28	4.05	*****
6	425.28	4.07	*****
7	443.28	4.61	*****
# 8	415.26	4.25	*****
9	431.25	4.07	*****
# 10	467.15	4.51	*****
11	389.24	4.24	*****
12	414.31	3.94	*****
13	411.24	4.89	*****
14	397.22	4.57	*****
15	457.3	4.24	*****
16	435.19	4.47	*****
17	447.14	4.44	*****
18	431.14	4.55	*****
19	437.26	4.54	*****
20	389.24	4.22	*****
21	391.28	4.04	*****
22	425.28	4.11	*****
23	373.23	4.04	*****
24	411.24	4.8	*****
25	449.23	4.03	*****
26	437.15	4.52	*****
27	399.25	4.11	*****
28	399.19	4.2	*****
29	435.09	4.14	*****
30	413.22	4.42	*****
31	423.17	4.32	*****
32	467.25	4.26	*****
33	457.15	4.29	*****
34	383.19	4.42	*****
35	425.28	4.14	*****
36	383.2	4.37	*****
37	423.3	4.24	*****
38	355.24	4.07	*****
39	391.28	4.12	*****
40	403.15	4.45	*****
41	449.11	4.59	*****
42	383.19	4.44	*****
43	371.31	3.89	*****
44	479.18	4.35	*****
45	394.16	4.09	*****
46	421.19	4.22	****
47	449.07	4.54	****
48	403.32	4.2	****
49	403.15	4.51	****
50	405.18	3.81	****
51	373.23	4.11	****
52	355.3	4.07	****
53	375.26	3.92	****
54	435.23	4.3	****
55	425.27	4.26	****
56	414.14	4.19	****
57	399.19	4.2	****
58	469.22	4.32	****
59	444.12	4.12	****
60	433.17	4.27	****
61	419.28	4.04	****
62	409.14	4.22	****
63	435.09	4.16	****
64	435.12	4.27	****
65	387.2	3.95	****
66	414.17	4.24	****
67	429.3	4.47	****
68	359.19	3.89	****
69	449.08	4.55	****
70	375.25	4.19	****
71	394.16	4.12	****
72	403.15	4.49	****
73	381.09	3.59	****
# 74	400.15	4.05	****
75	387.22	4.29	****

76	449.26	4.3	****
77	391.28	4.19	****
78	435.12	4.24	****
79	437.19	4.49	****
80	437.2	3.84	****
81	375.03	3.57	****
82	391.28	4.05	****
83	425.28	4.16	****
84	359.22	3.95	****
85	437.15	4.44	****
86	399.19	4.22	****
87	403.15	4.44	****
88	399.19	4.17	****
89	434.07	4.04	****
90	387.23	4.26	****
91	369.27	4.17	****
92	377.29	4.04	****
93	435.23	4.29	****
94	369.17	4.24	****
95	449.06	4.51	****
96	341.27	3.89	****
97	387.19	4.2	****
98	405.18	3.79	****
99	469.22	4.29	****
100	461.32	4.61	****
101	369.17	4.26	****
102	413.28	4.02	****
103	407.1	4.05	****
104	375.27	4.11	****
105	387.21	4.19	****
106	373.18	4.04	****
107	385.28	4.02	****
108	359.16	3.92	****
109	369.34	4.16	****
110	374.24	3.07	****
111	386.19	3.89	****
112	369.27	2.63	****
113	399.13	4.01	****
114	389.3	4.05	****
115	435.13	4.14	****
116	407.16	4.09	****
117	419.28	4.05	****
118	366.29	3.79	****
119	521.19	4.16	****
120	380.31	3.92	****
121	403.32	4.27	****
122	383.31	4.37	****
123	319.2	2.19	****
124	351.14	2.53	***
125	409.3	4.14	***
126	423.3	3.95	***
127	371.31	3.9	***
128	371.31	3.62	***
129	449.13	3.81	***
130	401.23	3.56	***
131	385.22	3.74	***
132	363.06	2.31	***
133	385.15	3.86	***
134	377.3	4.04	***
135	397.15	2.42	***
136	443.33	4.11	***
137	361.07	2.53	***
138	345.07	3.15	***
139	400.27	4.01	***
140	488.23	4.36	***
141	425.21	4.37	***
142	462.15	4.11	***
143	369.23	3.74	***
144	415.33	3.84	***
145	361.3	4.39	***
146	400.21	3.81	***
147	438.21	3.97	***
148	469.01	4.42	***
149	425.25	4.24	***
150	504.2	4.68	***
151	397.01	2.44	***
152	369.21	3.59	***
153	372.21	2.36	***
154	377.29	3.97	***
155	363.11	2.32	***
156	341.21	2.46	***
157	407.14	1.78	***

158	428.11	3.85	***
159	351.13	2.47	***
160	450.15	3.95	***
161	363.05	2.32	***
162	325.26	2.66	***
163	319.2	2.24	***
164	462.19	3.87	***
165	371.31	3.65	***
166	354.28 (-Boc)	3.95	***
167	432.16	3.87	***
168	351.08	2.4	***
169	385.35	4.09	***
170	351.07	2.51	***
171	363.09	2.68	**
172	384.21	3.52	**
173	319.2	2.24	**
174	N/A	2.38	**
175	443.33	4.09	**
176	417.30	2.77	**
177	398.17	3.67	**
178	363.11	2.31	**
179	450.14	3.89	**
180	421.19	2.65	**
181	363.15	2.46	**
182	419.14	4.14	**
183	389.29	4.14	**
184	431.27	4.1	**
185	328.02	2.41	**
186	462.19	3.81	**
187	443.28	3.99	**
188	446.19	3.81	**
189	405.19	3.8	**
190	317.16	2.7	**
191	369.23	3.89	**
192	495.28	4.89	**
193	297.2	2.53	**
194	319.21	2.19	**
195	494.25	2.79	**
196	419.22	4.09	**
197	317.16	2.41	**
198	317.08	2.53	**
199	448.24	3.95	**
200	363.09	2.45	**
201	365.09	2.36	**
202	464.2	4.32	**
203	301.18	2.27	**
204	429.23	3.57	**
205	301.15	2.27	**
206	476.3	4.33	**
207	395.17	2.55	**
208	367.36	2.72	**
209	353.33	3.97	**
210	313.21	2.33	**
211	415.26	4.07	**
212	389.2	2.88	**
213	407.1	2.46	**
214	357.07	2.48	**
215	319.23	2.24	**
216	283.1	2.41	**
217	418.17	3.62	**
218	435.23	3.77	**
220	308.23	2.37	**
221	460.29	4.05	**
222	365.11	2.52	**
223	441.02	2.6	**
224	341.27	2.6	**
225	467.25	4.18	**
226	369.34	4.01	**
227	327.16	2.26	**
228	369.34	2.64	**
229	373.29	4.04	*
230	401.23	3.2	*
231	313.12	2.43	*
232	433.25	2.73	*
233	430.38 (-Boc)	4.34	*
234	351.17	2.4	*
235	351.25	3.79	*
236	379.35	2.74	*
237	439.11	4.41	*
238	479.24	3.77	*
239	328.16	2.35	*
240	307.27	3.87	*

241	523.19	3.7	*
242	438.27	4.14	*
243	323.20	3.49	*
244	512	2.27	*
245	485	2.62	*
246	498	2.54	*
247	471	2.36	*
248	283.23	2.24	*
249	339.17	3.07	*
250	355.30	3.57	*
251	297.26	2.26	*
252	341.21	2.44	*
253	301.27	2.29	*
254	301.25	2.27	*
255	281.31	2.2	*
256	345.2	2.26	*
257	335.21	2.34	*
258	459.27	3.72	*
259	479.24	3.52	*
260	287.26	2.36	*
261	287.26	2.56	*
262	380.24	3.92	*
263	503.50	3.20	*
264	369.36	2.52	*
265	355.26	2.54	*
266	355.26	2.42	*
267	370.22	3.61	*
268	355.26	2.42	*
269	355.27	2.37	*
270	370.23	3.19	*
271	369.34	2.62	*
272	374.31	2.90	*
273	492.25	2.76	*
274	451.30	3.17	*
275	374.31	2.61	*
276	374.31	2.72	*
277	349.28	1.5	*
278	457.28	4.11	*
279			*****
280	407.10	3.92	*
281	508.15	4.74	*
282	507.08	4.42	*
283	422.32	3.86	*
284	373.29	4.01	*
285	385.24	2.25	*
286	297.2	2.52	*
287	289.22	2.48	*
288	461.26	2.57	*
289	380.29	3.82	*
290	396.27	3.60	*
291	299.17	2.43	*
292	385.18	2.6	*
293	413.22	3.8	*
294	340.25	2.27	*
295	404.34	3.84	*
296	299.17	2.23	*
297	326.24	2.4	*
298	235.13	2.18	*
299	351.16	2.62	*
300	401	2.57	*
301	313.21	2.35	*
302	398.28	3.74	*
303	355.22	2.58	*
304	440.32	4.09	*
305	341.08	2.48	*
306	364.3	3.65	*
307	350.32	3.35	*
308	432.27	3.92	*
309	474.26	3.02	*****
310	289.03	2.35	*
311	345.19	2.58	*
312	420.28	4.12	*
313	279.28	2.18	*
314	293.24	2.20	*
315	297.26	2.17	*
316	472.26	3.85	*
317	428.25	3.95	*
318	309	2.25	*
319	284.09	2.1	*
320	356.21	2.37	*
321	279.2	2.1	*
322	279.2	1.76	*

