

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **048250**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

**2024.11.12**

(21) Номер заявки

**202290400**

(22) Дата подачи заявки

**2020.08.07**

(51) Int. Cl. **C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

---

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА, КАК ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕИНКИНАЗЫ**

---

(31) **19190898.7**

(32) **2019.08.08**

(33) **EP**

(43) **2022.06.27**

(86) **PCT/EP2020/072322**

(87) **WO 2021/023888 2021.02.11**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**Б.К.И. ФАРМА (BE)**

(72) Изобретатель:

**Амьябль Клер (FR), Сюрлеро  
Доминик (BE), Дьедонне Франсуа-  
Ксавье (FR), Луа Тьерри (BE), Деро  
Сабрина, Гийон Реми (FR)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

(56) KUBO KAZUO ET AL.: "Synthesis and structure-activity relationship for new series of 4-Phenoxyquinoline derivatives as specific inhibitors of platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 23, 2003, - 2003, pages 5117-5133, XP085048719, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2003.08.020 see the PDGFR tyrosine kinase inhibitor compound 19 in table 4

WO-A1-2006116713

WO-A1-2010039248

EP-A1-3293177

J. ZHANG ET AL.: "Recent Advances in Antiangiogenic Agents with VEGFR as Target", MINI REVIEWS IN MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 11, no. 11, 1 October 2011 (2011-10-01), pages 920-946, XP055660190, NL ISSN: 1389-5575, DOI: 10.2174/138955711797068355, see compound 25 on p. 924 as VEGFR inhibitor

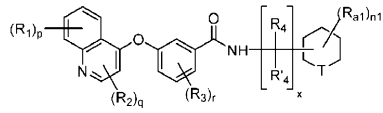
WO-A1-2017049462

(57) Изобретение относится к соединению формул (IIa)-(IXa), значения радикалов в которых приведены в формуле изобретения, пригодному для применения в качестве ингибитора киназы, фармацевтической композиции на их основе и применению указанных соединений в качестве лекарственного средства.

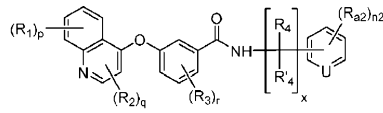
**B1**

**048250**

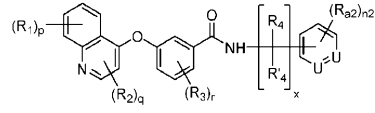
**048250 B1**



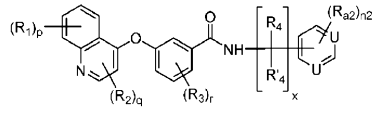
формула (IIa)



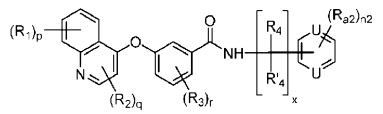
формула (IIIa)



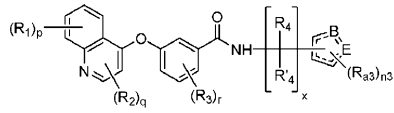
формула (IVa)



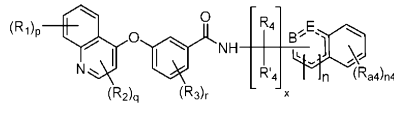
формула (Va)



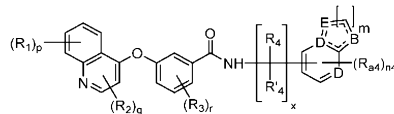
формула (VIa)



формула (VIIa)



формула (VIIIa)



формула (IXa)

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицинской химии и лекарственных средств.

#### Уровень техники

Фосфорилирование белка является наиболее распространенной формой обратимой посттрансляционной модификации по оценке 50% всех белков подвергаются фосфорилированию. Состояние фосфорилирования любого данного белка регулируется совместным действием специфических киназ и фосфатаз, которые вводят и удаляют фосфат соответственно. В частности, протеинкиназы являются типом протеинфосфотрансфераз, доставляющих фосфат от АТФ к конкретному аминокислотному остатку. Их обычно можно разделить на пять классов: тирозинпротеинкиназы, серин/треонинпротеинкиназы, гистидинпротеинкиназы, триптофанпротеинкиназы и аспартил/глутамоилпротеинкиназы.

Показано, что сигнальная сеть, в которой фосфорилирование используется для модулирования целевых активностей критическим образом участвует во всех аспектах клеточной функции, аномальная активация фосфорилирования белка часто является движущей силой или прямым следствием заболевания. Нарушение регуляции пути сигналов киназы связано с раком, воспалительным заболеванием, сердечно-сосудистым заболеванием, нейродегенеративным заболеванием и метаболическим заболеванием путем конститутивной активации многих путей в прямом направлении, таких как фосфатидилинозит-3-киназа/v-акт гомолог 1 вирусного онкогена тимомы мышей (PIK3/AKT), активированная митогеном протеинкиназа/регулирующая внеклеточный сигнал киназа (MAPK/ERK) и преобразователь сигнала и активатор транскрипции 5 (STAT5). Следовательно, протеинкиназы представляют собой важные терапевтические мишени.

В опухолях аномальная онкогенная активация протеинкиназ происходит вследствие многих типов генетических и эпигенетических изменений. Эти изменения приводят к увеличенной специфической активности самой киназы, ее сверхэкспрессии или утрате негативной регуляции, приводящей к неконтролируемому росту клеток и пролонгированному злокачественному поведению. Сигнальные сети, действующие в раковых клетках, также могут способствовать врожденной или приобретенной резистентности к лечению, поскольку они могут вызывать наиболее распространенные или редкие мутации, различающиеся для разных опухолей. Следовательно, поиск малых молекул-ингибиторов, направленных на измененные молекулы протеинкиназы в опухолевых клетках, стали основным направлением исследования в академических организациях и фармацевтических компаниях.

Такие ингибиторы могут быть продуктами, которые образованы (выделены) из таких источников, как растения, животные или микроорганизмы, или могут быть разработанными (синтезированными) малыми молекулами.

В WO 2004/022572 раскрыты классы биологически активных соединений, взаимодействующих с киназами, и получение этих соединений.

В онкологии в настоящее время есть много примеров малых молекул-ингибиторов киназы, обладающих селективностью и подходящими фармацевтическими характеристиками, которые приводят к значимому клиническому преимуществу. Например, иматиниб используется для ингибирования BCR-ABL1 при хроническом миелолейкозе (CML) и остром лимфобластном лейкозе с филадельфийской хромосомой; кризотиниб и другие ингибиторы киназы ALK при раковых заболеваниях, вызываемых слияниями ALK; лапатиниб при амплифицированных посредством ERBB2/HER2 опухолях; гефитиниб и эрлотиниб при опухолях с мутацией EGFR; и вемурафениб при опухолях с мутацией BRAF.

Существует настоятельная необходимость в разработке активных ингибиторов протеинкиназы, которые применимы для лечения разных связанных с протеинкиназой патологических состояний.

В связи с этим в EP 0269574 раскрыты аденозины для применения для лечения гипертензии, цереброваскулярного заболевания, кардиопатии или почечной недостаточности.

В WO 2003/104482 раскрыта композиция для модулирования старения клеток и применимая для лечения болезни Альцгеймера или атеросклероза, указанная композиция содержит ингибитор протеинкиназы А, такой как аденозин-3'5'-циклинофосфотиолаты.

В WO 1996/040705 раскрыты ингибиторы аденозинкиназы 149-175, 413-431 и 241-266 для применения для лечения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, воспаления, артрита и рака.

В WO 2001/040245 раскрыта методика кардиозащиты с использованием частичных или полных агонистов рецептора аденозина А1.

В WO 2005/117882 раскрыты лиганды рецептора C5a для применения для лечения заболеваний, связанных с активностью металлопротеазы, таких как артрит, рак, сердечно-сосудистые нарушения, кожные нарушения, воспалительные или аллергические патологические состояния.

В WO 2011/090738 A2 раскрыты соединения, которые способны ингибировать мутации B-RAF и V-RAF и методики лечения заболеваний, связанных с модуляцией мутаций B-RAF и V-RAF.

В US 2009/0325945 описаны активные соединения, в частности, некоторые имидазо[4,5-*b*]пиримидин-2-оны и оксазоло[4,5-*b*]пиримидин-2-оны и аналоги, ингибирующие активность RAF (например, B-RAF) в клетке *in vitro* или *in vivo*, ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы (RTK), такой как FGFR, Tie, VEGFR и/или активность Eph, например, FGFR-1, FGFR-2, FGFR-3, Tie2, активность VEGFR-2 и/или EphB2, в клетке *in vitro* или *in vivo*.

US2015/0182526: в этом документе описаны терапевтические соединения для лечения пролиферативных нарушений, рака и т.п., и более предпочтительно некоторые пиридо[2,3-б]пиазин-8-замещенные соединения, которые, в частности, ингибируют активность RAF (например, B-RAF) и ингибируют рецепторной тирозинкиназы (RTK).

J. Zhang et al. (Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2011, 11, 920-946) привели обзор малых молекул-ингибиторов VEGFR.

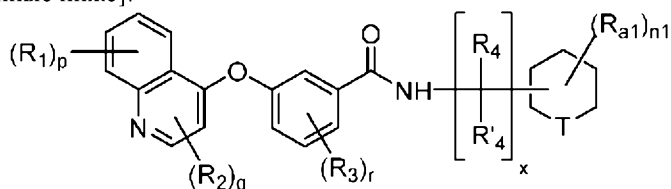
В WO 2017/049462 A1 раскрыт новый ингибитор киназы, лекарственная композиция и применения, и методики для предупреждения или лечения клеточных пролиферативных заболеваний и/или заболеваний, связанных с FLT3 и c-Kit. В этом документе также раскрыты применение и методика предупреждения или лечения заболеваний в ответ на ингибирование киназы FLT3.

Однако, несмотря на увеличивающиеся успехи в разработке новых основанных на ингибиторах протеинкиназы средствах лечения, все же необходимы ингибиторы протеинкиназы, которые могут преодолеть недостатки используемых в настоящее время средств лечения в связи с протеинкиназой, таких как побочные эффекты, ограниченная эффективность, возникновение резистентности и несоблюдение режима лечения.

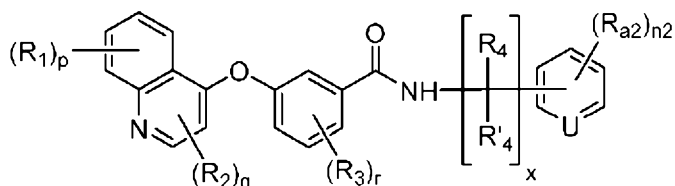
### Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения неожиданно установили, что применение ингибиторов протеинкиназы, предлагаемых в настоящем изобретении, позволяет обеспечить улучшенное лечение заболеваний с нарушение регуляции протеинкиназы путем разработки терапии, которая более эффективна, которая уменьшает побочные эффекты, которая ограничивает возникновение резистентности и которая облегчает соблюдение режима лечения.

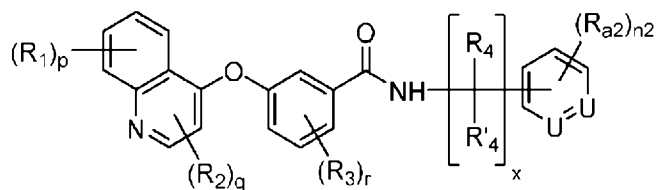
Поэтому настоящее изобретение относится к соединению, применимому для применения в качестве ингибитора киназы, где указанное соединение описывается формулами (IIa)-(IXa) [соединения (C) класса (I), приведенные ниже]:



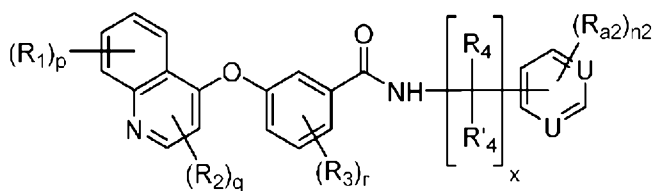
формула (IIa)



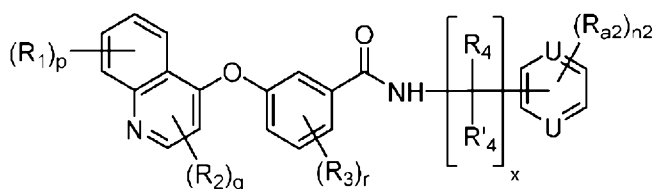
формула (IIIa)



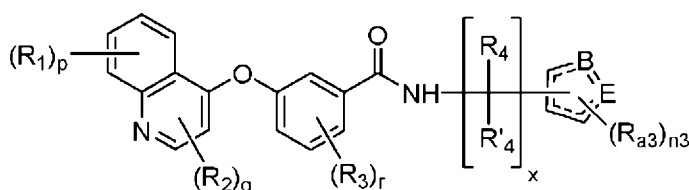
формула (IVa)



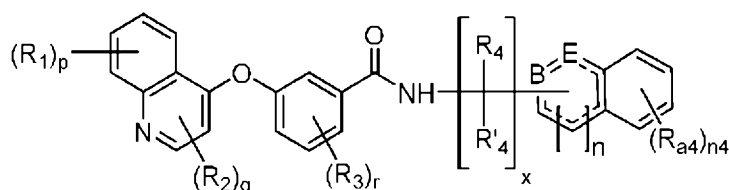
формула (Va)



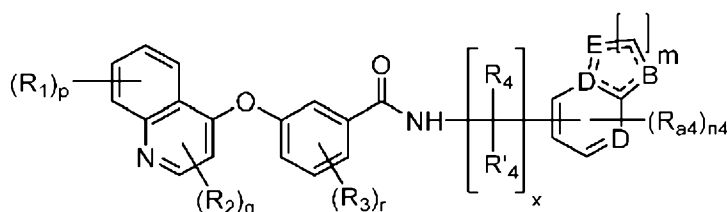
формула (VIa)



формула (VIIa)



формула (VIIIa)



формула (IXa)

где пунктирная связь означает необязательную двойную связь, и где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $CF_3$ ,  $OR_{21}$ ,  $SR_{21}$ ,  $N(R_{21})_2$ ,  $C(O)OR_{21}$  и  $CON(R_{21})_2$ , где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил обязательно содержат один или большее количество заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл,  $CF_3$ ,  $COR_{2b}$ ,  $CON(R_{21})_2$ ,  $C(O)OR_{21}$ ,  $N(R_{21})_2$ ,  $CN$  или  $OR_{2b}$  и каждый необязательный алкильный, циклоалкильный, гетероциклический заместитель дополнительно необязательно замещен гетероциклом; и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, и где указанные алкильный и циклоалкильный заместители необязательно замещены галогеном; каждый из  $p$  является целым числом в диапазоне от 0 до 4; каждый из  $q$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-15}$  алкил,  $OR_{21}$  и  $N(R_{21})_2$ ; и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой водород или  $C_{1-15}$  алкил; каждый из  $r$  является целым числом в диапазоне от 0 до 3; при условии, что, если  $R_3=NR_{21}$ , то  $R_3$  и  $NH$  вместе могут образовывать насыщенный или ненасыщенный циклический фрагмент;

каждый из  $R_4$  и  $R'_4$  независимо друг от друга и в каждом случае представляют собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, и  $x$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

$T$  представляет собой  $CH_2$ ;

каждый из  $U$  независимо в каждом случае выбран из группы, включающей  $C$ -галоген,  $C$ - $R$ ,  $O$  или  $N$ ;

R выбран из группы, включающей водород,  $OR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $C_{1-10}$  алкил или циклоалкил, где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород и  $C_{1-4}$  алкил;

каждый из D независимо в каждом случае выбран из группы, включающей C, C-R или N, где R представляет собой водород;

m является целым числом, равным 1 или 2;

n является целым числом, равным 0 или 1;

каждый из  $R_{a1}$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой водород;

каждый из  $R_{a2}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих:  $C_{1-15}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген,  $CF_3$ , CN,  $OR_{11}$ ,  $SR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$  и  $CON(R_{11})_2$ , и каждый алкильный, циклоалкильный, арильный, гетероциклический, гетероарильный заместитель дополнительно необязательно замещен следующими: галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил,  $N(R_{11})_2$ ,  $CF_3$ , CN,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$ ,  $CON(R_{11})_2$  или  $OR_{11}$ , и где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, где указанные алкильный, циклоалкильный, гетероциклический заместители необязательно замещены галогеном; каждый из n2 представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4;

каждый из B независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, включающей C-R, O, N, S и  $NR_7$ , где R выбран из группы, включающей водород или  $C_{1-10}$  алкил, который необязательно замещен атомом галогена, и где  $R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-6}$  алкила;

каждый из E независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, включающей C-R, O, N, S и  $NR_7$ , где R выбран из группы, включающей водород или  $C_{1-10}$  алкил, который необязательно замещен атомом галогена, и где  $R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-6}$  алкила;

каждый из  $R_{a4}$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой  $C_{1-15}$  алкил; каждый из n4 представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2;

каждый из  $R_{a3}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы,

состоящей из следующих:  $C_{1-15}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген,  $CF_3$ ,  $OR_{11}$ ,  $SR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$  и  $CON(R_{11})_2$ , и каждый алкильный, циклоалкильный, арильный, гетероциклический, гетероарильный заместитель дополнительно необязательно замещен следующими: галоген, алкил, циклоалкил,  $N(R_{11})_2$ , CN или  $OR_{11}$  и где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил и гетероцикл, где указанный алкильный, циклоалкильный и гетероциклический заместители необязательно замещены галогеном; каждый из n3 представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2;

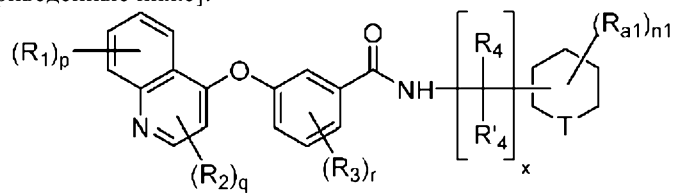
где указанный циклоалкил представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую 3-7 элементов кольца в одном кольце; указанный гетероцикл представляет собой насыщенный, частично насыщенный или полностью насыщенный моноцикл, бицикл или трицикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из числа O или N; указанный арил представляет собой фенил, нафтил или антраценил, необязательно карбоциклически конденсированный с циклоалкилом или гетероциклическим, содержащим 5-7 элементов кольца; указанный гетероарил представляет собой моноциклическую кольцевую структуру, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, или бициклическую ароматическую группу, содержащую от 8 до 10 атомов, содержащую 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа O или N.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей носитель и в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения, определенного в любом из вариантов осуществления, предлагаемых в настоящем изобретении.