323	309.23	1.82	*
324	280.19	1.76	*
325	279.2	1.76	*
326	263.17	1.93	*
327	343.18	2.33	*
328	-0.005	4.16	*
329	0.0036	4.26	*
330	0.0047	4.24	*
331	~ 0.010	2.94	*
#332	~ 0.010	4	*
333	410.27	3.64	**
334	426.24	3.39	*
335	466.23	4.64	***
336	438.31	4.31	**
337	454.24	4.63	***
338	474.32	4.33	**
339	412.3	3.83	*
340	446.33	4.49	*
341	447.26	4.25	***
342	371.31	3.88	***
343	371.31	3.61	*
344	459.31	4.91	****
345	383.35	4.44	****
346	587	4.04	****
347	451.16	3.93	*****
348	479.28	4.13	*****
349	481.21	3.74	****
350	462.17	3.66	*****
351	471.17	3.93	****
352	403.29	3.98	****
353	497.16	3.94	*****
354	525.2	4.19	*****
355	511.21	3.81	*****
356	490.3	3.93	**
357	534.23	3.93	***
358	433.2	3.45	***
359	511.25	3.64	***
360	516	3.82	****
361	474.26	3.02	****
362	427	4.2	*****
363	412.4	1.80	*
364	484.3	2.49	*****
365	457.3	4.06	***
366	553.3	4.42	*
367	402.8	4.37	****
368	430.9	4.79	**
369	427.0	4.06	**
370	427.0	3.99	*****
371	469.0	5.27	***
372	486.9	4.96	*
373	470.8	5.01	***
374	436.9	4.66	***
375	461	4.92	**
376	385	3.79	**
377			*
378			*
379			*
380			*
381			*
382			*
383	417.2	4.93	*****
384	403.22	4.65	*****
385	509.51	2.37	****
386	465.26	2.52	*****
387	465.26	2.52	*****
388	495.4	3.94	*****
389	538.3	4.29	*****
390	480.5	3.23	*****
391	562.55	3.63	*****
392	443.4	3.88	*****
393	447.1	6.55	*****
394	450.1	5.48	*****
395	481.32	3.51	*****
396	411.3	3.99	*****
397	535.3	4.29	*****
398	481.3	4.23	*****
399	429.3	3.81	*****
400	493.3	4.43	*****
401	451.3	3.99	*****
402	494.4	3.71	*****
403	479.3	4.23	*****
404	473.6	3.78	*****

405	551.17	4.58	*****
406	425.4	4.13	*****
407	457.4	4.04	*****
408	425.4	4.09	*****
409	477.4	4.18	*****
410	451.3	3.99	*****
411	443.4	3.86	*****
412	473.4	4.23	*****
413	459.3	4.16	*****
414	439.4	4.31	*****
415	637.64	2.82	*****
416	311.1	4.39	*****
417	562.47	4.15	*****
418	511.3	4.13	*****
419	491.4	3.98	*****
420	486.6	3.45	*****
421	553.30	4.05	*****
422	359.29	4.17	*****
423	447.4	3.56	*****
424	594.2 [M-H]	4.58	*****
425	539.2	3.11	*****
426	535.27	4.29	*****
427	554.3	4.45	*****
428	563.55	4.64	*****
429	564.42	2.77	*****
430	431.3	3.41	*****
431	522.2	5.05	*****
432	489.4	4.14	*****
433	578.44	2.82	*****
434	467.18	4.11	*****
435	444.3	3.95	*****
436	477.4	3.93	*****
437	543.4	3.92	*****
438	500.1	4.35	*****
439	361.2	5.95	*****
440	536.43	3.95	*****
441	482.1	5.11	****
442	367.1	2.92	****
443	436.2	5.25	****
444	455.28	3.73	****
445	478	3.67	****
446	383.3	4.10	****
447	464.9	5.11	****
448	501.27	3.65	****
449	482.24	2.62	****
450	587	4.04	****
451	644.3 [M-H]	4.80	****
452	439.3	3.56	****
453	553.1	6.13	****
454	579.3	2.75	****
455	583	3.84	****
456	474.3	2.44	****
457	455	3.4	****
458	456.3	2.51	****
459	470.3	2.61	****
460	509.30	4.16	****
461	454.3	5.98	****
462	580.56	2.85	****
463	495.44	4.13	****
464	493.0	5.71	****
465	507.4	3.98	****
466	555.2	3.14	****
467	524.2	4.02	****
468	582.2	2.81	****
469	525.2	5.07	****
470	554.3	3.90	****
471	620.18	3.85	****
472	335.3	5.52	****
473	495.3	4.68	***
474	511.2	4.99	***
475	483	3.87	***
476	400	3.45	***
477	249.1	3.67	***
478	525.1	3.25	***
479	538.3	2.76	***
480	456.1	4.26	***
481	549.3	5.29	***
482	522.3	3.95	***
483	470.1	4.46	***
484	539.2	3.02	***
485	398.9	4.18	***
486	349.1	6.03	***

487	505	3.66	***
488	555.2	3.34	***
489	538.3	4.15	***
490	486.1	3.80	***
491	537.31	2.64	***
492	468	5.52	***
493	504.3	2.68	***
494	482.2	5.74	***
495	403.3	4.16	***
496	430.2	3.65	***
497	281.0	3.84	***
498	481.4	4.81	***
499	423.3	5.15	***
500	506.29	3.85	***
501	534.3	2.68	***
502	518.3	2.76	***
503	508.2	5.72	***
504	359.1	5.65	***
505	442.0	4.06	***
506	386.3	5.32	***
507	450	3.19	***
508	397.1	5.97	***
509	511.4	5.05	***
510	321.4	5.19	***
511	383.1	5.75	***
512	523.1	5.69	***
513	361.1	5.12	***
514	495.3	4.67	***
515	363.5	6.34	**
516	527.1	3.16	**
517	464.2	5.86	**
518	517.6	5.03	**
519	527.2	3.88	**
520	426.2	4.29	**
521	509.4	4.99	**
522	383.3	4.10	**
523	439.0	6.11	**
524	412.1	4.13	**
525	4.95.3	3.46	**
526	513.2	4.43	**
527	535.3	4.94	**
528	453.0	6.30	**
529	481.3	3.43	**
530	466.28	3.21	**
531	549.6	5.21	**
532	325.3	4.75	**
533	506.2	4.96	**
534	525.2	4.76	**
535	541.2	3.51	**
536	482.29	3.29	**
537	476.3	2.51	**
538	516.37	3.49	**
539	337.3 [M-H]	2.14	**
540	428.28	3.43	**
541	525.2	4.42	**
542	398.1	3.95	**
543	466.34	3.29	**
544	723.58	3.92	*****
545	466.31	3.28	**
546	426.3	2.26	**
547	335.2	5.45	**
548	516.37	3.46	**
549	414	2.89	**
550	496	4.58	**
551	544.5	2.78	**
552	511.3	3.56	**
553	440.9	5.75	**
554	482.32	3.41	**
555	372	2.89	**
556	456.1	4.21	**
557	538.4	3.71	**
558	497.2	4.69	**
559	460.8	4.96	**
560	596.3	4.45	*
561	509.2	5.18	*
562	525.3	3.52	*
563	483.1	4.96	*
564	432	2.18	*
565	276.9	4.00	*
566	384.4	1.73	*
567	511.4	4.71	*
568	295.0	4.14	*

569	480.21	3.50	*****
570	549.22	4.59	*****
571	497.13	3.50	**
572	525.29	4.14	*****
573	341.34	2.14	****
574	427.37	2.23	*
575	437.33	3.16	**
576	575.43	3.71	***
577	453.28	3.34	***
578	610.45	3.94	****
579	481.32	3.51	*****
580	495.29	3.64	*****
581	465.43	3.64	*
582	516.34	3.31	*
583	512.26	3.39	***
584	466.37	3.34	***
585	516.33	3.46	***
586	387.27	2.13	*****
587	467.29	3.66	***
588	455.26	3.69	***
589	471.3	3.83	***
590	495.31	3.64	****
591	541.35	3.73	*****
592	523.42	3.58	*****
593	541.38	3.69	****
594	505.38	3.83	***
595	431.21	4.01	****
596	431.24	3.99	*****
597	445.24	4.19	*****
598	459.24	4.36	*****
599	513.17	4.19	****
600	479.23	3.99	*****
601	504.21	3.79	****
602	493.2	4.18	****
603	513.16	4.19	****
604	446.18	2.86	*
605	503.23	3.84	*****
606	461.19	3.46	***
607	442.25	3.46	***
608	489.2	3.72	***
609	433.27	3.98	**
610			****
611			**
612	491.23	3.56	***
613	513.14	4.18	****
614	463	3.88	**
615	381	3.48	***
616	540	4.17	**
617	621.57	4.13	****
618	493.6	2.63	*****
619	521.6	2.80	*****
620	445.5	3.23	****
621	459.5	3.40	*****
622	459.5	3.38	*****
623	473.5	3.57	*****
624	479.5	3.28	****
625	507.6	3.53	*****
626	493.6	3.48	****
627	511.6	3.53	*****
628	527.4	3.62	***
629	527.5	3.72	*****
630	573.5	3.75	*****
631	507.6	3.65	*****
632	538.6	3.53	****
633	443.5	3.32	*****
634	457.6	3.30	*****
635	523.6	3.47	****
636	463.6	3.12	*****
637	621.62	2.77	*****
638	580.56	2.80	*****
639	496.54	3.28	*****
640	552.64	2.48	****
641	445.55	4.13	*****
642	381.49	3.97	*****
643	397.47	3.95	*****
644	395.45	3.78	*****
645	521.15	4.17	*****
646	531.11	4.58	****
647	505.18	4.7	*****
648	437.19	4.15	****
649	477.21	4.1	*****
650	487.18	4.3	****

651	548.3	2.53	****
652	419.23	4.15	****
653	449.24	4.12	****
654	433.26	4.3	*****
655	453.19	4.33	****
656	444.17	4.02	*****
657	464.22	4.08	*****
658	461.6	4.30	*****
659	489.7	4.78	*****
660	543.7	4.92	*****
661	459.5	3.63	*****
662	471.5	3.87	*****
663	491.6	3.63	*****
664	307.6	3.80	*****
665	485.6	3.85	****
666	485.6	3.83	*****
667	486.6	3.95	*****
668	503.6	3.58	*****
669	521.6	3.88	*****
670	521.6	4.02	*****
671	501.6	4.13	*****
672	501.6	4.10	*****
673	539.6	4.02	*****
674	555.6	4.13	****
675	555.6	4.22	****
676	535.6	4.05	****
677	535.6	4.15	****
678	551.6	3.98	***
679	487.6	3.93	****
680	599.5	4.27	*****
681	566.6	4.02	****
682	496.5	2.13	**
683	486.5	2.03	***
684	484.6	2.67	***
685	514.6	2.15	***
686	512.6	2.12	****
687	510.6	2.13	***
688	525.6	1.85	***
689	494.5	3.12	***
690	524.6	2.32	***
691	514.6	2.23	***
692	512.6	2.35	***
693	542.6	2.35	****
694	540.6	2.27	****
695	538.6	2.35	****
696	553.6	2.07	***
697	522.6	3.95	*****
698	578.5	2.43	****
699	568.5	2.35	****
700	566.6	2.45	****
701	596.6	2.47	****
702	594.6	2.43	****
703	592.6	2.48	****
704	607.6	2.20	***
705	575.5	2.47	****
706	576.5	3.58	*****
707	477.51	2.77	*****
708	491.53	2.73	*****
709	503.55	2.68	*****
710	495.45	4.42	*****
711	475.51	4.62	*****
712	513.50	4.42	*****
713	529.46	4.62	****
714	509.51	4.43	*****
715	482.46	4.28	*****
716	457.47	4.05	****
717	459.59	4.33	*****
718	491.5	4.10	*****
719	527.5	4.47	*****
720	489.5	4.75	*****
721	517.5	4.26	*****
722	519.5	3.84	*****
723	555.4	4.09 (non polar)	*****
724	541.54	2.90	*****
725	478.47	3.58	*****
726	516.5	2.67	**
727	526.5	2.78	****
728	544.5	2.80	***
729	542.5	2.72	*****
730	540.5	2.83	****
731	555.6	2.43	***
732	580.6	2.40	***

733	523.5	2.78	*****
734	524.5	3.40	*****
735	552.5	2.98	*****
736	562.5	3.15	*****
737	580.6	3.17	****
738	578.5	3.02	*****
739	576.6	3.17	*****
740	591.6	2.75	***
741	616.5	2.62	***
742	559.5	3.13	*****
743	560.5	3.83	*****
744	514.6	2.80	*****
745	524.6	2.92	*****
746	512.5	2.93	*****
747	542.6	2.93	*****
748	540.5	2.85	*****
749	538.6	2.93	*****
750	553.6	2.55	*****
751	521.5	2.92	****
752	522.5	3.87	*****
753	542.6	2.98	****
754	552.6		*****
755	540.6	3.17	****
756	570.6	3.17	****
757	568.6	3.07	*****
758	566.6	3.17	***
759	581.6	2.78	***
760	549.6	3.13	*****
761	550.5	4.17	*****
762	544.5	2.68	****
763	554.5	2.77	*****
764	542.6	2.78	****
765	572.5	2.75	****
766	570.6	2.70	*****
767	568.6	2.82	****
768	583.6	2.47	****
769	608.6	2.38	***
770	551.5	2.73	*****
771	552.5	3.65	*****
772	580.5	3.03	*****
773	590.6	3.12	*****
774	578.5	3.12	****
775	608.6	3.05	*****
776	606.5	3.05	*****
777	604.6	3.12	*****
778	619.6	2.77	*****
779	644.5	2.63	***
780	587.5	3.10	*****
781	588.5	4.05	*****
782	596.5	3.10	*****
783	606.5	3.18	*****
784	594.5	3.27	*****
785	624.5	3.22	*****
786	622.5	3.12	*****
787	620.5	3.20	*****
788	635.6	2.85	****
789	660.5	2.68	***
790	603.5	3.22	*****
791	604.5	4.25	*****
792	480.50	2.98	*****
793	494.50	2.97	****
794	494.50	2.97	***
795	496.48	2.97	****
796	563.50	2.41	****
797	522.48	2.50	*****
798	538.48	2.92	*****
799	535.49	2.35	***
800	503.40	2.52	****
801	504.43	3.42	*****
802	504.42	3.37	*****
803	579.48	2.42	****
804	538.48	2.43	*****
805	584.50	2.52	*****
806	554.40	2.47	*****
807	540.47	2.50	*****
808	551.48	2.33	****
809	516.45	2.47	*****
810	520.40	3.21	*****
811	520.40	3.12	*****
812	466.4	3.27	*****
813	466.4	3.18	*****
814	465.4	2.38	*****