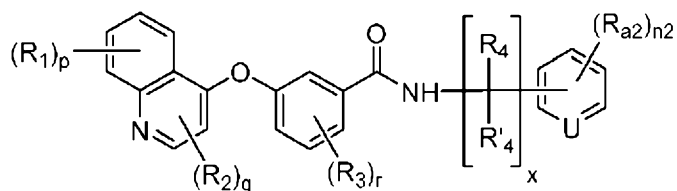
Настоящее изобретение относится к применению соединения, определенного в любом из вариантов осуществления, предлагаемых в настоящем изобретении, в качестве лекарственного средства.

### Подробное описание изобретения

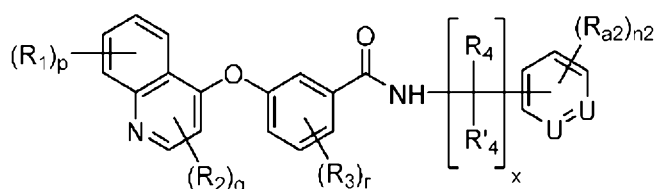
Первым объектом настоящего изобретения является соединение, пригодное для применения в качестве ингибитора киназы, где указанное соединение описывается формулами (IIa)-(IXa) [соединения (C) класса (I), приведенные ниже]:



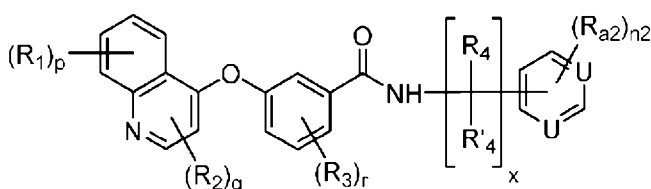
формула (IIa)



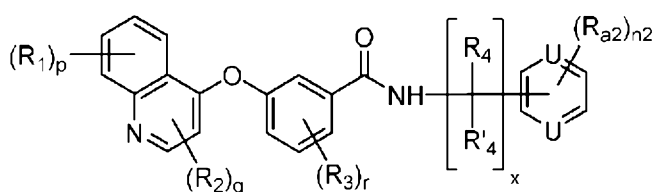
формула (IIIa)



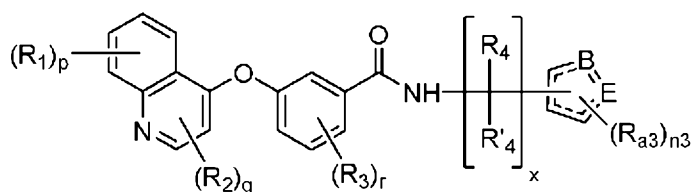
формула (IVa)



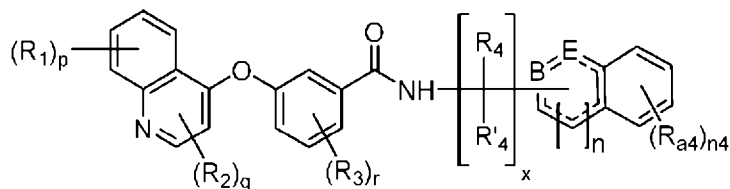
формула (Va)



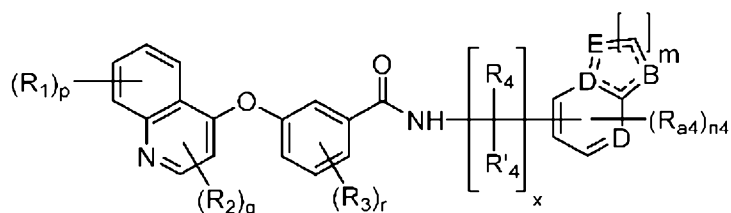
формула (VIa)



формула (VIIa)



формула (VIIIa)



формула (IXa)

где пунктирная связь означает необязательную двойную связь, и где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $CF_3$ ,  $OR_{21}$ ,  $SR_{21}$ ,  $N(R_{21})_2$ ,  $C(O)OR_{21}$  и  $CON(R_{21})_2$ , где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил обязательно содержат один или большее количество заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл,  $CF_3$ ,  $COR_{21}$ ,  $CON(R_{21})_2$ ,  $C(O)OR_{21}$ ,  $N(R_{21})_2$ ,  $CN$  или  $OR_{21}$ , и каждый необязательный алкильный, циклоалкильный, гетероциклический заместитель дополнительно необязательно замещен гетероциклом; и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, и где указанные алкильный и циклоалкильный заместители необязательно замещены галогеном; каждый из  $p$  является целым числом в диапазоне от 0 до 4; каждый из  $q$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2; каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-15}$  алкил,  $OR_{21}$  и  $N(R_{21})_2$ ; и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в

каждом случае представляет собой водород или  $C_{1-15}$  алкил; каждый из  $g$  является целым числом в диапазоне от 0 до 3; при условии, что, если  $R_3=NR_{21}$ , то  $R_3$  и  $NH$  вместе могут образовать насыщенный или ненасыщенный циклический фрагмент;

каждый из  $R_4$  и  $R'_4$  независимо друг от друга и в каждом случае представляют собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, и  $x$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

$T$  представляет собой  $CH_2$ ;

каждый из  $U$  независимо в каждом случае выбран из группы, включающей  $C$ -галоген,  $C-R$ ,  $O$  или  $N$ ;  $R$  выбран из группы, включающей водород,  $OR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $C_{1-10}$  алкил или циклоалкил, где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород и  $C_{1-4}$  алкил;

каждый из  $D$  независимо в каждом случае выбран из группы, включающей  $C$ ,  $C-R$  или  $N$ , где  $R$  представляет собой водород;

$m$  является целым числом, равным 1 или 2;

$n$  является целым числом, равным 0 или 1;

каждый из  $R_{a1}$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой водород;

каждый из  $R_{a2}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих:  $C_{1-15}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $OR_{11}$ ,  $SR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$  и  $CON(R_{11})_2$ , и каждый алкильный, циклоалкильный, арильный, гетероциклический, гетероарильный заместитель дополнительно необязательно замещен следующими: галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил,  $N(R_{11})_2$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$ ,  $CON(R_{11})_2$  или  $OR_{11}$ , и где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, где указанные алкильный, циклоалкильный, гетероциклический заместители необязательно замещены галогеном; каждый из  $n_2$  представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4;

каждый из  $V$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, включающей  $C-R$ ,  $O$ ,  $N$ ,  $S$  и  $NR_7$ , где  $R$  выбран из группы, включающей водород или  $C_{1-10}$  алкил, который необязательно замещен атомом галогена, и где  $R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-6}$  алкила;

каждый из  $E$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, включающей  $C-R$ ,  $O$ ,  $N$ ,  $S$  и  $NR_7$ , где  $R$  выбран из группы, включающей водород или  $C_{1-10}$  алкил, который необязательно замещен атомом галогена, и где  $R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-6}$  алкила;

каждый из  $R_{a4}$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой  $C_{1-15}$  алкил; каждый из  $p_4$  представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2;

каждый из  $R_{a3}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих:  $C_{1-15}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген,  $CF_3$ ,  $OR_{11}$ ,  $SR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$  и  $CON(R_{11})_2$ , и каждый алкильный, циклоалкильный, арильный, гетероциклический, гетероарильный заместитель дополнительно необязательно замещен следующими: галоген, алкил, циклоалкил,  $N(R_{11})_2$ ,  $CN$  или  $OR_{11}$  и где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил и гетероцикл, где указанный алкильный, циклоалкильный и гетероциклический заместители необязательно замещены галогеном; каждый из  $n_3$  представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2;

где указанный циклоалкил представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую 3-7 элементов кольца в одном кольце; указанный гетероцикл представляет собой насыщенный, частично насыщенный или полностью насыщенный моноцикл, бицикл или трицикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из числа  $O$  или  $N$ ; указанный арил представляет собой фенил, нафтил или антраценил, необязательно карбоциклически сконденсированный с циклоалкилом или гетероциклом, содержащим 5-7 элементов кольца; указанный гетероарил представляет собой моноциклическую кольцевую структуру, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, или бициклическую ароматическую группу, содержащую от 8 до 10 атомов, содержащую 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа  $O$  или  $N$ .

Вторым объектом настоящего изобретения является соединение, пригодное для применения в качестве ингибитора киназы согласно первому объекту [соединение (C) ниже в настоящем изобретении], или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где

$T$  представляет собой  $CH_2$ ;

каждый из  $U$  независимо в каждом случае выбран из группы, включающей  $C$ -галоген,  $C-R$ ,  $O$  или  $N$ ; предпочтительно  $R$  означает водород или  $C_{1-4}$  алкил, более предпочтительно  $U$  независимо в каждом случае выбран из группы, включающей  $C-R$  или  $N$  и  $R$  означает водород;

$D$  независимо и в каждом случае выбран из группы, включающей  $C$ ,  $C-R$  или  $N$ , и  $R$  означает водород;

$R_{a1}$  означает водород;

каждый из  $R_{a2}$  независимо выбран из группы, состоящей из следующих: галоген,  $OR_{11}$ ,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $SR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$  и  $CON(R_{11})_2$  и где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-4}$  алкил, циклоалкил и гетероцикл; еще более предпочтительно, если каждый из  $R_{a2}$  незави-

симо выбран из группы, состоящей из следующих: галоген,  $OC_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $COOH$ ,  $COO(C_{1-4}$  алкил),  $CO$ (гетероцикл),  $CO(C_{1-4}$  алкил),  $CONH(C_{1-4}$  алкил) и  $CONH$ (циклоалкил); и каждый из  $n_2$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

каждый из  $B$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих:  $C-R$ ,  $O$  и  $NR_7$ , где  $R_7$  выбран из группы, состоящей из следующих: водород или  $C_{1-4}$  алкил и  $R$  означает водород или  $C_{1-4}$  алкил.

каждый из  $R_{a4}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила, и каждый из  $n_4$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

каждый из  $R_{a3}$  независимо выбран из группы, состоящей из следующих:  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил; каждый из  $n_3$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2.

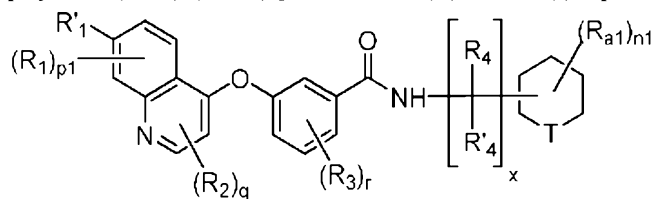
В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение (C) предпочтительно представляет собой соединение согласно предыдущим вариантам осуществления [соединение (C) ниже в настоящем изобретении], или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $CF_3$ ,  $OR_{21}$ ,  $SR_{21}$ ,  $N(R_{21})_2$ ,  $C(O)OR_{21}$  и  $CON(R_{21})_2$ , где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил обязательно содержат один или большее количество заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил, циклоалкил, гетероцикл,  $CF_3$ ,  $COR_{21}$ ,  $CON(R_{21})_2$ ,  $C(O)OR_{21}$ ,  $N(R_{21})_2$ ,  $CN$  или  $OR_{21}$ , и каждый необязательный алкильный заместитель дополнительно необязательно замещен гетероциклом; и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил и циклоалкил, и где указанные алкильный и циклоалкильный заместители необязательно замещены галогеном; каждый из  $p$  является целым числом в диапазоне от 0 до 4; каждый из  $q$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

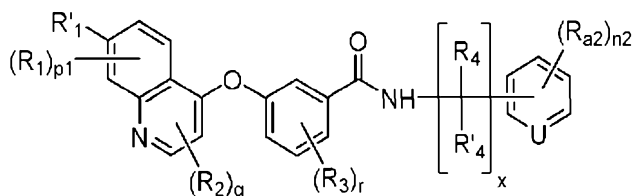
каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-15}$  алкил,  $OR_{21}$  и  $N(R_{21})_2$ ; где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород и  $C_{1-15}$  алкил; каждый из  $r$  является целым числом в диапазоне от 0 до 3; при условии, что, если  $R_3=NR_{21}$ , то  $R_3$  и  $NH$  вместе могут образовывать насыщенный или ненасыщенный циклический фрагмент;

каждый из  $R_4$  и  $R'_4$  независимо друг от друга и в каждом случае выбраны из группы, состоящей из следующих: водород и  $C_{1-6}$  алкил, и  $x$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2.

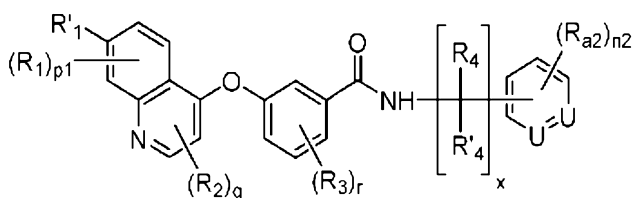
В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения указанное соединение описывается формулами (IIa-a)-(IXa-a) [соединения (C) класса (I), приведенные ниже]:



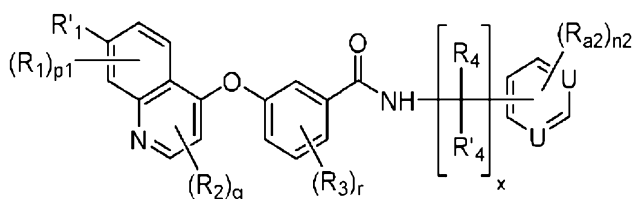
формула (IIa-a)



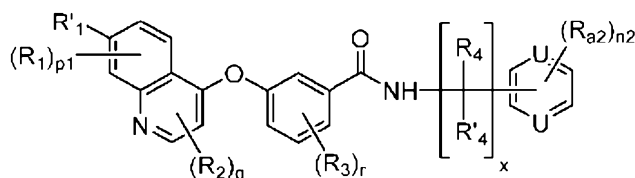
формула (IIIa-a)



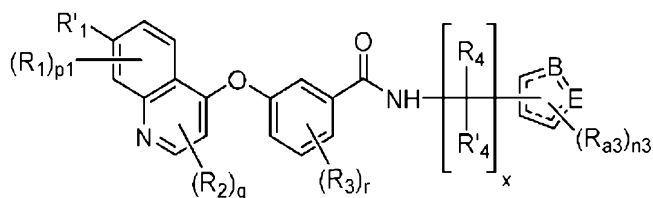
формула (IVa-a)



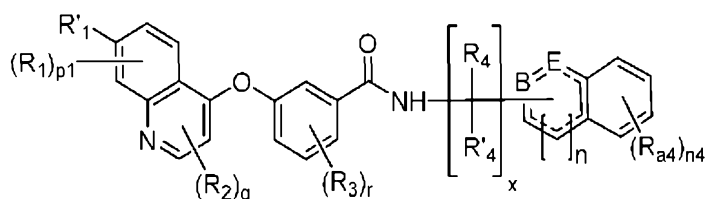
формула (Va-a)



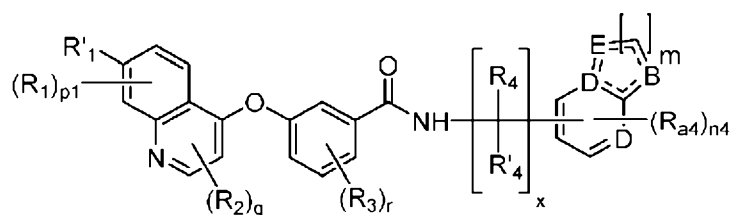
формула (VIa-a)



формула (VIIa-a)



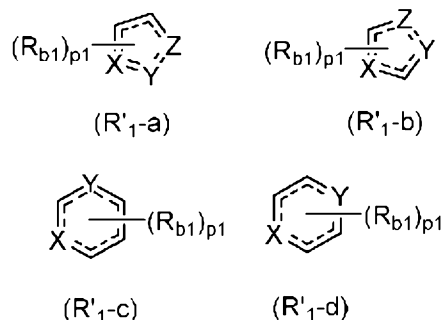
формула (VIIIa-a)



формула (IXa-a)

где  $R_1, R_2, R_3, R_4, R'_4, R_{a1}, R_{a2}, R_{a3}, R_{a4}, T, U, B, E, D, q, r, x, n1, n2, n3, n4, m, n$  являются такими, как определено в п.1 и где

$R'_1$  выбран из группы, состоящей из следующих: ( $R'_1$ -a)-( $R'_1$ -d):



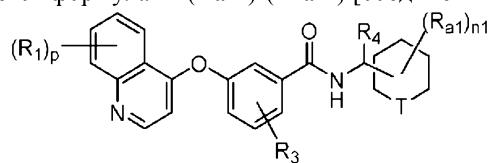
где каждый из X, Y и Z независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, включающей C-R, O, N, S и  $NR_7$ , где R выбран из группы, включающей водород или  $C_{1-6}$  алкил, который необязательно замещен атомом галогена, где  $R_7$  выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл и  $CF_3$ , и каждый алкильный, циклоалкильный или гетероциклический заместитель дополнительно необязательно замещен гетероциклом;

каждый из  $R_{b1}$  независимо и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, CN,  $CF_3$ ,  $COR_{11}$ ,  $CON(R_{11})_2$ ,  $NR_{11}$  и  $OR_{11}$ , где указанный алкил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен гетероциклом, и где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген и  $C_{1-6}$  алкил; каждый из  $p1$  является целым числом в диапазоне от 0 до 3;

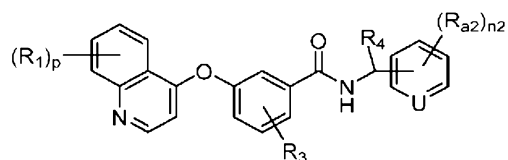
пунктирная связь означает необязательную двойную связь;

где указанный циклоалкил представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую 3-7 элементов кольца в одном кольце; указанный гетероцикл представляет собой насыщенный, частично насыщенный или полностью насыщенный моноцикл, бицикл или трицикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из числа O или N; указанный арил представляет собой фенил, нафтил или антраценил, необязательно карбоциклически сконденсированный с циклоалкилом или гетероциклом, содержащим 5-7 элементов кольца; указанный гетероарил представляет собой моноциклическую кольцевую структуру, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, или бициклическую ароматическую группу, содержащую от 8 до 10 атомов, содержащую 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа O или N.