815	465.4	3.45	*****
# 816	497.4	2.70	*****
# 817	511.4	2.62	*****
# 818	491.4	2.43	****
819	494.4	3.53	*****
820	494.4	3.47	****
821	493.4	2.55	****
822	493.4	3.73	*****
# 823	525.4	2.95	*****
# 824	539.4	2.83	*****
# 825	519.4	2.58	*
826	496.4	3.07	***
827	496.4	2.98	****
828	495.4	2.32	***
829	495.4	3.28	***
# 830	527.4	2.53	*****
# 831	541.4	2.50	*****
# 832	521.4	2.35	
833	532.4	3.50	***
834	532.4	3.42	****
835	531.4	2.57	***
836	531.4	3.67	****
# 837	563.4	2.93	*****
# 838	577.4	2.82	*****
839	548.3	3.63	****
840	548.3	3.58	****
# 841	579.3	3.08	*****
# 842	593.3	2.95	*****
# 843	573.4	2.75	*****
844	451.91	3.58	***
845	648.48	4.45	***
846	526.45	2.37	***
847	568.37	3.40	****
848	583.30	3.57	*****
849	604.37	3.52	****
850	540.39	2.60	***
851	495.06	4.37	*****
852	539.08	4.17	*****
853	549.09	4.38	*****
854	523.17	4.73	*****
855	455.19	4.15	****
856	495.18	4.10	*****
857	505.16	4.30	*****
858	566.3	2.57	*****
859	437.22	4.15	*****
860	467.2	4.13	*****
861	451.12	4.10	****
862	471.17	4.32	*****
863	514.55	4.38	*****
864	462.28	4.00	****
865	462.13	4.08	****
866	447.37	4.04	*****
867	577.43	2.85	****
868	477.14	4.37	*****
869	504.53	3.62	*****
870	493.55	2.80	*****
871	489.54	2.72	*****
872	493.55	2.80	*****
873	503.54	2.73	*****
874	479.2	2.74	*****
875	425.52	4.27	*****
876	492.52	3.57	*****
877	489.54	2.72	*****
878	508.55	3.82	*****
879	507.55	2.90	*****
880	459.49	4.24	*****
881	471.45	4.22	*****
882	542.51	3.87	*****
883	494.50	3.67	*****
884	544.27	2.79	*****
885	490.54	3.54	*****
886	494.57	3.68	*****
887	521.62	2.93	*****
888	558.54	3.70	*****
889	545.55	2.93	*****
890	490.49	3.48	*****
891	528.49	3.69	*****
892	546.50	3.75	*****
893	461.49	4.36	*****
894	580.47	2.72	*****
895	491.51	2.77	*****
896	576.49	4.00	*****

897	504.51	3.52	*****
898	457.53	4.25	*****
899	481.37	4.17	*****
900	541.55	3.00	*****
901	575.54	2.98	*****
902	471.49	4.12	*****
903	621.39	2.72	*****
904	596.54	2.85	*****
905	542.54	3.78	*****
906	489.53	4.82	*****
907	514.47	3.54	*****
908	582.43	2.79	*****
909	514.21	2.75	*****
910	539.45	3.97	*****
911	527.54	2.88	*****
912	530.53	2.67	*****
913	626.6	2.88	*****
914	514.55	2.60	*****
915	509.56	4.63	*****
916	626.40	2.82	*****
917	561.46	2.95	*****
918	642.56	2.85	*****
919	543.45	4.82	*****
920	557.57	2.87	*****
921	527.39	4.52	*****
922	561.53	2.85	*****
923	612.51	2.92	*****
924	498.20	2.71	*****
925	596.54	2.88	*****
926	5.62	3.85	*****
927	540.65	4.25	*****
928	510.52	3.10	*****
929	506.46	2.95	*****
930	500.48	2.83	*****
931	467.39	4.17	*****
932	548.49	3.17	*****
933	596.37	2.79	*****
934	561.53	2.95	*****
935	496.54	3.37	*****
936	582.6	2.83	*****
937	555.61	2.55	*****
938	582.53	2.85	*****
939	560.63	2.68	*****
940	541.43	2.45	*****
941	562.55	3.63	*****
942	623.35	2.73	****
943	499	2.72	****
944	525.56	4.36	****
945	509.43	4.73	****
946	566.53	2.77	****
947	510	2.44	****
948	482.47	2.88	****
949	524.55	3.22	****
950	506.46	2.87	****
951	544.53	3.27	****
952	530.53	3.12	****
953	552.46	2.90	****
954	403	4.11	****
955	397	3.9	****
956	484.55	2.42	****
957	495.52	2.62	****
958	542.36	3.84	****
959	496.24	2.81	****
960	639.57	2.70	****
961	593.52	2.64	****
962	516.59	2.65	****
963	593.61	2.72	****
964	598.55	2.83	****
965	544.53	3.15	****
966	564.45	3.32	****
967	491.57	4.00	****
968	512.51	2.73	****
969	492.46	2.90	****
970	609.54	2.72	****
971	468.46	2.78	****
972	496.47	3.02	****
973	578.47	3.80	****
974	528.34	3.79	****
975	431.5	3.10	****
976	564.46	3.23	****
977	568.53	2.85	****
978	578.45	3.30	****

979	470.55	2.45	***
980	527.61	2.50	***
981	560.51	3.12	***
982	425.60	3.78	***
983	375.37	2.27	***
984	5.06.19	3.97	**
985	407.31	1.82	*
986	531.56	2.17	*
987	497.1	4.4	*****
988	605.62	2.52	*****
989	564.61	2.55	*****
990	610.62	2.67	*****
991	580.58	2.60	***
992	566.61	2.60	***
993	577.61	2.45	*****
994	545.54	2.57	*****
995	546.57	3.53	*****
996	578.46	3.71	*****

#(S) Изомер получен и протестирован, где

- 1 звездочка >1 мкМ (1000 нМ),
- 2 звездочки от 0,2 до 1 мкМ (от 200 до 1000 нМ),
- 3 звездочки от 0,04 до 0,2 мкМ (от 40 до 200 нМ),
- 4 звездочки от 0,008 до 0,04 мкМ (от 8 до 40 нМ),
- 5 звездочек <0,008 мкМ (<8 нМ).

Пример 3. Соединения изобретения ингибируют экспрессию VEGF и рост опухоли в PD модели роста опухоли *in vivo*.

Соединения изобретения также показывают активность в следующей фармакодинамической модели, в которой оценивают внутриопухолевые уровни VEGF. Вкратце, клетки HT1080 (человеческая клеточная линия фибросаркомы) могут быть имплантированы подкожно голым мышам. Через семь дней мышам могут быть перорально введены соединения в желаемом диапазоне доз, например 200 мг/кг/сутки, в течение семи дней. Опухоли могут тогда быть иссечены из мышей и гомогенизированы в буфере Tris-HCl, содержащем ингибиторы протеиназы. Moulder et al., Cancer Res. 61(24): 8887-95 (2001). Внутриопухолевые уровни VEGF измеряют, используя набор для ELISA VEGF человека (R&D Systems). Концентрации белка в гомогенатах измеряют с набором Bio-Rad Protein assay и внутриопухолевые уровни VEGF нормализуют в концентрации белка.

Предпочтительные соединения изобретения при использовании в течение одной недели на опухоли объемом 100 мм³ обычно ингибируют рост опухоли по меньшей мере на 50% по сравнению с контрольными группами, которым вводили носитель (данные не показаны).

Пример 4. Соединения изобретения не влияют на активность PDE-5.

Соединения изобретения тестируют, чтобы оценить их влияние на активность фосфодиэстеразы 5 (PDE-5). Влияние на активность PDE-5 определяли, используя набор для поляризации высокоэффективного поляризационного флуоресцентного теста (HEFP) от Molecular Device. Тест HEFP измеряет активность PDE-5 при использовании меченых флуоресцеином производных цГМФ в качестве субстрата. При гидролизе под действием PDE-5 меченые флуоресцеином производные цГМФ способны связываться со связывающим реагентом. Комплекс субстрат цГМФ: связывающий реагент приводит к высокополяризованному флуоресцентному состоянию.

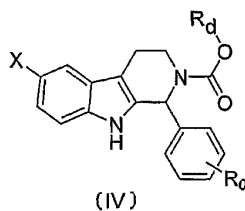
На фиг. 2 показаны результаты, полученные для соединений изобретения в отношении активности PDE-5. После объединения рекомбинантной PDE-5 (CalBioChera) и субстрата цГМФ смесь инкубируют при комнатной температуре в течение 45 мин в присутствии или в отсутствие соединений или положительного контроля (Tadalafil). Реакцию останавливают после добавления связывающего реагента. Поляризацию флуоресценции определяют на Viewlux с использованием установок, рекомендованных изготовителем. Как видно на фиг. 2, соединения изобретения не ингибируют активность PDE-5 по сравнению с положительным контролем.

Все публикации и заявки на патенты, процитированные в настоящем описании, включены в него в той же степени, как если бы для каждой индивидуальной публикации или заявке на патент было указано, что она включена путем ссылки.

Хотя определенные варианты осуществления были описаны подробно выше, для специалиста в данной области техники будет очевидно, что в вариантах осуществления возможны модификации, которые не отступают от содержания настоящей заявки. Все такие модификации входят в объем формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IV)



или фармацевтически приемлемая соль, рацемат или стереоизомер указанного соединения, в которой X обозначает водород; C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами; гидроксильную группу; галоген; C₁-C₅ алкокси, необязательно замещенный фенилом;

R₀ обозначает галоген; циано; нитро; сульфонил, причем сульфонил может быть замещен C₁-C₆ алкилом или морфолинилом; аминогруппу, причем аминогруппа может быть замещена C₁-C₆ алкилом, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, алкилсульфонилом, морфолинилом или тетрагидропиранилом; C₁-C₆ алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным гидроксилем, галогеном или амином, группой -C(O)-R_n или группой -OR_a;

R_a обозначает водород; C₂-C₈ алкенил; группу -C(O)O-R_b; -C(O)-NH-R_b; C₁-C₈ алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным гидроксилем, галогеном, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкокси-C₁-C₄ алкокси, амино, алкиламино, диалкиламино, ацетиамидо, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, арилом, морфолинилом; тиоморфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, 1,3-диоксолан-2-он, оксиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, фуран, имидазол, изоксазол, изотиазол, оксазол, пиразол, тиазол, тиофен или тетразол;

где аминогруппа может быть замещена C₁-C₄ алкоксикарбонилом, имидазолом, изотиазолом, пиразолом, пиридином, пиразином, пиримидином, пирролом, тиазолом, где пиридин и тиазол могут быть необязательно замещены C₁-C₄ алкилом;

причем алкиламино и диалкиламино могут быть по алкилу замещены гидроксилем, C₁-C₄ алкокси, имидазолом, пиразолом, пирролом или тетразолом и

причем морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и оксиранил могут быть замещены группами -C(O)-R_n, -C(O)O-R_n или C₁-C₄ алкил, причем C₁-C₄ алкил может быть замещен гидроксилем;

R_b обозначает гидроксил; амино; алкиламино, причем алкиламино может быть по алкилу замещен гидроксилем, амино, алкиламино или C₁-C₄ алкокси; C₁-C₄ алкокси; C₂-C₈ алкенил; C₂-C₈ алкинил; арил, причем арил может быть замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена и C₁-C₄ алкокси; фуран или C₁-C₈ алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным C₁-C₄ алкокси, арилом, амино; морфолинил, пиперидинил, пиперазинил;

R_d обозначает фенил; причем фенил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным галогеном, нитрогруппой, C₁-C₆ алкилом, -C(O)O-R_c или -OR_c;

R_c обозначает водород; C₁-C₆ алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным галогеном или алкоксигруппой; или фенил, причем фенил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным галогеном или алкоксигруппой; и

R_n обозначает гидроксил, C₁-C₄ алкокси, амино или C₁-C₆ алкил.

2. Соединение по п.1, в котором

X обозначает C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный одним или более галогенами; галоген; C₁-C₅ алкокси, необязательно замещенный фенилом;

R₀ обозначает галоген; циано; нитро; сульфонил, замещенный C₁-C₆ алкилом или морфолинилом; аминогруппу, причем аминогруппа может быть замещена C₁-C₆ алкилом, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, алкилсульфонилом и тетрагидропиранилом; C₁-C₆ алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным галогеном; группой -C(O)-R_n или группой -OR_a;

R_a обозначает водород; C₂-C₈ алкенил; группу -C(O)O-R_b; C₁-C₈ алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным гидроксилем, галогеном, C₁-C₄ алкокси, C₁-C₄ алкокси-C₁-C₄ алкокси, амино, алкиламино, диалкиламино, ацетиамидо, -C(O)-R_b, -C(O)O-R_b, арилом, морфолинилом, тиоморфолинилом, пирролидинилом, пиперидинилом, пиперазинилом, 1,3-диоксолан-2-оном, оксиранилом, 1,2,3-триазолом, 1,2,4-триазолом, имидазолом или пиразолом;

где аминогруппа может быть замещена C₁-C₄ алкоксикарбонилом, пиридином и тиазолом, необязательно замещенными C₁-C₄ алкилом;

причем алкиламино и диалкиламино могут быть по алкилу замещены гидроксилем, C₁-C₄ алкокси или имидазолом и

причем морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и оксиранил могут быть замещены группами -C(O)-R_n, -C(O)O-R_n или C₁-C₄ алкил, причем C₁-C₄ алкил может быть замещен гидроксилем;

R_b обозначает гидроксил; C_1-C_4 алкокси; C_2-C_8 алкенил; фенил, причем фенил может быть замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена; фуран или C_1-C_8 алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным C_1-C_4 алкокси, фенилом, амино или морфолинилом; и

R_d обозначает фенил; причем фенил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным галогеном, нитрогруппой, C_1-C_6 алкилом или $-OR_e$; где все остальные заместители определены выше.

3. Соединение по п.2, в котором

X обозначает C_1-C_6 алкил; галоген; C_1-C_5 алкокси, необязательно замещенный фенилом;

R_0 обозначает галоген; циано; нитро; сульфони́л, замещенный C_1-C_6 алкилом или морфолинилом; аминогруппу, причем аминогруппа может быть замещена $-C(O)-R_b$, $-C(O)O-R_b$, алкилсульфони́лом и тетрагидропиранилом; C_1-C_6 алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним галогеном; группой $-C(O)-R_n$ или группой $-OR_a$;

R_a обозначает водород; C_2-C_8 алкенил; группу $-C(O)O-R_b$; C_1-C_8 алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным гидроксилом, галогеном, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 алкокси- C_1-C_4 алкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, ацетами́до, $-C(O)O-R_b$, морфолини́лом, тиоморфолини́лом, пирролидинилом, пиперидинилом, пиперазинилом, 1,3-диоксолан-2-оном, оксиранилом, 1,2,3-триазолом, 1,2,4-триазолом, имидазолом или пиразолом; где аминогруппа может быть замещена C_1-C_4 алкоксикарбони́лом, пириди́ном и тиазолом, где пиридин и тиазол, каждый, необязательно могут быть замещены C_1-C_4 алкилом;

причем алкиламино и диалкиламино могут быть по алкилу замещены гидроксилом, C_1-C_4 алкокси или имидазолом и

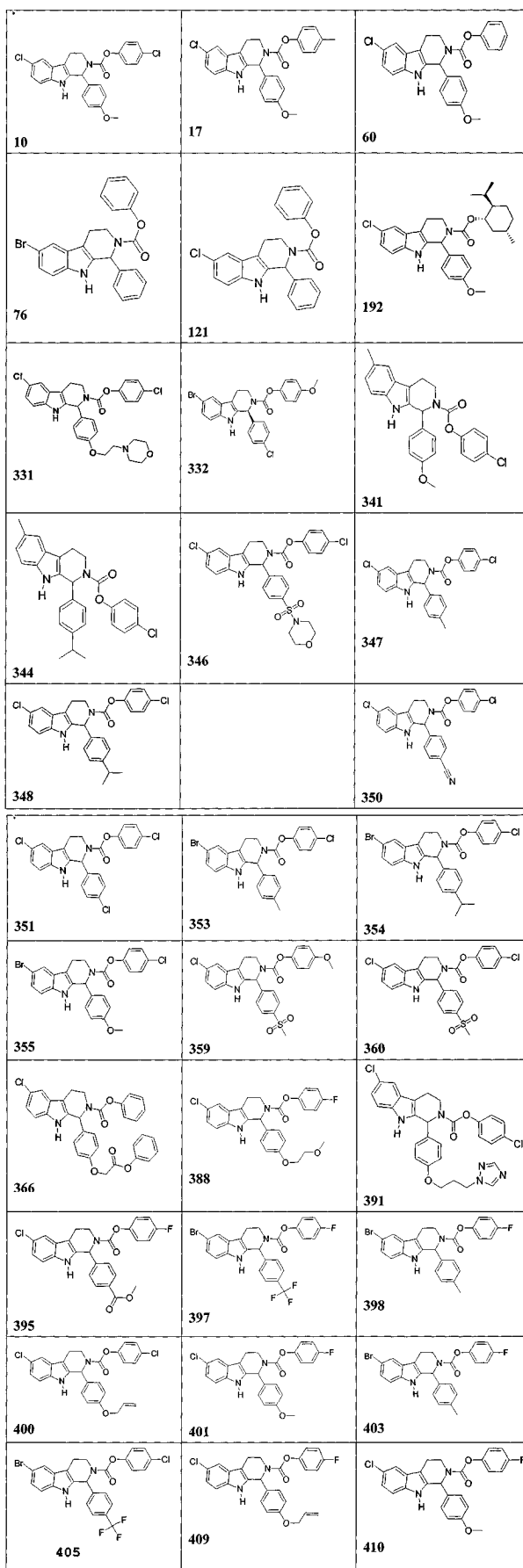
причем морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил и оксиранил могут быть замещены группами $-C(O)-R_n$, $-C(O)O-R_n$ или C_1-C_4 алкил, причем C_1-C_4 алкил может быть замещен гидроксилом;