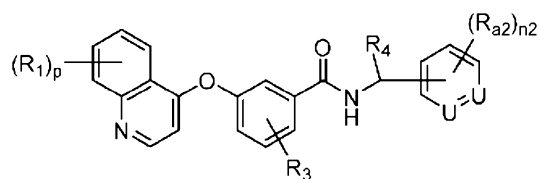
В предпочтительном варианте осуществления соединения (С), предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулами (IIa-1)-(IXa-1) [соединения (С) класса (I), приведенные ниже]:



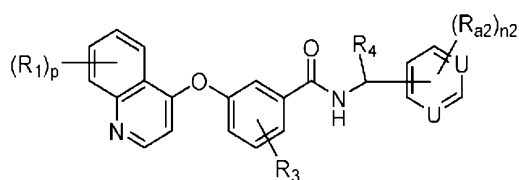
формула (IIa-1)



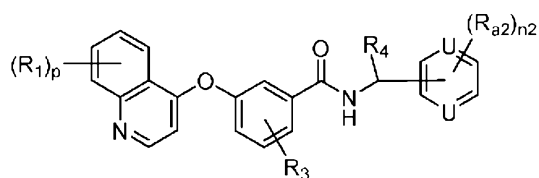
формула (IIIa-1)



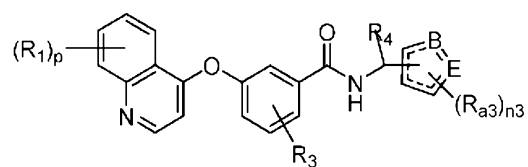
формула (IVa-1)



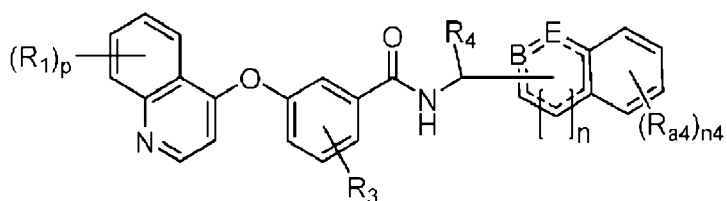
формула (Va-1)



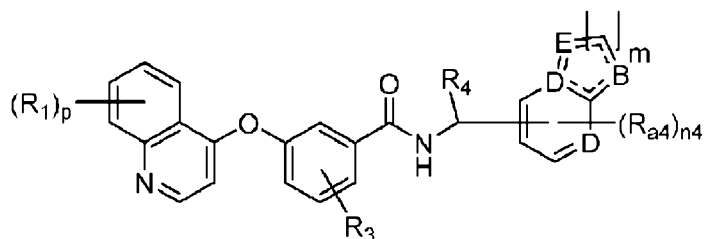
формула (VIa-1)



формула (VIIa-1)



формула (VIIIa-1)

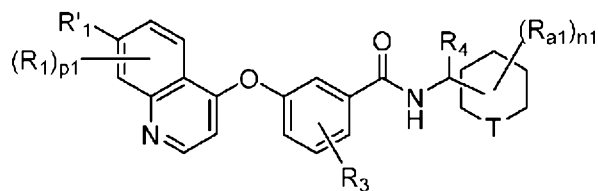


формула (IXa-1)

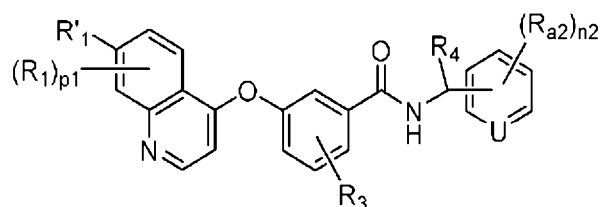
где  $R_1$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ ,  $T$ ,  $U$ ,  $B$ ,  $E$ ,  $D$ ,  $p$ ,  $n1$ ,  $n2$ ,  $n3$ ,  $n4$ ,  $m$ ,  $n$  являются такими, как определено выше, и пунктирная связь означает необязательную двойную связь, и где каждый из  $R_4$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил;

каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $OR_{21}$ , и  $N(R_{21})_2$ , и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае означает водород,  $C_{1-4}$  алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил.

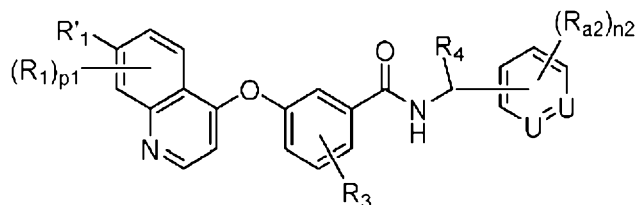
В предпочтительном варианте осуществления, соединение (C), предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулами (IIa-1)-(IXa-1) [соединения (C) класса (I), приведенные ниже]:



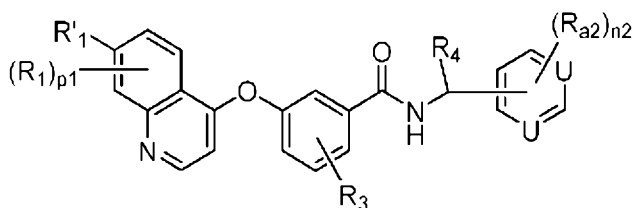
формула (IIa-1)



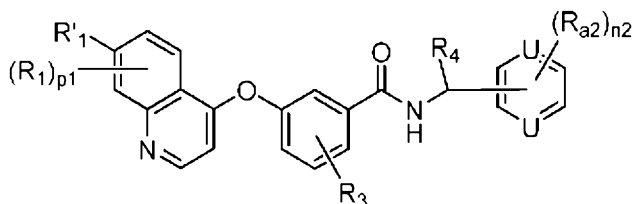
формула (IIIa-1)



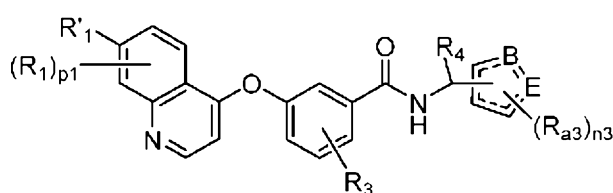
формула (IVa-1)



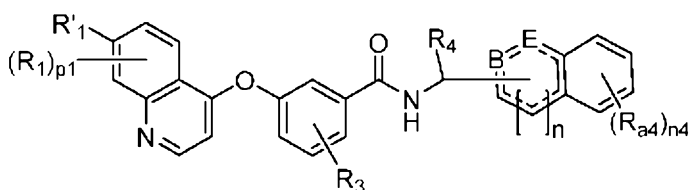
формула (Va-a1)



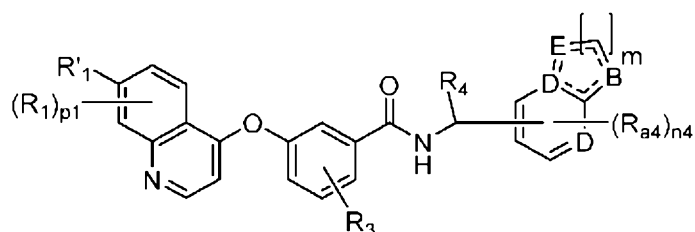
формула (VIa-a1)



формула (VIIa-a1)



формула (VIIIa-a1)



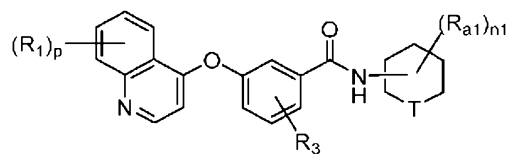
формула (IXa-a1)

где  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ , T, U, B, E, D,  $p_1$ ,  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $n_4$ , m, n являются такими, как определено выше, и пунктирная связь означает необязательную двойную связь, и где

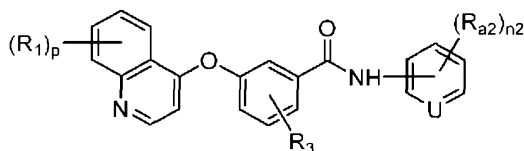
каждый из  $R_4$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил;

каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $OR_{21}$ , и  $N(R_{21})_2$ , и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае означает водород или  $C_{1-4}$  алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил.

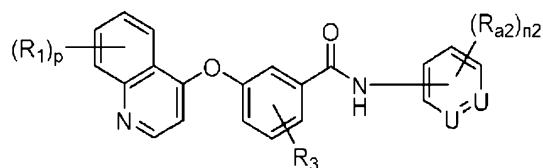
В предпочтительном варианте осуществления, соединение (С), предлагаемое в настоящем изобретении, описывается формулами (XVIIIa-1)-(XXVa-1) [соединения (С) класса (I), приведенные ниже]:



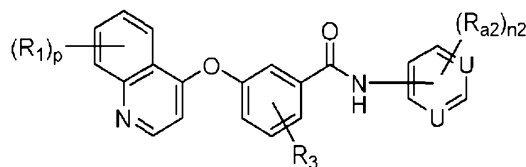
формула (XVIIIa-1)



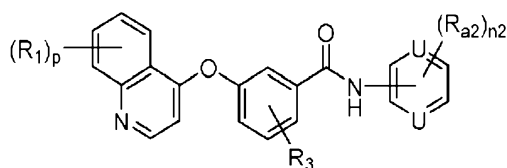
формула (XIXa-1)



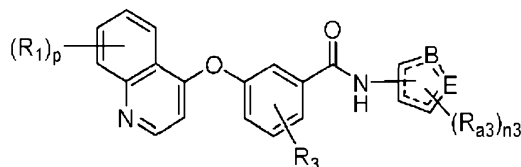
формула (XXa-1)



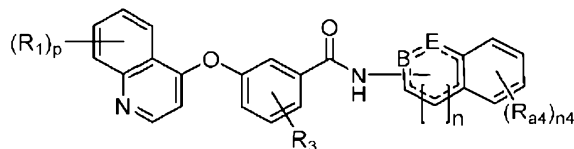
формула (XXIa-1)



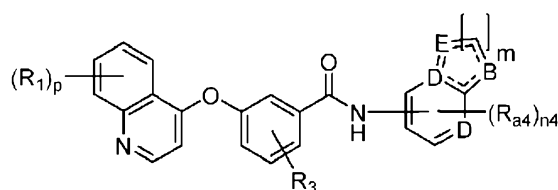
формула (XXIIa-1)



формула (XXIIIa-1)



формула (XXIVa-1)



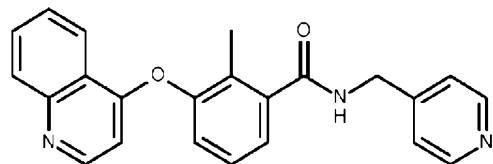
формула (XXVa-1)

где  $R_1$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ , T, U, B, E, D, p, n1, n2, n3, n4, m, n являются такими, как определено выше, и пунктирная связь означает необязательную двойную связь, и где

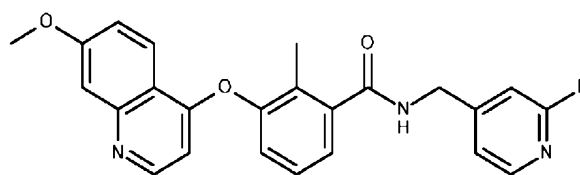
каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $OR_{21}$ , и  $N(R_{21})_2$ , и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в

каждом случае означает водород или C<sub>1-4</sub> алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил.

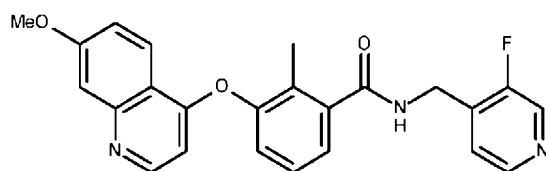
В предпочтительном варианте осуществления, соединение (C), предлагаемое в настоящем изобретении, представляет собой соединение формул (LXI), (LXIII), (LXXII), (LXXIV)-(LXXXV), (LXXXVI), (CXIII), (CLXXXVI), (CLXXXVIII), (CXC)-(CXCVI), (CXCVII-6)-(CXCVII-7), (CXCVII-16)-(CXCVII-17), (CXCVII-19)-(CXCVII-20), (CXCVII-27), (CXCVII-33)-(CXCVII-35) или (CXCVII-37)-(CXCVII-38), приведенных ниже:



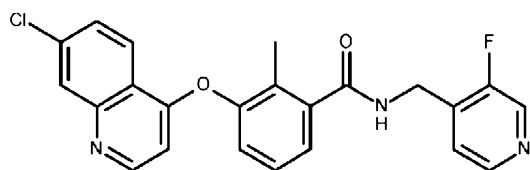
формула (LXI)



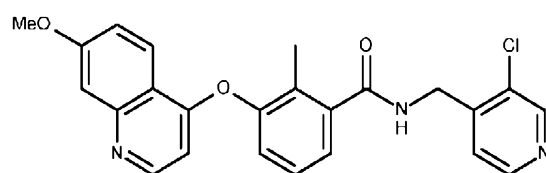
формула (LXIII)



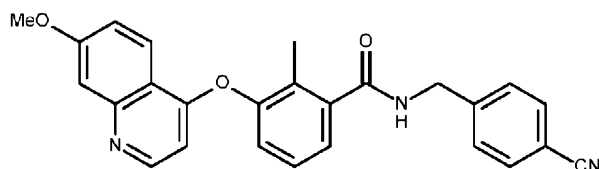
формула (LXXII)



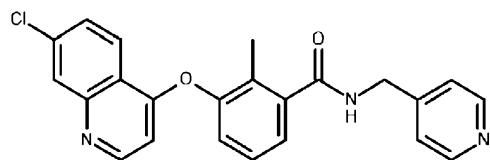
формула (LXXIV)



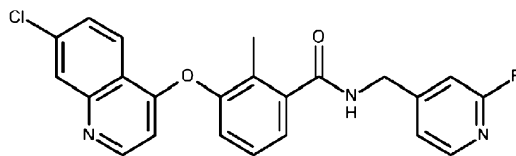
формула (LXXV)



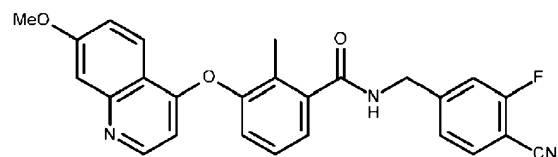
формула (LXXXVI)



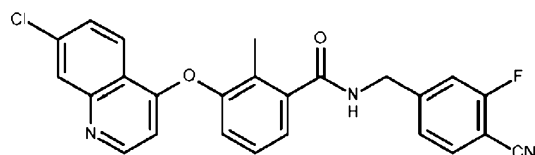
формула (CXIII)



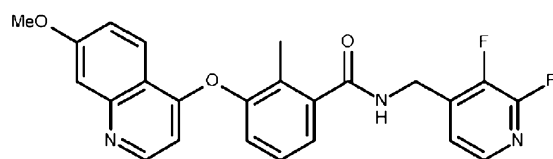
формула (CLXXXVI)



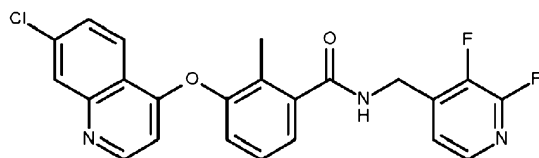
формула (CLXXXVII)



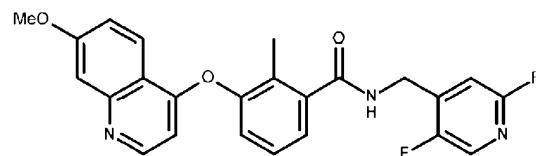
формула (CLXXXVIII)



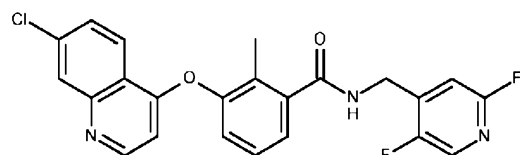
формула (CXC)



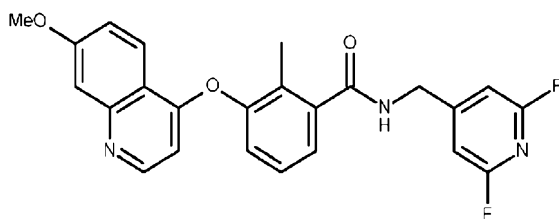
формула (CXCI)



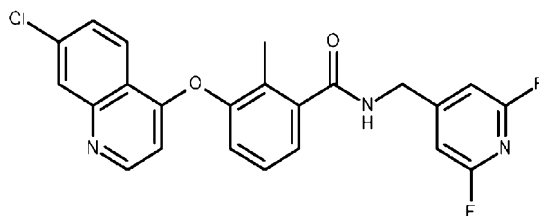
формула (CXCII)