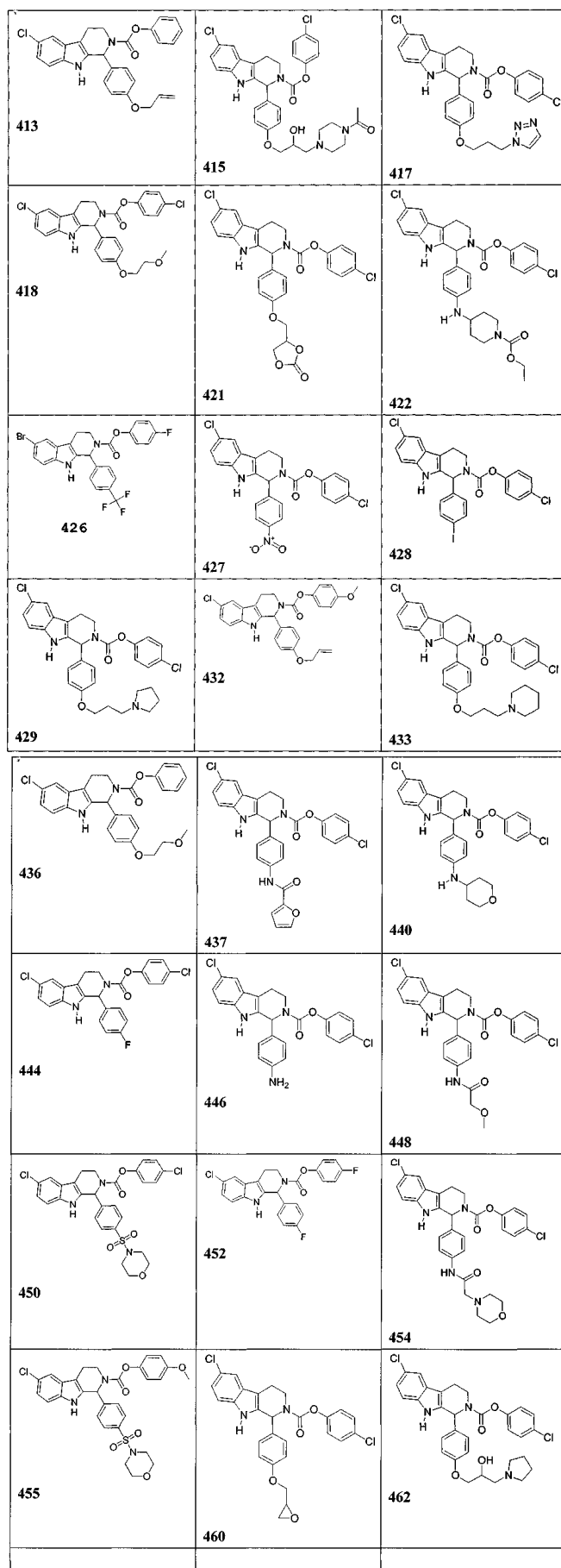
R_b обозначает гидроксил; C_1-C_4 алкокси; C_2-C_8 алкенил; фенил, причем фенил может быть замещен по меньшей мере одним заместителем, независимо выбранным из галогена; фуран или C_1-C_8 алкил, причем алкил может быть замещен по меньшей мере одним независимо выбранным C_1-C_4 алкокси или морфолини́лом;

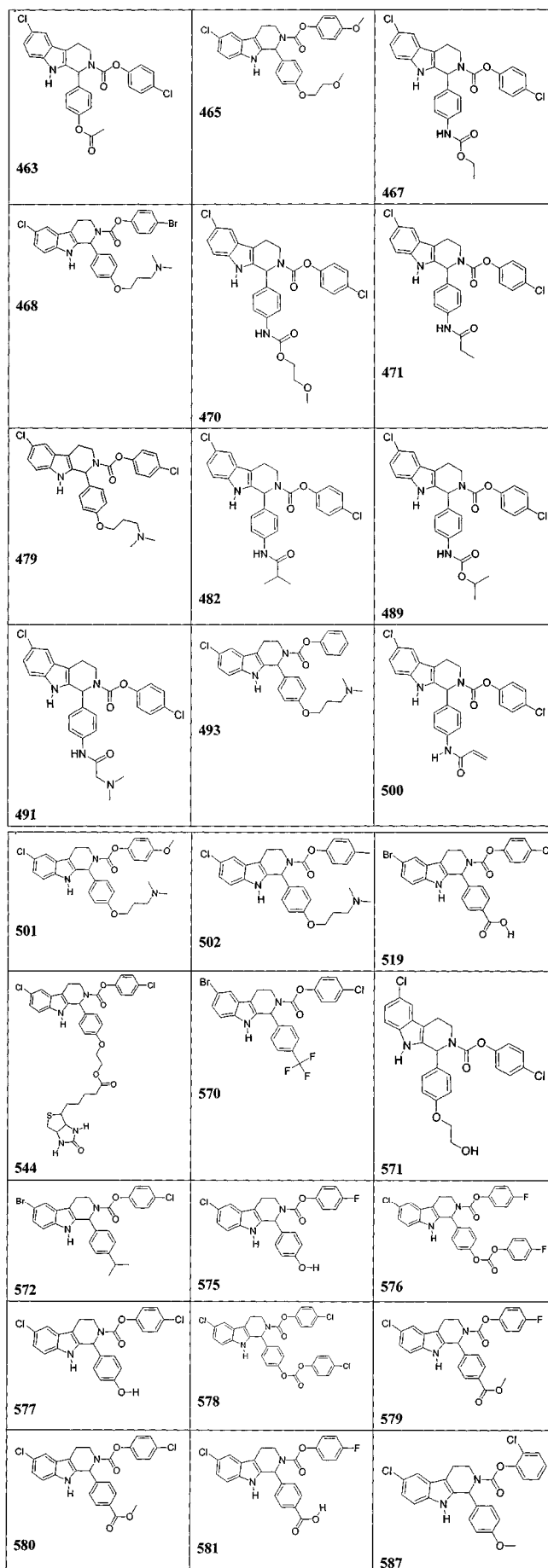
и где все остальные заместители определены выше.

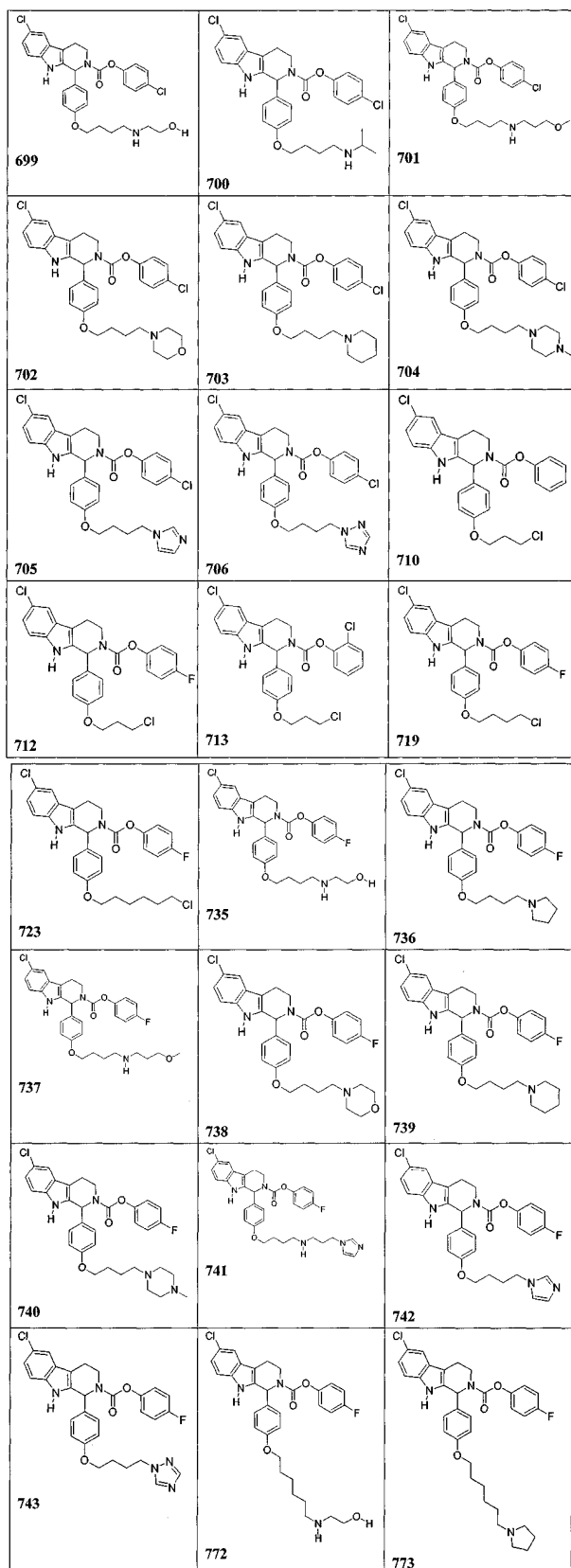
4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет хиральный атом углерода в месте присоединения фенила, замещенного R_0 , в соединении формулы (IV) и указанное соединение представляет собой (S) изомер по указанному хиральному атому углерода.

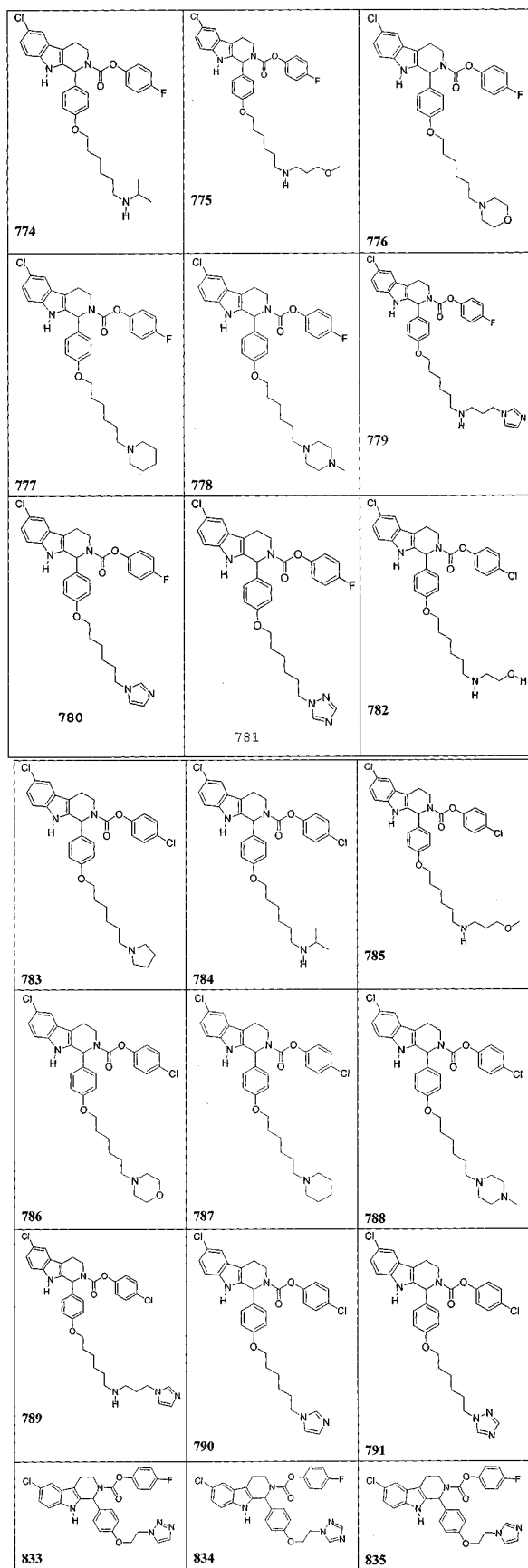
5. Соединение, причем указанное соединение представлено следующей структурой, выбранной из группы состоящей из