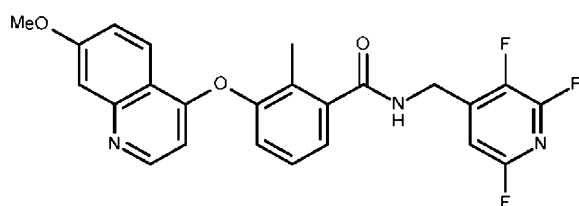
формула (CXCIII)



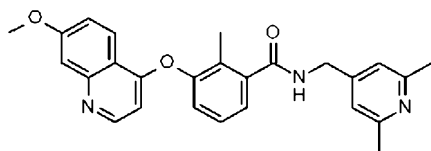
формула (CXCIV)



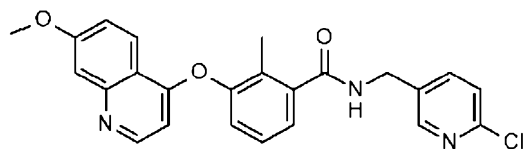
формула (CXCIV)



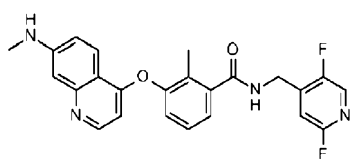
формула (CXCVI)



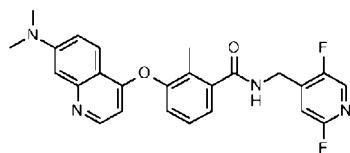
формула (CXCVIII-6)



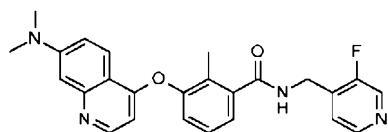
формула (CXCVIII-7)



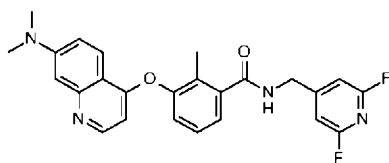
формула (CXCVIII-16)



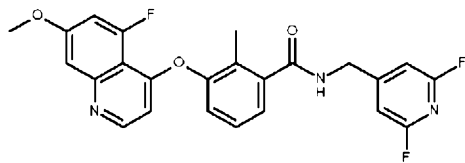
формула (CXCVIII-17)



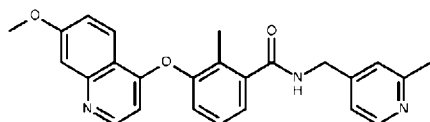
формула (CXCVIII-19)



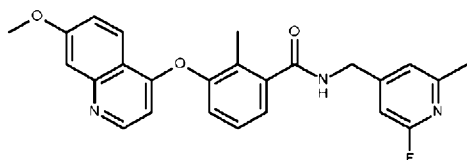
формула (CXCVIII-20)



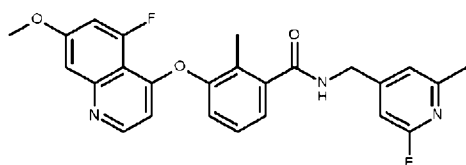
формула (CXCVIII-27)



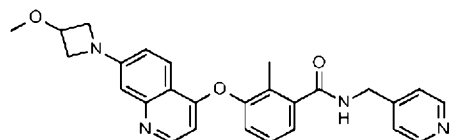
формула (CXCVIII-33)



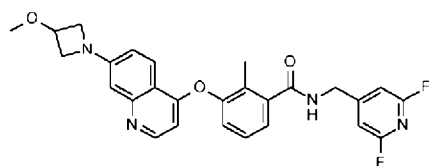
формула (CXCVIII-34)



формула (CXCVIII-35)

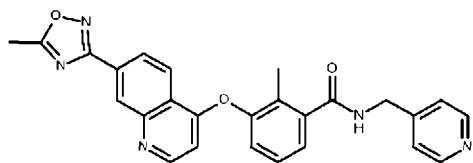


формула (CXCVIII-37)

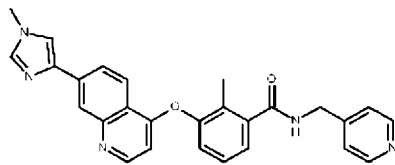


формула (CXCVIII-38)

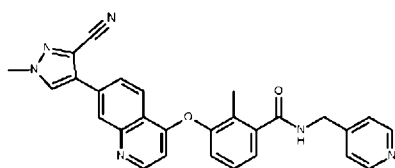
В предпочтительном варианте осуществления, соединение (С), предлагаемое в настоящем изобретении, представляет собой соединение формул (CXCVIII-3), (CXCVIII-7), (CXCVIII-11), (CXCVIII-16), (CXCVIII-19)-(CXCVIII-21), (CXCVIII-23)-(CXCVIII-26), (CXCVIII-28)-(CXCVIII-31), (CXCVIII-33)-(CXCVIII-39), (CXCVIII-42)-(CXCVIII-47), (CXCVIII-49), (CXCVIII-51)-(CXCVIII-53), (CXCVIII-56), (CXCVIII-59), (CXCVIII-62), (CXCVIII-66), (CXCVIII-67), (CXCVIII-70), (CXCVIII-71), (CXCVIII-73)-(CXCVIII-75), (CXCVIII-81)-(CXCVIII-86) или (CXCVIII-88)-(CXCVIII-90), приведенных ниже:



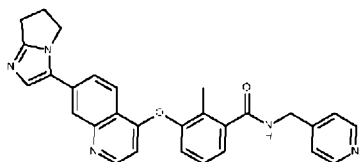
формула (CXC VIII-3)



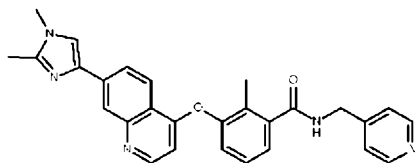
формула (CXC VIII-7)



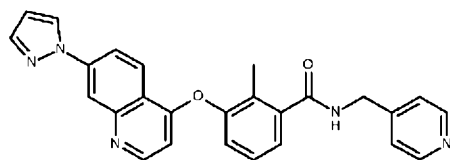
формула (CXC VIII-11)



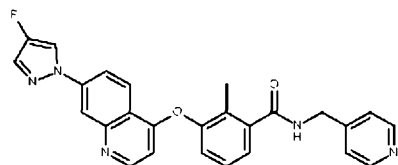
формула (CXC VIII-16)



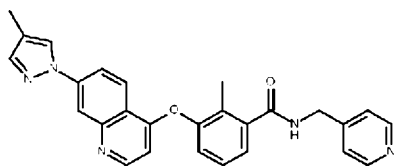
формула (CXC VIII-19)



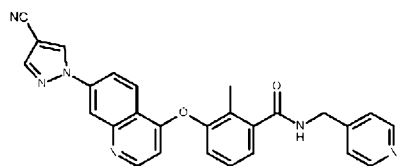
формула (CXC VIII-20)



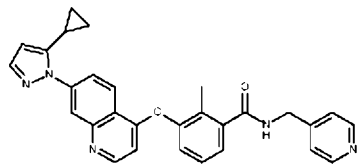
формула (CXC VIII-21)



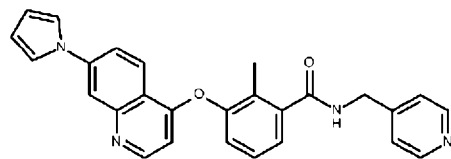
формула (CXC VIII-23)



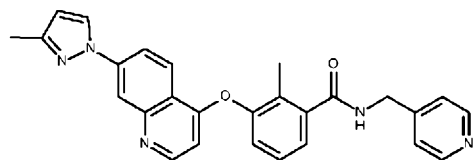
формула (CXC VIII-24)



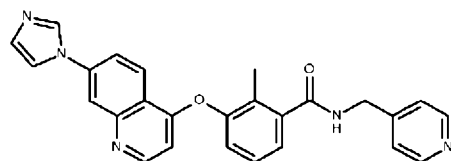
формула (CXC VIII-25)



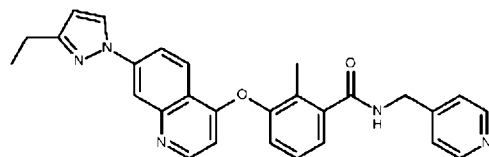
формула (CXC VIII-26)



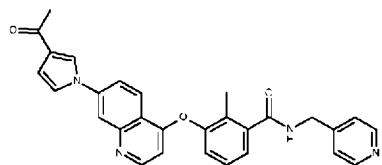
формула (CXC VIII-28)



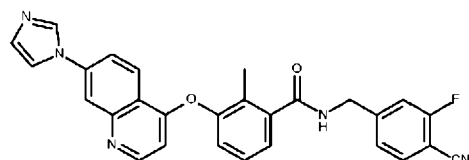
формула (CXC VIII-29)



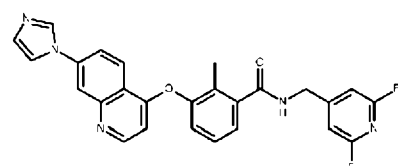
формула (CXC VIII-30)



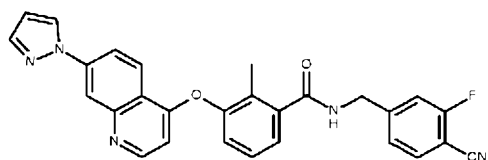
формула (CXC VIII-31)



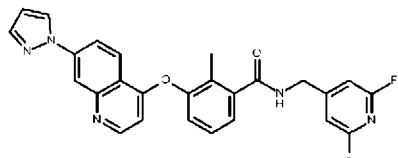
формула (CXC VIII-33)



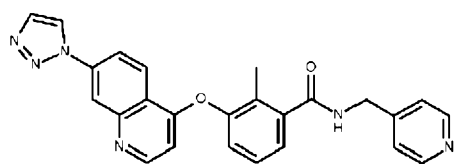
формула (CXC VIII-34)



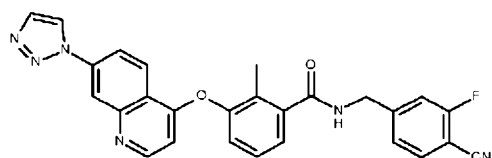
формула (CXC VIII-35)



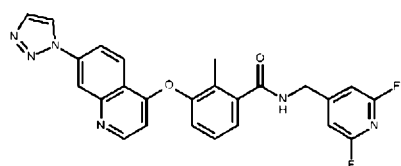
формула (CXC VIII-36)



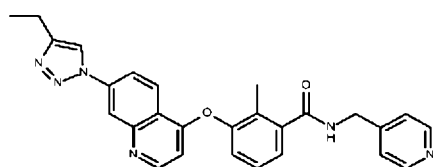
формула (CXC VIII-37)



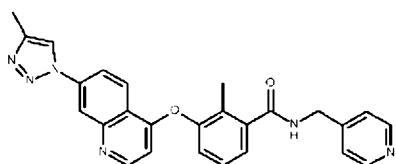
формула (CXC VIII-38)



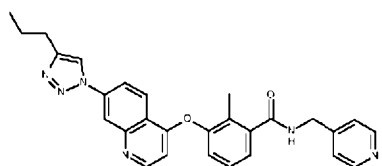
формула (CXC VIII-39)



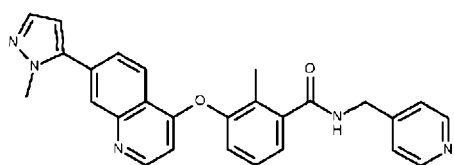
формула (CXC VIII-42)



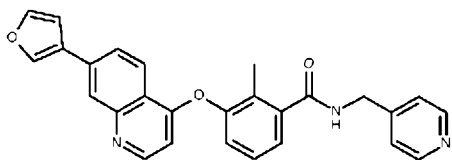
формула (CXC VIII-43)



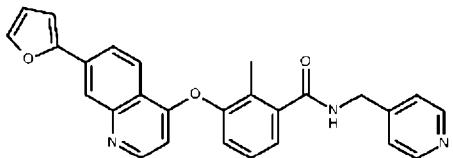
формула (CXC VIII-44)



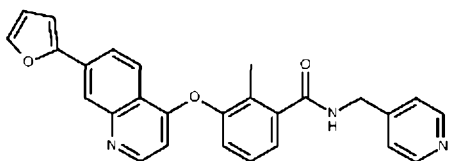
формула (CXC VIII-45)



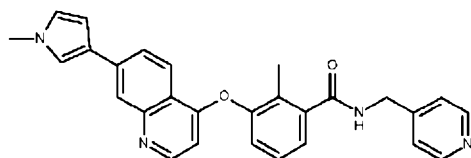
формула (CXCVIII-46)



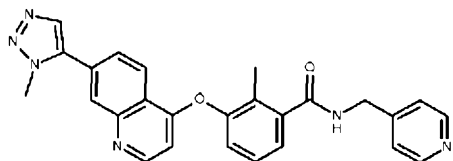
формула (CXCVIII-47)



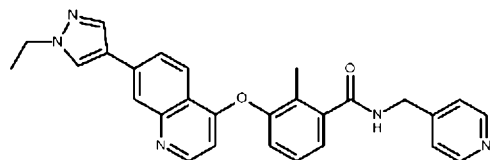
формула (CXCVIII-49)



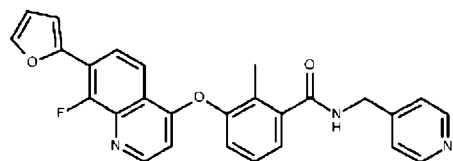
формула (CXCVIII-51)



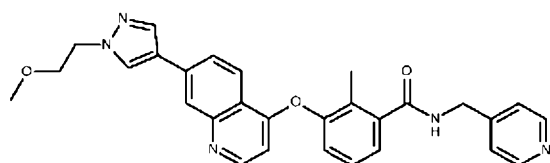
формула (CXCVIII-52)



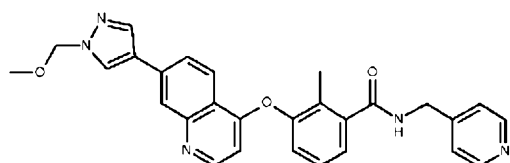
формула (CXCVIII-53)



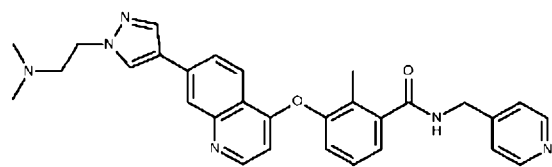
формула (CXCVIII-56)



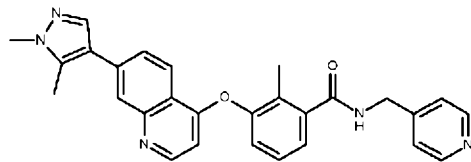
формула (CXCVIII-59)



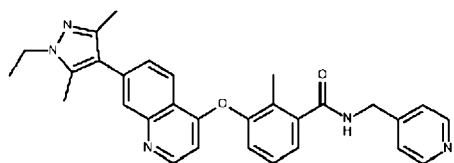
формула (CXCVIII-62)



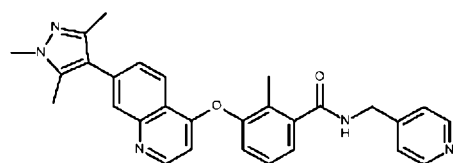
формула (CXC VIII-66)



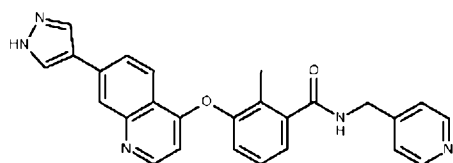
формула (CXC VIII-67)



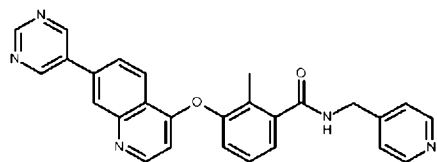
формула (CXC VIII-70)



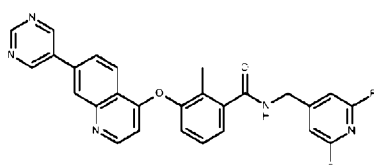
формула (CXC VIII-71)



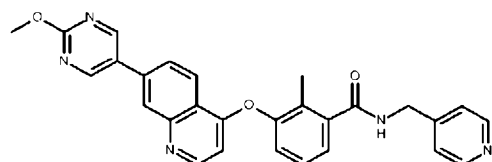
формула (CXC VIII-73)



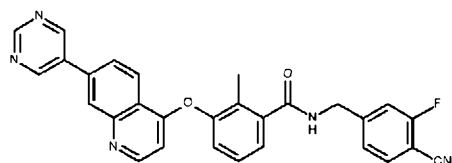
формула (CXC VIII-74)



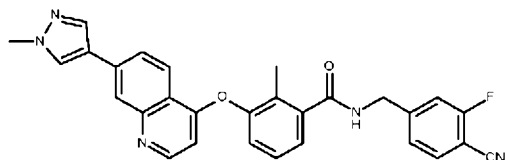
формула (CXC VIII-75)



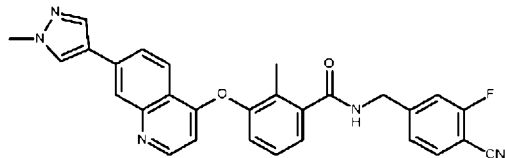
формула (CXC VIII-81)



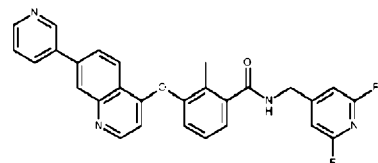
формула (CXC VIII-82)



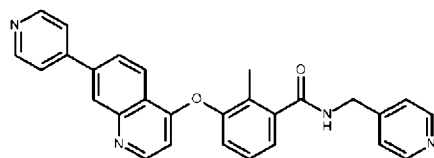
формула (CXCVIII-83)



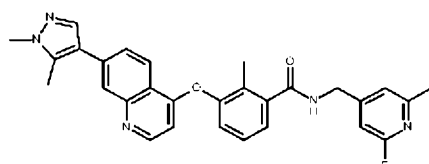
формула (CXCVIII-84)



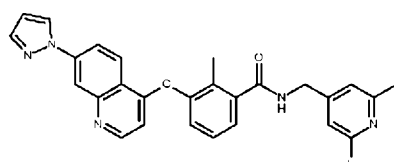
формула (CXCVIII-85)



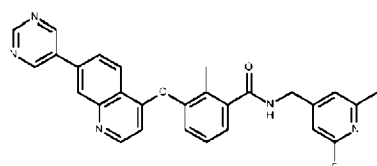
формула (CXCVIII-86)



формула (CXCVIII-88)



формула (CXCVIII-89)



формула (CXCVIII-90)

При использовании выше и ниже в настоящем изобретении применимы следующие определения, если не указано иное.

Термин галоген, по отдельности или в комбинации, означает все галогены, т.е. хлор (Cl), бром (Br), фтор (F), йод (I).

Термин алкил, по отдельности или в комбинации, означает образованный из алкана радикал, содержащий от 1 до 15 атомов углерода, если не указано иное, например, C<sub>F-G</sub> алкил означает линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от F до G атомов углерода, например, C<sub>1-4</sub> алкил означает линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, такой как, например, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, изобутил, 2-бутил, 2-метил-1-пропил. Алкильная группа может представлять собой линейный алкил или разветвленный алкил. Предпочтительны линейные или разветвленные алкильные группы, содержащие 1-10, более предпочтительно от 1 до 8, еще более предпочтительно 1-6 и наиболее предпочтительно 1-4 атома углерода, такие как метил, этил, пропил, изопро-

пил, бутил, трет-бутил и т.п. Алкил также включает линейную или разветвленную алкильную группу, которая содержит или включает циклоалкильный фрагмент. Линейная или разветвленная алкильная группа присоединяется в любом доступном положении, если может образоваться стабильное соединение. Их примеры включают, но не ограничиваются только ими, 4-(изопропил)циклогексилэтил или 2-метилциклопропилпентил.

Термин алкенил, по отдельности или в комбинации, означает линейный или разветвленный углеводород, содержащий 2-15 более предпочтительно 2-10, еще более предпочтительно 2-8, наиболее предпочтительно 2-4, атомов углерода, если не указано иное, и по меньшей мере одну, предпочтительно 1-3, более предпочтительно 1-2, наиболее предпочтительно одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, изопропинил, бутенил, циклогексенил, циклогексенилалкил и т.п. Алкенил также включает линейную или разветвленную алкенильную группу, которая содержит или включает циклоалкильный фрагмент. Углерод-углеродные двойные связи могут содержаться в циклоалкильном фрагменте за исключением циклопропила или в линейном или разветвленном участке.

Термин алкинил, по отдельности или в комбинации, означает линейный или разветвленный углеводород, содержащий 2-15 более предпочтительно 2-10, еще более предпочтительно 2-8, наиболее предпочтительно 2-4 атома углерода, содержащий по меньшей мере одну, предпочтительно одну углерод-углеродную тройную связь. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропинил, бутинил и т.п.

Термин арил, по отдельности или в комбинации, означает фенил, нафтил или антраценил, необязательно карбоциклически сконденсированный с циклоалкилом или гетероциклилом, содержащим предпочтительно 5-7, более предпочтительно 5-6 элементов кольца и/или необязательно замещенным с помощью от 1 до 5 групп или заместителем. Арил необязательно может быть замещенным, где заместитель присоединен к одному положению арила или где заместитель присоединен к двум положениям арила с образованием бициклической системы, например, бензодиоксол, бензодиоксан, бензимидазол.

Термин гетероарил, по отдельности или в комбинации, означает моноциклическую ароматическую кольцевую структуру, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, или бициклическую группу, содержащую от 8 до 10 атомов, содержащую 1-3 гетероатома, выбранных из группы, включающей O, S и N, и необязательно замещенную с помощью от 1 до 5 групп или заместителей. Гетероарил также включает окисленный S или N, такой как сулфинил, сульфонил и N-оксид третичного атома азота. Атом углерода или азота является положением присоединения гетероарильной кольцевой структуры, так чтобы сохранялось ароматическое кольцо. Более предпочтительно термин гетероарил включает, но не ограничивается только ими, пиридил, фуранил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, изоксазолил, пирролил, пиразолил, пиримидинил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, хинолил, изохинолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензотиофенил, дибензофуран и бензодиазепин-2-он-5-ил и т.п.

Термин гетероциклил, по отдельности или в комбинации, означает насыщенный, частично ненасыщенный или полностью ненасыщенный моноцикл, бицикл или трицикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода и содержащий 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей O, S, P или N, и необязательно сконденсирован с бензольным кольцом или сконденсирован с гетероарилом, содержащим 5-6 элементов кольца и/или необязательно замещенный, как в случае циклоалкила. Гетероциклил также включает окисленный S или N, такой как сулфинил, сульфонил и N-оксид третичного атома азота. Атом углерода или азота является положением присоединения. В каждом случае гетероциклил может быть сконденсирован с арилом с образованием бициклической кольцевой системы.

Термин циклоалкил означает циклическую или полциклическую алкильную группу, содержащую от 3 до 7 атомов углерода. Предпочтительно, циклоалкильные группы представляют собой моноциклические, бициклические или трициклические кольцевые системы, содержащие 3-6 элементов кольца в кольце, такие как циклопропил, циклопентил, циклогексил, адамантил и т.п.

Термин арилалкил означает органические соединения, содержащие ароматическое ядро, с которым связан алкильный радикал. Эти алкильные радикалы включают метальный, этильный, пропильный, бутильный, октальный и т.п. радикалы. Термин арилалкил таким образом включает арилалкильные углеводороды, такие как алкилбензолы и разные алкилнафталины. Из этого определения термина арилалкил видно, что этот термин включает соединения, такие как бензил, три изомерных ксилыла, два изомерных триметилбензола, этилбензол, п-метилбифенил, а-метилнафталин и т.п.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей носитель и в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения (C), описанного в настоящем изобретении, или соединение любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), описанные в настоящем изобретении и определенные в любом из вариантов осуществления, предлагаемых в настоящем изобретении.

Настоящее изобретение относится к применению соединения (C), описанному в настоящем изобретении, или соединению любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), описанному в настоящем изобретении и определенному в любом из вариантов осуществления, предлагаемых в настоящем изобретении, в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение относится к соединению (С), описанному в настоящем изобретении, или соединению любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), описанному в настоящем изобретении и определенному в любом из вариантов осуществления, предлагаемых в настоящем изобретении, для применения для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей рак, метаболические нарушения (такие как диабет), воспалительные и аутоиммунные нарушения (такие как воспалительные болезни кишечника, например, болезнь Крона и язвенный колит, воспалительные заболевания легких, ревматоидный артрит, волчаночный нефрит, системная красная волчанка и псориаз, и псориатический артрит), неврологические нарушения (такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, невропатия Шарко-Мари-Тута, боковой амиотрофический склероз и эпилепсия), атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, синдром Шегрена, отторжение аллотрансплантата почки, вызванные вирусами заболевания, заболевания кровообращения, остеолит кости и остеопороз, остеоартрит, саркопения, гистиоцитоз клеток Лангерганса, повреждение спинного мозга, эндометриоз, астма и аллергическая астма, глазные болезни (такие как ретинопатия, возрастная дегенерация желтого пятна и увеит) хроническая и невропатическая боль и фибропролиферативные заболевания.

Следует отметить, что положения радикалов в любом используемом молекулярном фрагменте, применяемом в определениях, может быть любым, если фрагмент химически стабилен.

Радикалы, применяющиеся в определениях, переменных, включают все возможные изомеры, если не указано иное. Например, пиридил включает 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил; пентил включает 1-пентил, 2-пентил и 3-пентил.

Если любая переменная в любом компоненте появляется более одного раза, каждое определение независимо. При использовании ниже в настоящем изобретении, термин "соединения (С)" или "соединения, предлагаемые в настоящем изобретении", или аналогичные термины включают все соединения (С) и соли присоединения. Один вариант осуществления включает соединения (С) или любую подгруппу соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданную в настоящем изобретении, а также их соли. Другой вариант осуществления включает соединения (С) или любую подгруппу соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданную в настоящем изобретении, а также их соли.

Настоящее изобретение также включает все изотопы атомов, содержащихся в соединении (С), заданном в настоящем изобретении, или соединении любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданном в настоящем изобретении. Изотопы включают атомы, обладающие таким же атомным номером, но другими массовыми числами. В качестве общего примера и без наложения ограничений изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают C-13 и C-14.

Для применения в терапии солями соединения (С), заданного в настоящем изобретении, или соединения любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданного в настоящем изобретении, являются те, в которых противоион является фармацевтически приемлемым, и эти соли можно назвать, как соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами и соли присоединения с основаниями. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми также можно использовать, например, для получения или очистки фармацевтически приемлемых соединений. Все соли, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Соли присоединения с фармацевтически приемлемыми кислотами и основаниями, указанные выше в настоящем изобретении, включают солевые формы присоединения с терапевтически активными нетоксичными кислотами и основаниями, которые может образовать соединение (С), заданное в настоящем изобретении, или соединение любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданное в настоящем изобретении. Фармацевтически приемлемые соли присоединения с кислотами можно получить путем обработки основной формы подходящей кислотой в анионной форме. Подходящие анионы включают, например, трифторацетат, ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, этилендиаминтетраацетат, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, этилендиаминтетраацетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоилларсанيلات, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напзилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, триэтилоид и т.п. Выбранный противоион можно ввести с использованием ионообменных смол. Напротив, указанные солевые формы путем обработки подходящим основанием можно превратить в форму свободного основания.

Соединения (С), заданные в настоящем изобретении, или соединения любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданные в настоящем изобретении, содержащие кислый протон, также можно превратить в их нетоксичные солевые формы присоединения с металлом или амином путем обработки подходящими органиче-

скими и неорганическими основаниями в катионной форме. Подходящие соли с основаниями включают образованные с органическими катионами, такими как бензатин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин, прокаин и т.п.; и образованные с катионами металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. Напротив, указанные солевые формы можно превратить путем обработки с помощью подходящей кислотой в формы свободного основания.

Термин соли присоединения при использовании выше в настоящем изобретении также включает сольваты, которые может образовать соединение (С), заданное в настоящем изобретении, или соединение любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданное в настоящем изобретении, а также их соли. Такими сольватами являются например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Некоторые соединения (С), заданные в настоящем изобретении, или соединения любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданные в настоящем изобретении, также могут существовать в таутомерной форме. Такие формы, хотя явно не указанные в приведенной выше формуле, включены в объем настоящего изобретения.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения (С), заданного в настоящем изобретении, или соединения любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданного в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель. Терапевтически эффективное количество в этом контексте означает количество, достаточное для профилактического воздействия, для стабилизации или ослабления заболеваний, опосредуемых протеинкиназами, у больных субъектов или субъектов с риском быть пораженными, в частности, протеинкиназой, выбранной из группы, состоящей из следующих: CSF1R, FLT3, Kit, PDGFRB (PDGFR бета), PDGFRA (PDGFR альфа), ABL1, ACVR1B (ALK4), AKT1 (PKB альфа), AMPK A1/B1/G1, AURKA (Auroга А), BTK, CDK1/циклин В, CHEK1 (CHK1), CSNK1G2 (CK1 гамма 2), CSNK2A1 (CK2 альфа 1), DYRK3, EGFR (ErbB1), ERHA2, ERBB2 (HER2), FGFR1, FRAP1 (mTOR), GSK3B (GSK3 бета), IGF1R, IKBKB (IKK бета), INSR, IRAK4, JAK3, KDR (VEGFR2), LCK, MAP2K1 (MEK1), MAP4K4 (HGK), MAPK1 (ERK2), MAPK14 (p38 альфа), MAPK3 (ERK1), MAPK8 (JNK1), MARK2, MET (cMet), NEK1, PAK4, PDK2, PIM1, PLK1, PRKACA (PKA), PRKCB1 (PKC бета 1), ROCK1, RPS6KA3 (RSK2), RPS6KB1 (p70S6K), SRC, SYK и TEK (Tie2). Предпочтительно, если протеинкиназа выбрана из группы, состоящей из следующих: CSF1R, FLT3, Kit, PDGFRB (PDGFR бета), PDGFRA (PDGFR альфа).

Примеры заболеваний, опосредуемых протеинкиназами, включают в частности рак, метаболические нарушения (такие как диабет), воспалительные и аутоиммунные нарушения (такие как воспалительные болезни кишечника, например, болезнь Крона и язвенный колит, воспалительные заболевания легких, ревматоидный артрит, волчаночный нефрит, системная красная волчанка и псориаз, и псориатический артрит), неврологические нарушения (такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, невропатия Шарко-Мари-Гута, боковой амиотрофический склероз и эпилепсия), атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, синдром Шегрена, отторжение аллотрансплантата почки, вызванные вирусами заболевания, заболевания кровообращения, остеопороз, остеоартрит, саркопения, гистиоцитоз клеток Лангерганса, повреждение спинного мозга, эндометриоз, астма и аллергическая астма, глазные болезни (такие как ретинопатии, возрастная дегенерация желтого пятна и увеит) хроническая и невропатическая боль и фибропролиферативные заболевания.

Соединение (С), заданное в настоящем изобретении, или соединение любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданное в настоящем изобретении, можно приготовить в виде разных фармацевтических форм для введения. В качестве подходящих композиций модно указать все композиции, обычно используемые для системного ведения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения или комплекса с металлом в качестве активного ингредиента объединяют в тщательной смеси с фармацевтически приемлемым носителем, причем носитель может находиться во множестве форм в зависимости от формы препарата, желательного для введения. Желательно, чтобы эти фармацевтические композиции находились в разовой дозированной форме, пригодной, в частности, для введения перорально, ректально, подкожно или посредством парентеральной инъекции. Например, для получения композиций в пероральной дозированной форме можно использовать любые из обычных, фармацевтических сред, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п. в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие, разрыхляющие агенты и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток.

Вследствие легкости введения таблетки и капсулы являются наиболее подходящими пероральным разовыми дозированными формами и в этом случае, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно включает стерильную воду, по меньшей мере в большей части, хотя можно включать другие ингредиенты, например, для содействия растворимости. Например, можно получить растворы для инъекции, в которых носитель представляет собой фи-

физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получить суспензии для инъекции и в этом случае можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и т.п. Также включены твердые формы препаратов, которые незадолго до применения следует превратить в жидкие формы препаратов. В композициях, применимых для подкожного введения, носитель необязательно содержит усиливающий проникновение агент и/или подходящий смачивающий агент, необязательно вместе с подходящими добавками любого характера в небольших количествах с эти добавки не должны оказывать значительного вредного воздействия на кожу.

Соединение (C), заданное в настоящем изобретении, или соединение любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданное в настоящем изобретении, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно вводить путем пероральной ингаляции или вдывания по методикам и с помощью препаратов, используемых в данной области техники для введения таким путем. Таким образом, обычно соединение (C), заданное в настоящем изобретении, или соединения любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданное в настоящем изобретении, можно вводить в легкой форме раствора, суспензии или сухого порошка, раствор является предпочтительным. Любая система, разработанная для доставки растворов, суспензий или сухих порошков путем пероральной ингаляции или вдывания, является подходящей для введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, приспособленной для введения путем пероральной ингаляции или вдывания соединения (C), заданного в настоящем изобретении, или соединения любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданного в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемого носителя. Предпочтительно, если соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят путем ингаляции раствора в распыленных или аэрозольных дозах.

Особенно предпочтительно готовить указанные выше фармацевтические композиции в разовой дозированной форме для легкости введения и однородности дозы. Разовая дозированная форма при использовании в настоящем изобретении означает физически дискретные единицы, пригодные для использования в качестве отдельных доз, каждая единица содержит заданное количество активного ингредиента, согласно расчету обеспечивающее желательный терапевтический эффект, вместе с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких разовых дозированных форм являются таблетки (включая содержащие насечки или обладающие покрытием таблетки), капсулы, пилюли, суппозитории, пакеты с порошками, облатки, растворы или суспензии для инъекции и т.п., и разделенные дозы.

Соединение (C), заданное в настоящем изобретении, или соединение любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданное в настоящем изобретении, способно ингибировать киназу. Расстройства и заболевания, которые можно лечить с использованием соединений и методик, предлагаемых в настоящем изобретении, включают опосредуемые протеинкиназой заболевания, такие как рак, метаболические нарушения (такие как диабет), воспалительные и аутоиммунные нарушения (такие как воспалительные болезни кишечника, например, болезнь Крона и язвенный колит, воспалительные заболевания легких, ревматоидный артрит, волчаночный нефрит, системная красная волчанка и псориаз, и псориатический артрит), неврологические нарушения (такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, невропатия Шарко-Мари-Тута, боковой амиотрофический склероз и эпилепсия), атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания, синдром Шегрена, отторжение аллотрансплантата почки, вызванные вирусами заболевания, заболевания кровообращения, остеолит кости и остеопороз, остеоартрит, саркопения, гистиоцитоз клеток Лангерганса, повреждение спинного мозга, эндометриоз, астма и аллергическая астма, глазные болезни (такие как ретинопатии, возрастная дегенерация желтого пятна и увеит) хроническая и невропатическая боль и фибропролиферативные заболевания. Многие из соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, могут обладать благоприятным фармакокинетическим профилем и обладают привлекательными характеристиками биодоступности, включая приемлемый период полувыведения, AUC (площадь под кривой) и пиковые значения и отсутствием неблагоприятных явлений, таких как недостаточно быстрое начало действия и удержание в ткани.

Термин "терапевтически эффективное количество" при использовании в настоящем изобретении означает количество активного соединения или компонента или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, у животного или человека, который ищет в контексте настоящего изобретения исследователь, ветеринар, медик или другой клиницист, который включает смягчение симптомов подвергающегося лечению заболевания.