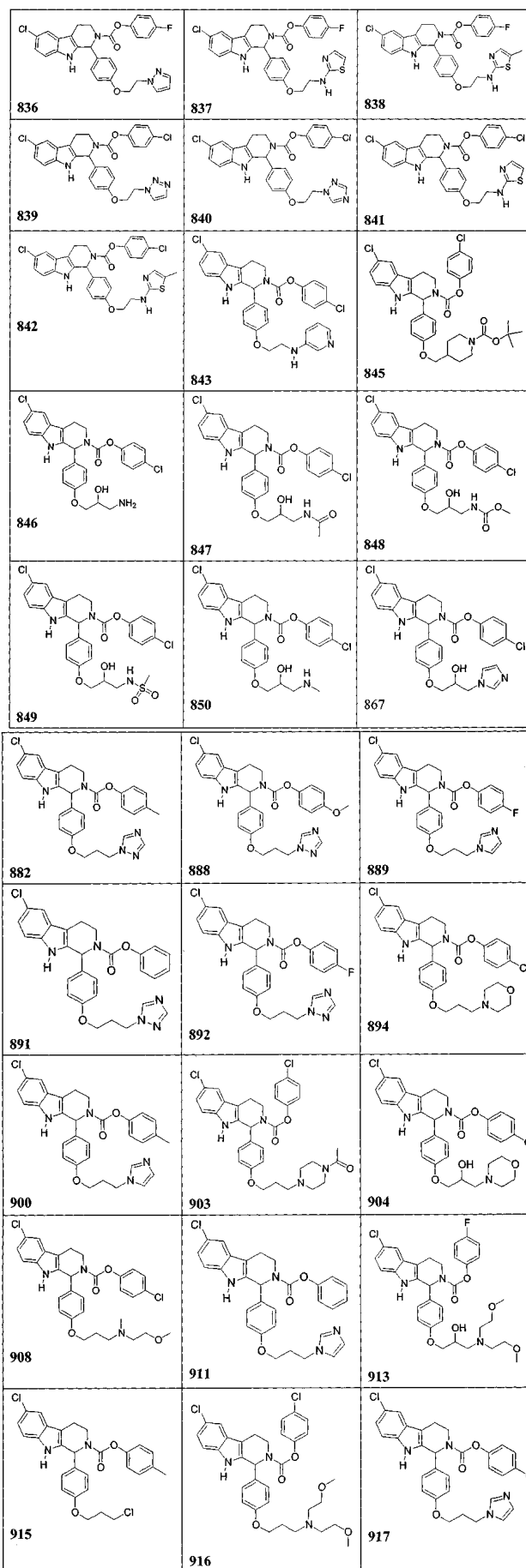


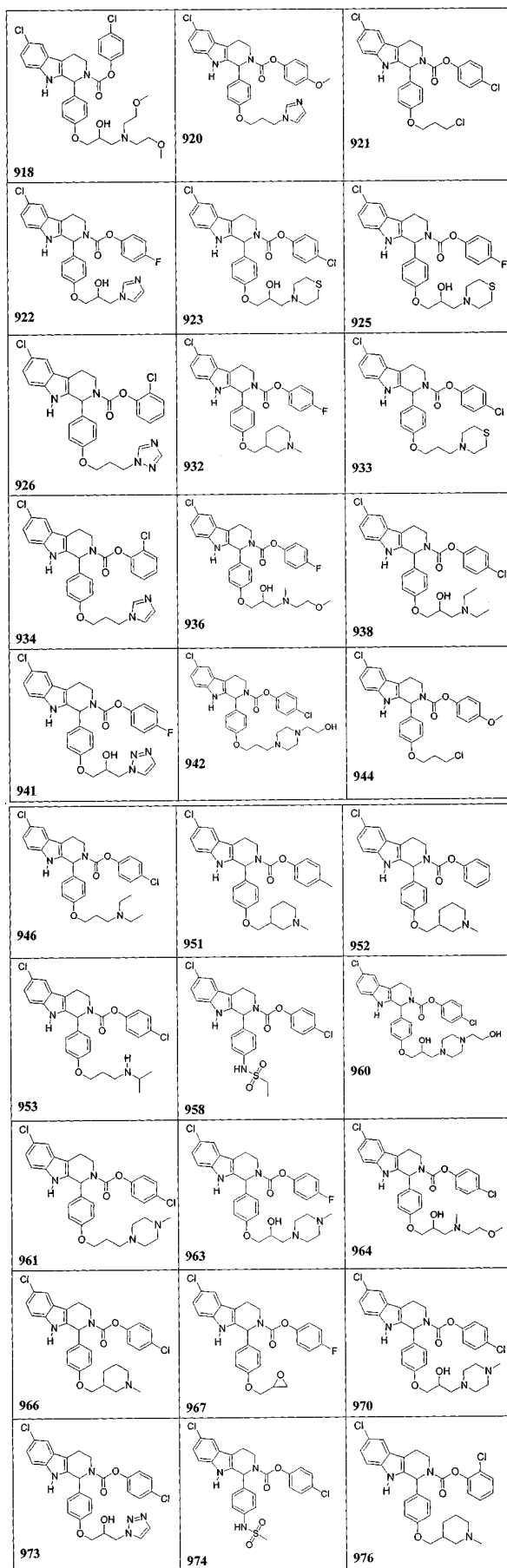


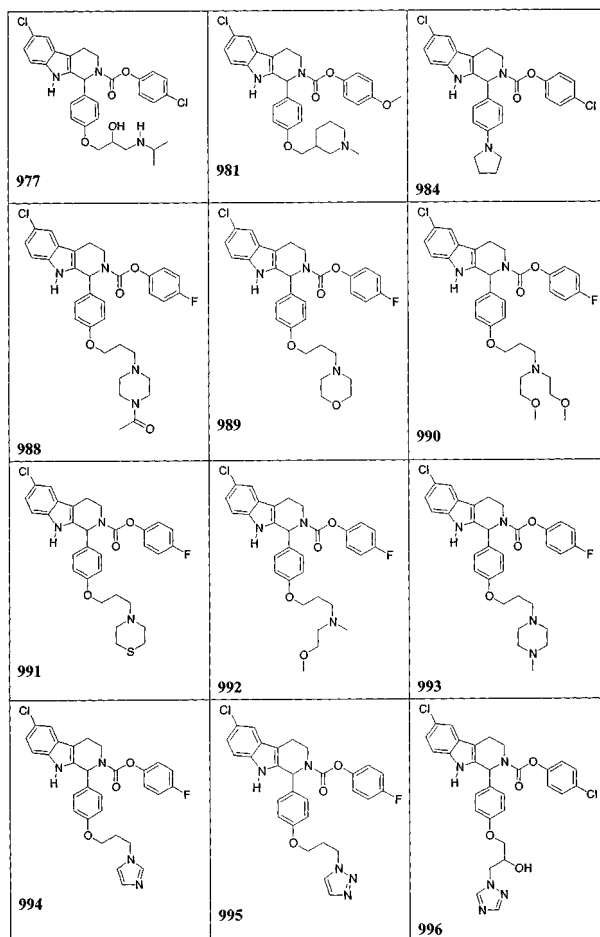








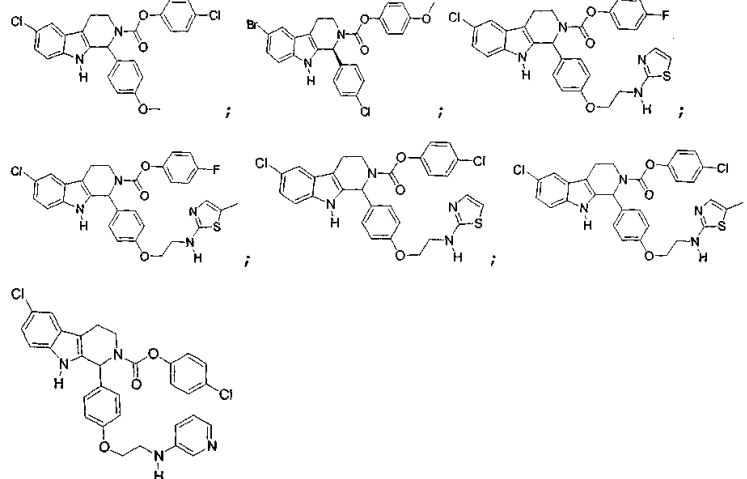




или фармацевтически приемлемая соль, рацемат или стереоизомер указанного соединения.

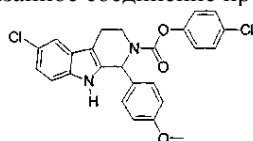
6. Соединение по п.5, в котором указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль имеет структурообразующую молекулу карболина и хиральный атом углерода в месте присоединения необязательно замещенного фенильного кольца к указанной структурообразующей молекуле и где указанное соединение представляет собой (S) изомер по указанному хиральному атому углерода.

7. Соединение по п.6, в котором указанное соединение выбирают из группы состоящей из



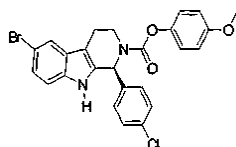
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.7, в котором указанное соединение представляет собой



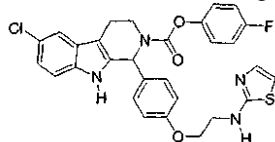
или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п.7, в котором указанное соединение представляет собой



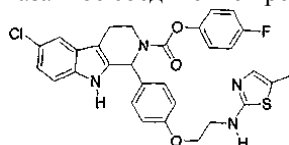
или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Соединение по п.7, в котором указанное соединение представляет собой



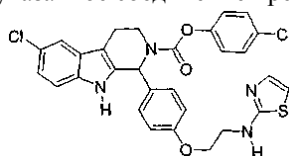
или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Соединение по п.7, в котором указанное соединение представляет собой



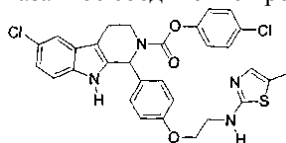
или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Соединение по п.7, в котором указанное соединение представляет собой



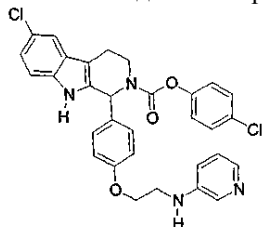
или его фармацевтически приемлемую соль.

13. Соединение по п.7, в котором указанное соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

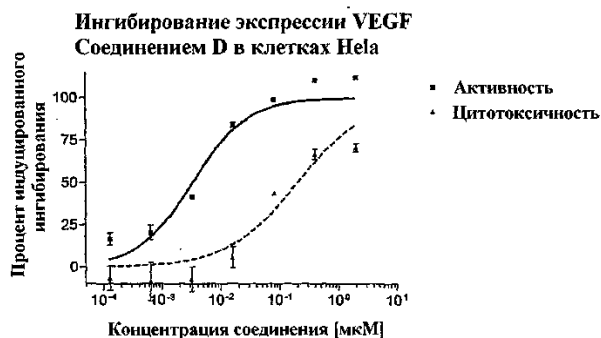
14. Соединение по п.7, в котором указанное соединение представляет собой



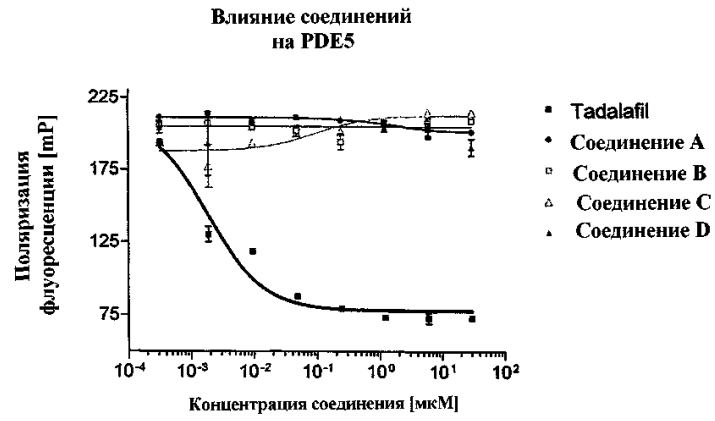
или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемую соль, рацемат или стереоизомер и фармацевтически приемлемый эксципиент.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.7-14 или его фармацевтически приемлемую соль, рацемат и фармацевтически приемлемый эксципиент.



Фиг. 1



Фиг. 2