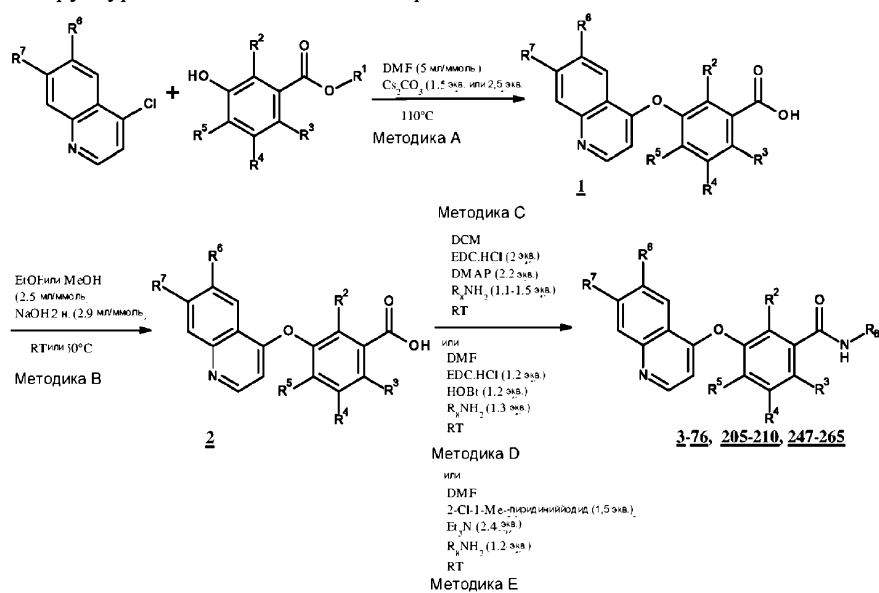
Обычно считают, что притововирусно эффективное суточное количество составляет от 0,01 мг до 1500 мг в сутки, более предпочтительно от 0,1 мг до 50 мг в сутки. Может быть подходящим введение необходимой дозы в виде одной, двух, трех, четырех или большего количества (суб-)доз через подходящие промежутки времени в течение суток. Указанные (суб-)дозы можно приготовить в виде разовых дозированных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг, и в частности от 5 до 200 мг активного ингредиента в разовой дозированной форме.

Точная доза и частота введения зависит от использующегося конкретного соединения (С) или конкретного соединения любой из подгрупп соединений формулы (IIa)-(IXa), (IIa-a)-(IXa-a), (IIb)-(IXb), (IIc)-(IXc), (IIa-1)-(XXXIIIa-1) и (IIa-a1)-(IXa-a1), заданного в настоящем изобретении, конкретного подвергающегося лечению патологического состояния, возраста, массы тела, пола, тяжести нарушения и общего физического состояния конкретного пациента, а также другого лекарственного средства, которое может принимать индивидуум, что хорошо известно специалистам в данной области техники. Кроме того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество можно уменьшить или увеличить в зависимости от реакции подвергающегося лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения, предлагаемые в настоящем изобретении. Эффективное суточное количество находится в указанных выше диапазонах и поэтому является только рекомендацией.

### Примеры

Пример 1. Общая методика синтеза аналогов 3-76, 205-210 и 247-265.

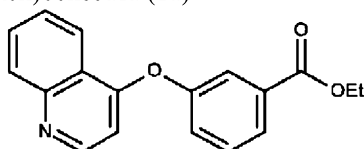
Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 3-76, 205-210 и 247-265. Схема синтеза приведена ниже. Синтез начинается с сочетания производного 4-хлорхинолина с подходящим производным этил- или метил-3-гидроксибензоата в методике А. В методике В карбоновую кислоту получают путем деэтерификации этил- или метил-3-гидроксибензоат производного. В методике С, D или E получение 3-(4-хинолилокси)бензамида из соответствующей бензойной кислоты путем активации с помощью DMAP (методика С, соединения 3-67 и 205-210), НОВt (методика D, соединения 68-75) или 2-хлор-1-метилпиридиниййодида (методика E, соединение 76) с последующей реакцией с подходящим амином  $R_8NH_2$ . Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика А. К раствору этил- или метил-3-гидроксибензоата (1 экв.) в  $DMF$  (5 мл/ммоль) в атмосфере азота в виде твердого вещества добавляли карбонат цезия (2,5 экв.), затем 4-хлорхинолин (1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $110^\circ C$  до завершения реакции (от 2 ч до в течение ночи). Добавляли насыщенный раствор  $NH_4Cl$  и водный слой экстрагировали с помощью  $EtOAc$ . Органический слой сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (циклогексан/ $EtOAc$ : от 0 до 50%) и получали искомый промежуточный продукт 1.

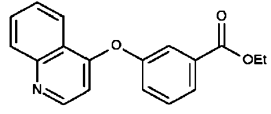
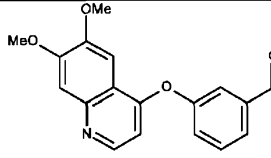
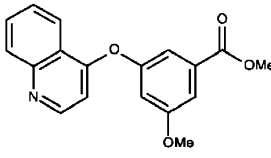
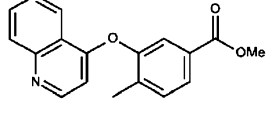
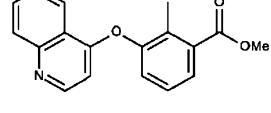
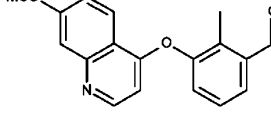
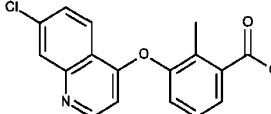
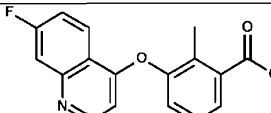
Следующее соединение 1a является примером, иллюстрирующим методику А.

Получение этил-3-(4-хинолилокси)бензоата (1a)



Промежуточный продукт 1a синтезировали из этил-3-гидроксибензоата (6,02 ммоль) и 4-хлорхинолина (6,02 ммоль) в виде бесцветного масла с 77% выходом по общей методике А.

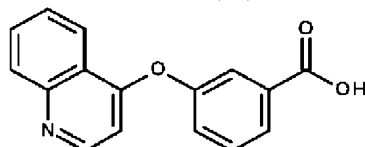
Приведенная ниже таблица иллюстрирует промежуточные продукты 1, полученные по методике А

Промежуточный продукт	Структура	Методика синтеза
Соединение 1a		Методика А
Соединение 1b		Методика А
Соединение 1c		Методика А
Соединение 1d		Методика А
Соединение 1e		Методика А
Соединение 1f		Методика А
Соединение 1g		Методика А
Соединение 1h		Методика А

Методика В. К раствору подходящего промежуточного продукта 1 (1 экв.) в EtOH или MeOH (2,5 мл/ммоль) добавляли 2н. раствор NaOH (2,9 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C или rt до завершения реакции. EtOH или MeOH удаляли и неочищенное вещество подкисляли с помощью HCl 1н. до pH 2-3. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в вакуумных эксикаторах и получали искомый промежуточный продукт 2.

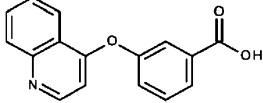
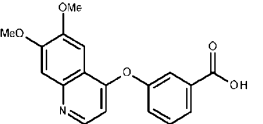
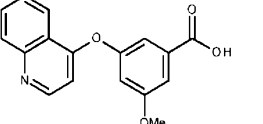
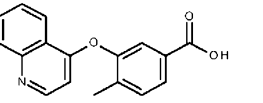
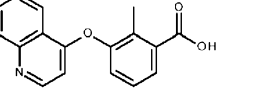
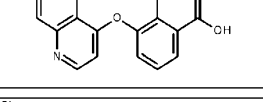
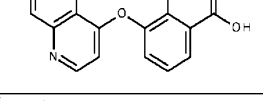
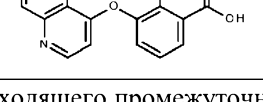
Следующее соединение 2a является примером, иллюстрирующим методику В.

Получение 3-(4-хинолилокси)бензойной кислоты (2a)



Промежуточный продукт 2a синтезировали из промежуточного продукта 1a (5,28 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 89% выходом по общей методике В.

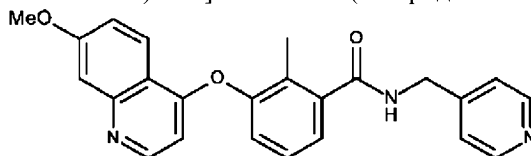
Приведенная ниже таблица иллюстрирует промежуточные продукты 2, полученные по методике В

Промежуточный продукт	Структура	Методика синтеза
Соединение 2a		Методика В
Соединение 2b		Методика В
Соединение 2c		Методика В
Соединение 2d		Методика В
Соединение 2e		Методика В
Соединение 2f		Методика В
Соединение 2g		Методика В
Соединение 2h		Методика В

Методика С. К суспензии подходящего промежуточного продукта 2 (1 экв.) в DCM (10 мл/ммоль) в атмосфере азота добавляли DMAP (2,2 экв.), EDC.HCl (2 экв.) и подходящий амин (1,1-1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции (1 ч в течение ночи). Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и дважды промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 32 является примером, иллюстрирующим методику С.

Получение 3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метил-N-(4-пиридилметил)бензамид (32)



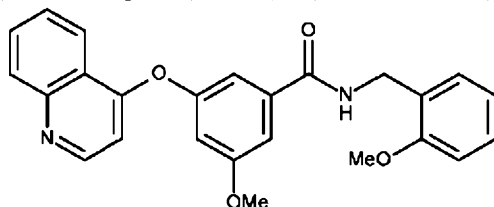
Соединение 32 синтезировали из промежуточного продукта 2e (0,30 ммоль) и 4-(аминометил)пиридина (0,33 ммоль) в виде белого твердого вещества с 81% выходом (97 мг) по общей методике С. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,05 (t, J=5,86 Hz, 1H), 8,61 (d, J=5,14 Hz, 1H), 8,54-8,52 (m, 2H), 8,27 (d, J=9,07 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 4H), 6,32 (d, J=5,15 Hz, 1H), 4,49 (d, J=6,07 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=400,20 (MH<sup>+</sup>).

Методика D. К суспензии подходящего промежуточного продукта 2 (1 экв.) в DMF (5 мл/ммоль) в атмосфере азота добавляли EDC.HCl (1,2 экв.), HOBT (1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли подходящий амин (1,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (или в течение выходных дней). Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 5%) и хроматографии с обращенной фазой ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 68 является примером, иллюстрирующим методику D.

Получение 3-метокси-N-[(2-метоксифенил)метил]-5-(4-хинолилокси)бензамида (68):

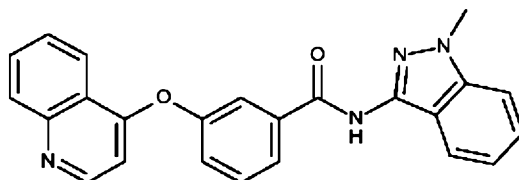


Соединение 68 синтезировали из промежуточного продукта 2с (0,237 ммоль) и 2-метоксифениламин (0,308 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 56% выходом (55 мг) по общей методике D.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (част./млн): 8,70 (d,  $J=5,13$  Hz, 1H), 8,31 (dd,  $J=0,95$  Hz и  $J=8,40$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J=8,44$  Hz, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,34 (dd,  $J=1,55$  Hz и  $J=7,38$  Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,11-7,10 (m, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,64 (brs, 1H), 6,61 (d,  $J=5,18$  Hz, 1H), 4,62 (d,  $J=5,74$  Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=415,4$  ( $\text{MH}^+$ ).

Методика E. К суспензии подходящего промежуточного продукта 2 (1 экв.) в DMF (10 мл/ммоль) в атмосфере азота добавляли триэтиламин (2,4 экв.), подходящий амин (1,2 экв.), затем 2-хлор-1-метилпиридиниййодид (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли подходящий амин (1,3 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и органический слой промывали рассолом. Водный слой один раз экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 5%) и хроматографии с обращенной фазой ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 76 является примером, иллюстрирующим методику E.

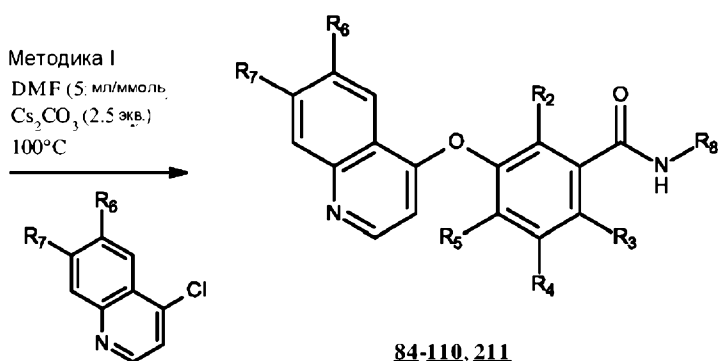
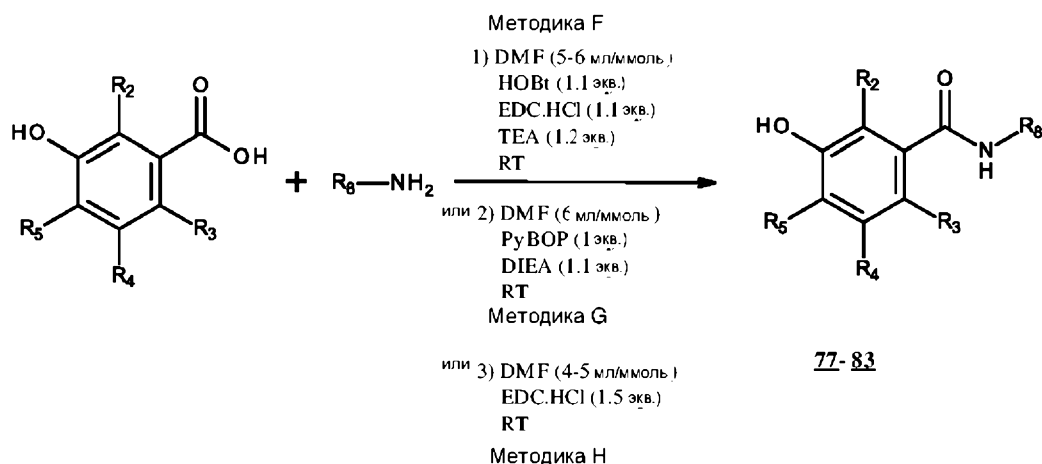
Получение N-(1-метилиндазол-3-ил)-3-(4-хинолилокси)бензамида (76)



Соединение 76 синтезировали из промежуточного продукта 2а (0,186 ммоль) и 1-метил-1,1-индазол-3-амина (0,226 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 65% выходом (48 мг) по общей методике E.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 10,9 (s, 1H), 8,74 (d,  $J=5,12$  Hz, 1H), 8,34 (dd,  $J=8,22$  Hz и  $J=0,8$  Hz, 1H), 8,07-7,97 (m, 3H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 3H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,75 (d,  $J=5,23$  Hz, 1H), 4,00 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=395,10$  ( $\text{MH}^+$ ).

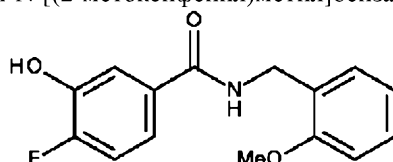
Пример 2. Общая методика получения аналогов 84-110 и 211.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 84-110 и 211, схема синтеза приведена ниже. Синтез начинается с амидирования подходящей 3-гидроксibenзойной кислоты подходящим амином (ниже в настоящем изобретении методика F, G или H) путем активации с помощью  $\text{HOBT}$ ,  $\text{EDC.HCl}$  и TEA (методика F),  $\text{PyBOP}$  и DIEA (методика G) или  $\text{EDC.HCl}$  (методика H). В методике I конечной стадией являлось получение аналогов 3-(4-хинолилокси)бензамида 84-110 и 211 из соответствующего производного 4-хлорхинолина. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика F. К раствору подходящей карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (5-6 мл/ммоль) в атмосфере азота добавляли подходящий амин (1,3 экв.), триэтиламин (1,2 экв.), HOBT (1,1 экв.), затем EDC.HCl (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (или в течение выходных дней). Смесь разбавляли этилацетатом и трижды промывали водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH: от 0 до 2,5%) или растирали с Et<sub>2</sub>O и получали искомый промежуточный продукт.

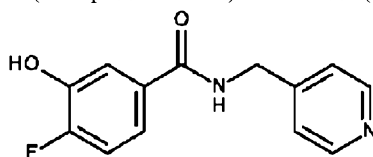
Следующее соединение 77a является примером, иллюстрирующим методику F.  
 Получение 4-фтор-3-гидрокси-N-[(2-метоксифенил)метил]бензамида (77a)



Промежуточный продукт 77a синтезировали из 4-фтор-3-гидроксибензойной кислоты (0,641 ммоль) и 2-метоксибензиламин (0,833 ммоль) в виде желтого масла с 94% выходом по общей методике F.

Методика G. При перемешивании к раствору подходящей карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (6 мл/ммоль) в атмосфере азота добавляли DIEA (1,1 экв.), PyBOP (1 экв.) и подходящий амин (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли и неочищенное вещество выпаривали с толуолом при пониженном давлении. Масло очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомый промежуточный продукт.

Следующее соединение 77g является примером, иллюстрирующим методику G.  
 Получение 4-фтор-3-гидрокси-N-(4-пиридилметил)бензамида (77g)

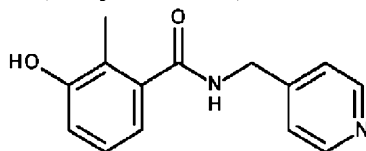


Промежуточный продукт 77g синтезировали из 4-фтор-3-гидроксибензойной кислоты (3,0 ммоль) и 4-(аминометил)пиридина (4,50 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 35% выходом по общей методике G.

Методика Н. При перемешивании к раствору подходящей карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (4-5 мл/ммоль) в атмосфере азота добавляли подходящий амин (1,2 экв.) и EDC.HCl (1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли и добавляли воду. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (DCM/MeOH: от 0 до 5%) и получали искомый промежуточный продукт.

Следующее соединение 81e является примером, иллюстрирующим методику Н.

Получение 3-гидрокси-2-метил-N-(4-пиридилметил)бензамида (81e).



Промежуточный продукт 81e синтезировали из 2-метил-3-гидроксибензойной кислоты (2,00 ммоль) и 4-(аминометил)пиридина (2,00 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 80% выходом по общей методике Н. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=243,3 (MH<sup>+</sup>).

Приведенная ниже таблица иллюстрирует промежуточные продукты 77-83, полученные по методике F, G или Н.

Промежуточный продукт	Структура	Методика синтеза
Соединение 77a		Методика F
Соединение 77b		Методика F
Соединение 77c		Методика F
Соединение 77d		Методика F
Соединение 77e		Методика F
Соединение 77g		Методика G
Соединение 78a		Методика F
Соединение 79a		Методика F
Соединение 80a		Методика F

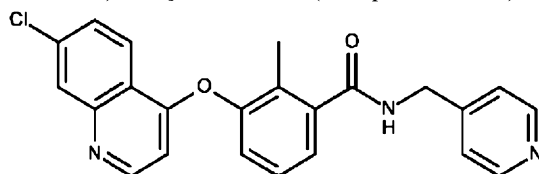
Соединение 81a		Методика G
Соединение 81b		Методика G
Соединение 81c		Методика G
Соединение 81d		Методика G
Соединение 81e		Методика H
Соединение 81f		Методика F
Соединение 82a		Методика G
Соединение 82b		Методика G
Соединение 83a		Методика H
Соединение 83b		Методика H
Соединение 83c		Методика H
Соединение 83d		Методика H
Соединение 83e		Методика H

Методика I. В высушенной с сушильным шкафу пробирке с винтовой крышкой подходящий хинолин (1 экв.) и карбонат цезия (2,5 экв.) добавляли к раствору подходящего гидросибензамида (1 экв. или 1,1 экв.) в DMF (5 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90-100°C до завершения реакции

(от 1 ч до в течение ночи) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии (DCM/MeOH: от 0 до 5%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 108 является примером, иллюстрирующим методику I.

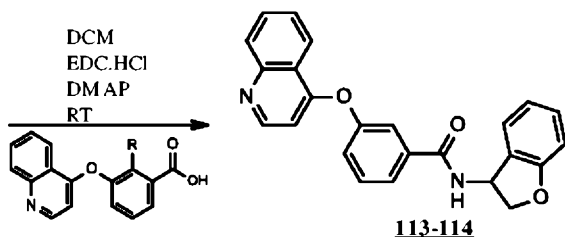
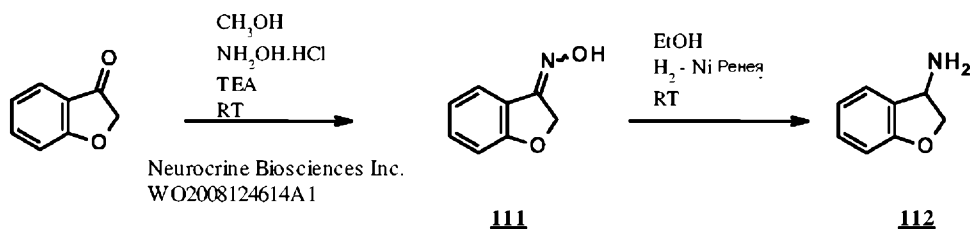
Получение 3-[(7-хлор-4-хинолил)окси]-2-метил-N-(4-пиридилметил)бензамида (108)



Соединение 108 синтезировали из промежуточного продукта 81e (0,20 ммоль) и 4,7-дихлорхинолина (0,20 ммоль) в виде белого твердого вещества с 41% выходом (33 мг) по общей методике Н. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (част./млн): 9,05 (t, J=6,03 Hz, 1H), 8,73 (d, J=5,15 Hz, 1H), 8,54-8,53 (m, 2H), 8,41 (d, J=9,03 Hz, 1H), 8,11 (d, J=2,08 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=8,85 и 1,97 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 6,49 (d, J=5,13 Hz, 1H), 4,50 (d, J=5,90 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI, EΓ<sup>+</sup>): m/z=402,2 (MH<sup>+</sup>).

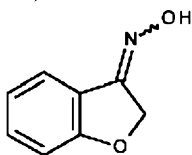
Пример 3. Общая методика получения аналогов 113-114.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 113-114, схема синтеза приведена ниже. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.



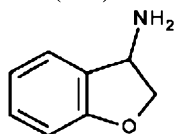
Следующее соединение 113 является примером, иллюстрирующим эти методики.

Получение оксима бензофуран-3-она (111)



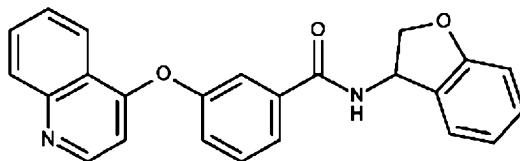
К раствору 2,3-дигидробензофуран-3-она (1,86 ммоль) в MeOH (2,5 мл/ммоль) добавляли TEA (3,73 ммоль) и гидроксилламингидрохлорид (3,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Исходное вещество всегда содержалось, поэтому добавляли TEA (1,86 ммоль) и гидроксилламингидрохлорид (1,86 ммоль) и реакционную смесь повторно перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли и смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой трижды. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомый промежуточный продукт 111 в виде желтого твердого вещества с 93% выходом. MS (ESI, EΓ<sup>+</sup>): m/z=150 (MH<sup>+</sup>).

Получение 2,3-дигидробензофуран-3-амина (112)



К раствору промежуточного продукта 111 (1,74 ммоль) в EtOH (7 мл/ммоль) добавляли Ni Ренея 50% в воде (500 мг). Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и твердое вещество сушили в вакууме и получали искомый промежуточный продукт 112 в виде темно-оранжевой смолы с 90% выходом.

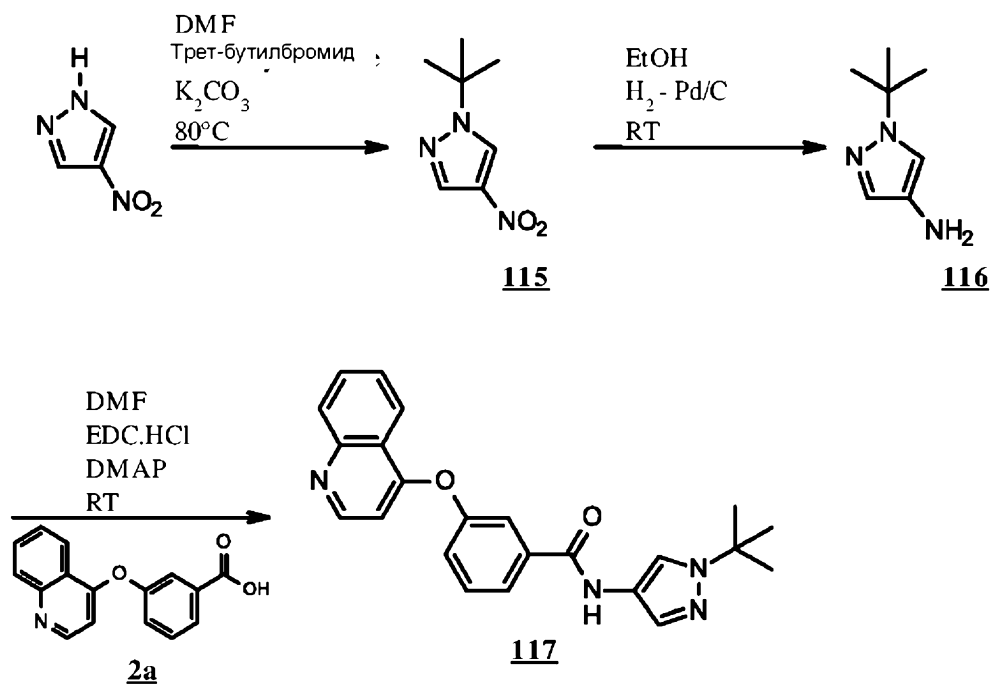
Получение N-(2,3-дигидробензофуран-3-ил)-3-(4-хинолилокси)бензамида (113)



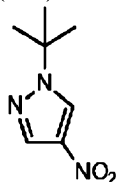
К раствору промежуточного продукта 2a (0,226 ммоль) и промежуточного продукта 112 (0,34 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли в виде твердого вещества DMAP (0,497 ммоль), затем EDC.HCl (0,452 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Водный слой экстрагировали и объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и получали искомое соединение 113 в виде белого твердого вещества с 27% выходом (23 мг).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (част./млн): 8,68 (d,  $J=5,30$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J=8,39$  Hz, 1H), 8,21 (d,  $J=8,39$  Hz, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,72-7,53 (m, 4H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,59-6,56 (m, 2H), 5,82-5,76 (m, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=383$  ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 4. Методика получения N-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-3-(4-хинолилокси)бензамида 117.

Следующие методики иллюстрируют получение N-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-3-(4-хинолилокси)бензамида 117, схема синтеза приведена ниже.

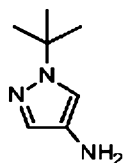


Получение 1-трет-бутил-4-нитропиразола (115)



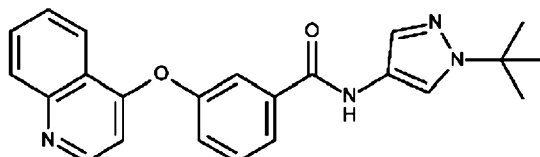
При перемешивании к раствору 4-нитропиразола (8,84 ммоль) и трет-бутилбромида (115 ммоль) в DMF (44 мл) добавляли карбонат калия (141,5 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. DMF удаляли и неочищенную смесь переносили в DCM и дважды промывали рассолом. Водный слой один раз экстрагировали и объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (циклогексан/EtOAc: от 0 до 30%) и получали искомое соединение 115 в виде белого твердого вещества с 49% выходом (730 мг). MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=170$  ( $\text{MH}^+$ ).

## Получение 1-трет-бутилпиразол-4-амина (116)



К раствору промежуточного продукта 115 (4,30 ммоль) в EtOH (7 мл/ммоль) добавляли Pd/C 10% (80 мг). Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и твердое вещество сушили в вакууме и получали искомый промежуточный продукт 116 в виде темной смолы с количественным выходом. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=140 (MH<sup>+</sup>).

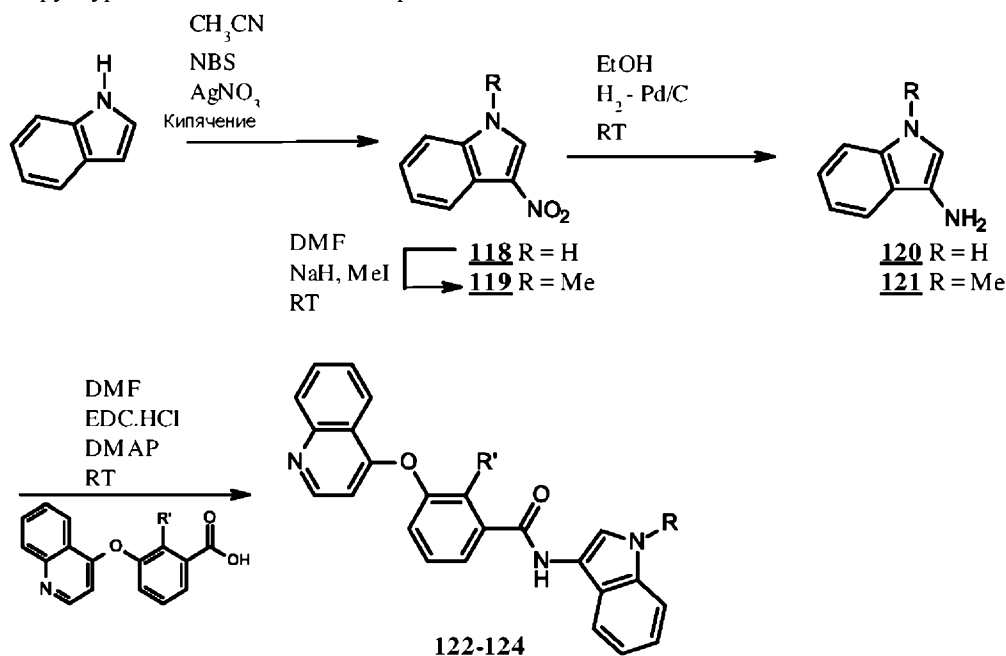
## Получение N-(1-трет-бутилпиразол-4-ил)-3-(4-хинолилокси)бензамида (117)



К раствору промежуточного продукта 2a (0,188 ммоль) и промежуточного продукта 116 (0,282 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли в виде твердого вещества DMAP (0,415 ммоль), затем EDC.HCl (0,376 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Водный слой экстрагировали и объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 5%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение 117 в виде белого твердого вещества с 54% выходом (39 мг). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 10,51 (s, 1H), 8,80 (d, J=5,09 Hz, 1H), 8,35 (dd, J=8,30 Hz и J=0,91 Hz, 1H), 8,14-8,12 (m, 2H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,77-7,58 (m, 4H), 6,77 (d, J=5,01 Hz, 1H), 1,57 (s, 9H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=385 (MH<sup>+</sup>).

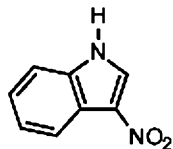
Пример 5. Общая методика получения аналогов 122-124.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 122-124, схема синтеза приведена ниже. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.



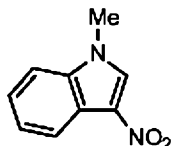
Следующее соединение 122 является примером, иллюстрирующим эти методики.

Получение 3-нитро-1H-индола (118)



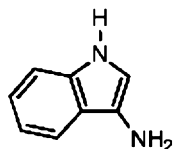
При перемешивании к раствору NBS (21,34 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (43 мл) добавляли  $\text{AgNO}_3$  (21,34 ммоль) в виде твердого вещества в атмосфере азота. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 мин и добавляли индол (21,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч и затем разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой один раз экстрагировали и объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 3%) и получали искомое соединение 118 в виде коричневого твердого вещества с 24% выходом. MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=163$  ( $\text{MH}^+$ ).

Получение 1-метил-3-нитроиндола (119)



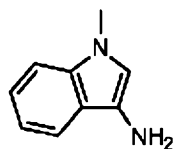
К раствору промежуточного продукта 118 (2,46 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли гидрид натрия 60% в минеральном масле (3,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Затем добавляли метилйодид (9,86 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой один раз экстрагировали и объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 2%) и получали искомое соединение 119 в виде бежевого твердого вещества с количественным выходом. MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=111$  ( $\text{MH}^+$ ).

Получение 1H-индол-3-амина (120)



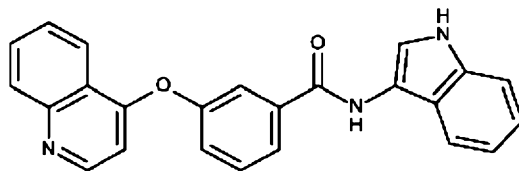
К раствору промежуточного продукта 118 (1,31 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли Pd/C 10% (25 мг). Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали этанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и твердое вещество сушили в вакууме и получали искомый промежуточный продукт 120 в виде темного твердого вещества с количественным выходом. MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=133$  ( $\text{MH}^+$ ).

Получение 1-метилиндол-3-амина (121)



Предыдущую методику использовали с промежуточным продуктом 120 (2,48 ммоль) и Pd/C 10% (50 мг) и получали промежуточный продукт 121 в виде красной смолы с 75% выходом. MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=147$  ( $\text{MH}^+$ ).

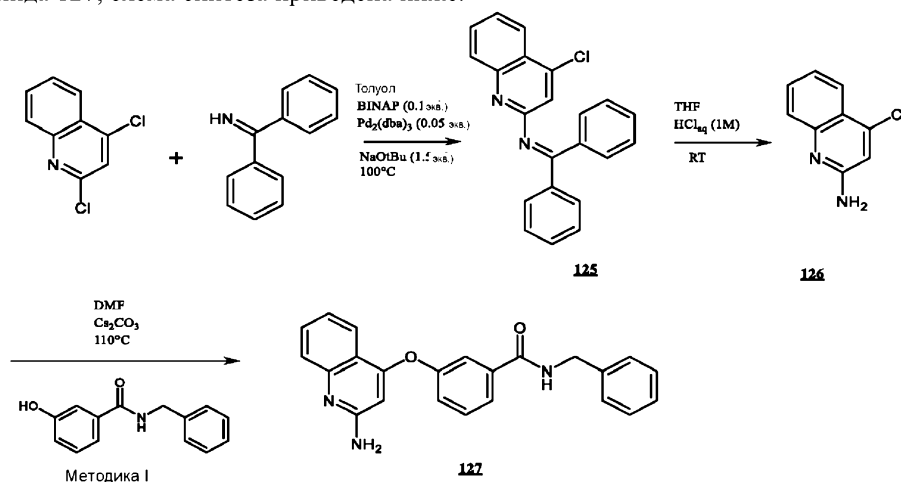
Получение N-(1H-индол-3-ил)-3-(4-хинолилокси)бензамида (122)



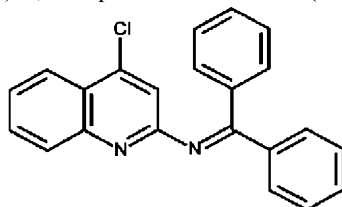
К раствору промежуточного продукта 2a (0,188 ммоль) и промежуточного продукта 120 (0,282 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли в виде твердого вещества DMAP (0,415 ммоль), затем EDC.HCl (0,376 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенное вещество разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Водный слой экстрагировали и объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 9%) и хроматографии с обращенной фазой ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : от 0 до 100%) и получали искомое соединение 122 в виде бежевого твердого вещества с 13% выходом (9 мг).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (част./млн): 10,92 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,74 (d,  $J=5,19$  Hz, 1H), 8,35 (dd,  $J=8,16$  Hz и  $J=0,86$  Hz, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,95-7,94 (m, 1H), 7,88-7,77 (m, 3H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 1H), 6,73 (d,  $J=5,09$  Hz, 1H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=380,10$  ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 6. Методика получения 3-[(2-амино-4-хинолил)окси]-N-бензилбензамида 127.

Следующие методики иллюстрируют получение аналога 3-[(2-амино-4-хинолил)окси]-N-бензилбензамида 127, схема синтеза приведена ниже.

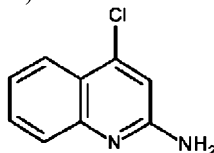


Получение N-(4-хлор-2-хинолил)-1,1-дифенилметанимина (125)



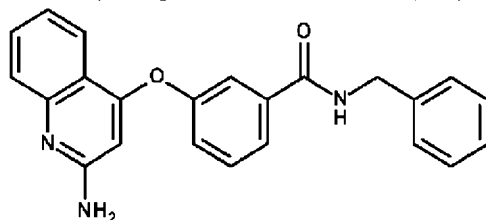
К раствору 2,4-дихлорхинолина (1,51 ммоль) в сухом толуоле (15 мл) добавляли NaOtBu (2,27 ммоль), BINAP (0,15 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,076 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. В заключение добавляли дифенилметанамин (1,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество подвергали распределению между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали и получали искомый промежуточный продукт 125 в виде коричневого твердого вещества и использовали без очистки на следующей стадии.

Получение 4-хлорхинолин-2-амина (126)



К раствору промежуточного продукта 125 (1,514 ммоль) в THF (5 мл) добавляли водный раствор HCl (1н.) (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, рассолом и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH: от 0 до 3%) и с помощью хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомый промежуточный продукт 126 в виде белого твердого вещества с 57% выходом (за 2 стадии). MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=179,1 (MH<sup>+</sup>).

Получение 3-[(2-амино-4-хинолил)окси]-N-бензилбензамида (127)

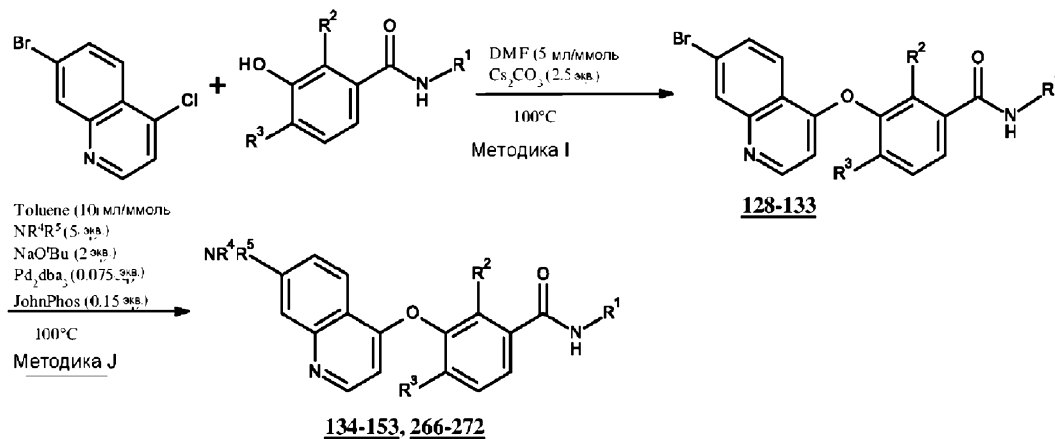


Соединение 127 синтезировали из промежуточного продукта 83а (0,308 ммоль) и промежуточного продукта 126 (0,280 ммоль) в виде желтого твердого вещества с 19% выходом (20 мг) по общей методике I. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 8,00 (d, J=8,22 Hz, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 4H), 7,24-7,20 (m, 3H), 6,46-6,43 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,55 (s, 2H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=370,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 7. Методика получения аналогов 7-аминохинолина 134-153 и 266-272.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 7-аминохинолина 134-153 и 266-272, схема синтеза приведена ниже.

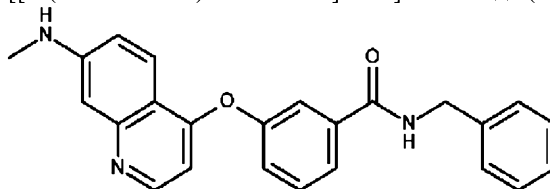
Синтез начинается с сочетания 7-бром-4-хлорхинолина с промежуточными продуктами 83а, 83е, 77g, 77d, 81е, или 81b по методике I, описанной в примере 2. В методике J проводили получение аналогов 134-153 и 266-272 путем аминирования в положении брома. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика J. Подходящий промежуточный продукт (1 экв.), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0,05-0,075 экв.), JohnPhos (0,10-0,15 экв.) и трет-бутоксид натрия (2 экв.) помещали в высушенную в сушильном шкафу пробирку с винтовой крышкой. Затем пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды). Добавляли толуол (10 мл/ммоль) и подходящий амин (5 экв.). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение ночи. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 134 является примером, иллюстрирующим методику J.

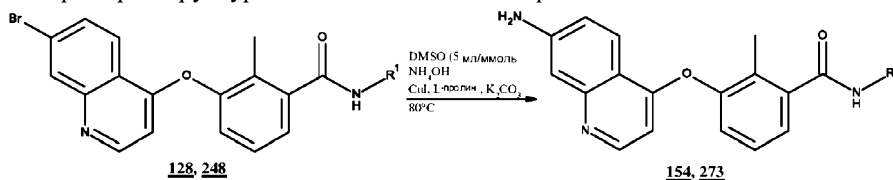
Получение N-бензил-3-[[7-(метиламино)-4-хинолил]окси]бензамида (134)



Соединение 134 синтезировали из промежуточного продукта 128 (0,20 ммоль) и метиламина (2M в THF, 1,00 ммоль) в виде желтого порошкообразного вещества с 50% выходом (35 мг) по общей методике J. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,12 (t, J=5,65 Hz, 1H), 8,46 (d, J=5,21 Hz, 1H), 7,95 (d, J=9,04 Hz, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,73 (t, J=1,88 Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,91 Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,04 (dd, J=9,08 и 2,23 Hz, 1H), 6,78 (d, J=2,24 Hz, 1H), 6,46 (q, J=4,83 Hz, 1H), 6,30 (d, J=5,26 Hz, 1H), 4,47 (d, J=5,91 Hz, 2H), 2,81 (d, J=5,18 Hz, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=429,2 (MH<sup>+</sup>).

Пример 8. Методика получения аналогов 7-аминохинолина 154 и 273.

Следующая методика иллюстрирует получение аналогов 7-аминохинолина 154 и 273, схема синтеза приведена ниже. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.

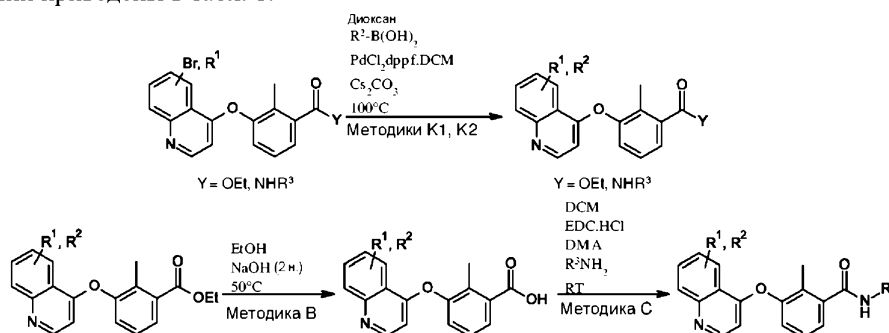


Следующее соединение 154 является примером, иллюстрирующим эту методику: Промежуточный продукт 128 (1 экв.), CuI (0,2 экв.), L-пролин (0,40 экв.) и карбонат калия (3 экв.) помещали в высушенную в сушильном шкафу пробирку с винтовой крышкой. Затем пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды). Добавляли DMSO (10 мл/ммоль) и гидроксид аммония (0,6 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 80°C в течение 40 ч. Затем смесь подвергали распределению между DCM и насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой дважды экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, филь-

тровали и концентрировали. Затем неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой на Biotage (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение 154 в виде желтого порошкообразного вещества с 11% выходом (8 мг). MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=370,1 (MH<sup>+</sup>).

Пример 9. Методика получения аналогов алкил- и арилхинолина 155 и 344-387.

Следующая методика иллюстрирует получение аналогов алкил- и арилхинолина 155 и 344-387 по реакциям перекрестного сочетания Судзуки-Мияура по методике К1 (соединения 155, 344-372) или методике К2 (соединения 373-387), схема синтеза приведена ниже. В случае, если реакции проводили со сложноэфирными производными, требовались омыление по общей методике В и пептидное сочетание по общей методике С, описанной в примере 1 и получали конечные соединения. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.

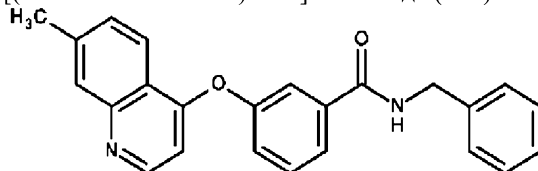


#### Методика К1.

Подходящий промежуточный продукт (1 экв.), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).DCM (0,10 экв.), алкил- или арилбороновую кислоту или пинаколиновый эфир (1,2 экв.) и карбонат цезия (2,4 экв.) помещали в высушенную в сушильном шкафу пробирку с винтовой крышкой. Затем пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды). Добавляли диоксан (10 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C до завершения реакции (1 ч-в течение ночи). Затем смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 155 является примером, иллюстрирующим методику К1.

Получение N-бензил-3-[(7-метил-4-хинолил)окси]бензамида (155)



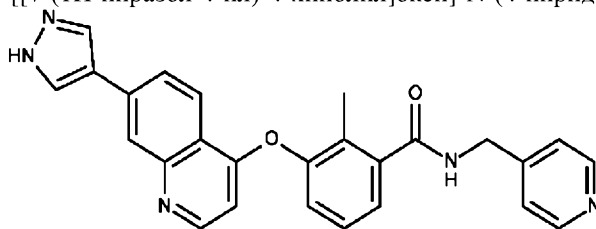
Соединение 155 синтезировали из промежуточного продукта 128 (0,20 ммоль) и метилбороновой кислоты (0,24 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 77% выходом (56 мг) по общей методике К1. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,13 (t, J=5,92 Hz, 1H), 8,67 (d, J=5,15 Hz, 1H), 8,20 (d, J=8,44 Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,78-7,77 (m, 1H), 7,63 (t, J=7,98 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,32-7,30 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,61 (d, J=5,20 Hz, 1H), 4,47 (d, J=5,93 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=369,2 (MH<sup>+</sup>).

Методика К2. Подходящий промежуточный продукт (1 экв.), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).

DCM (0,10 экв.) и арилбороновую кислоту или пинаколиновый эфир (1,2 экв.) помещали в высушенную в сушильном шкафу пробирку с винтовой крышкой. Затем пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды). Добавляли диоксан (10 мл/ммоль) и карбонат цезия (1M водный раствор, 3 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C до завершения реакции (1 ч-в течение ночи). Затем смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 373 является примером, иллюстрирующим методику К2.

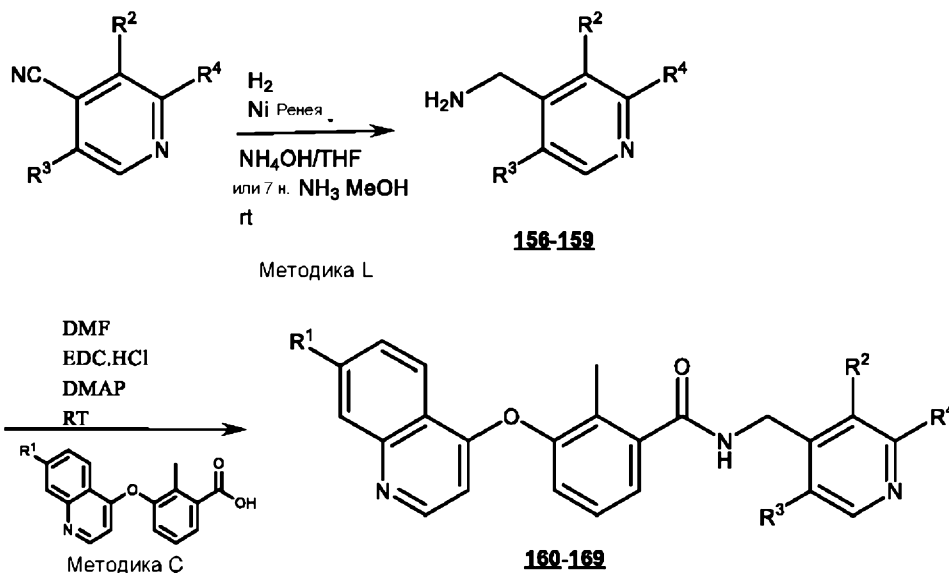
Получение 2-метил-3-[[7-(1H-пиразол-4-ил)-4-хинолил]окси]-N-(4-пиридилметил)бензамида (373)



Соединение 373 синтезировали из промежуточного продукта 132 (0,09 ммоль) и 1H-пиразол-4-бороновой кислоты пинаколиновый эфир (0,13 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 28% выходом (10 мг) по общей методике K2.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (част./млн): 13,0 (bs, 1H), 9,07 (t,  $J=5,93$  Hz, 1H), 8,66 (d,  $J=5,14$  Hz, 1H), 8,54-8,53 (m, 2H), 8,35-8,27 (m, 4H), 7,98 (dd,  $J=8,68$  и  $1,64$  Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 3H), 6,37 (d,  $J=4,97$  Hz, 1H), 4,50 (d,  $J=5,97$  Hz, 2H), 2,17 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=436,30$  ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 10. Методика получения аналогов 160-169.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 160-169. Схема синтеза приведена ниже. Получение подходящих аминов проводят путем восстановительного гидрирования соответствующих имеющихся в продаже нитрилов (методика L). Заключительное пептидное сочетание по общей методике C, описанной в примере 1, дает аналоги 160-169. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.

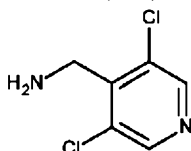


Следующее соединение 160 является примером, иллюстрирующим эти методики.

Методика L. Подходящее нитрильное производное (1 экв.) растворяли в 7н. метанольном растворе аммиака (5 мл/ммоль) или в смеси THF/ $\text{NH}_4\text{OH}$  (1/1, 5 мл/ммоль) в атмосфере азота. Добавляли Ni/Ренея (50% в воде, 500 мг/ммоль) и реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре до завершения реакции. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и твердое вещество сушили в вакууме и получали искомый амин, который использовали без дополнительной очистки.

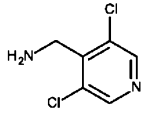
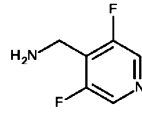
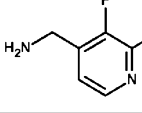
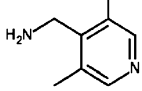
Следующее соединение 156 является примером, иллюстрирующим методику L.

Получение (3,5-дихлор-4-пиридил)метанамина (156)

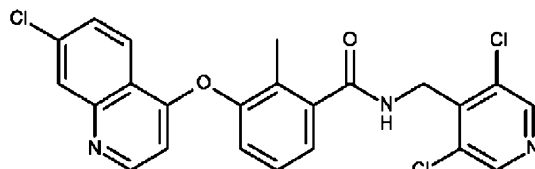


Амин 156 синтезировали из 3,5-дихлоризоникотинитрила (2,00 ммоль) в виде темно-зеленого твердого вещества с количественным выходом по общей методике L. MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=177,20$  ( $\text{MH}^+$ ).

Приведенная ниже таблица иллюстрирует промежуточные продукты 156-159, полученные по методике L

Промежуточный продукт	Структура	Методика синтеза
Соединение 156		Методика L
Соединение 157		Методика L
Соединение 158		Методика L
Соединение 159		Методика L

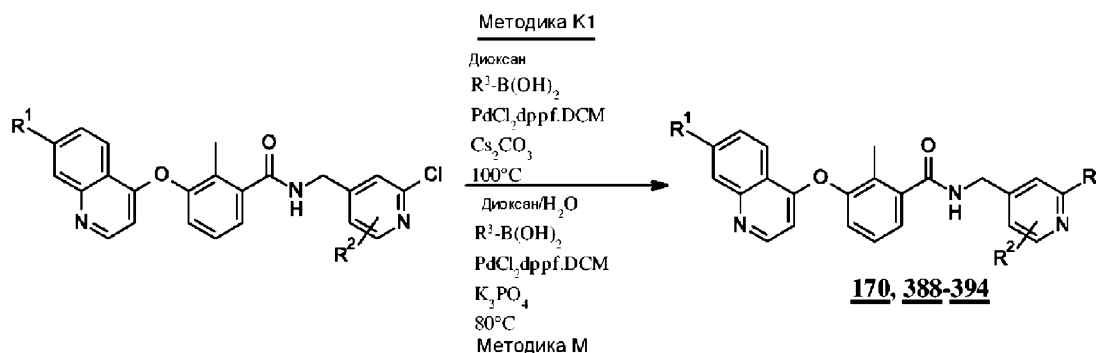
Получение 3-[(7-хлор-4-хинолил)окси]-N-[(3,5-дихлор-4-пиридил)метил]-2-метилбензамида (160)



Соединение 160 синтезировали из промежуточного продукта 2g (0,10 ммоль) и амина 156 (0,25 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 40% выходом (19 мг) по общей методике С.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 8,92 (t,  $J=4,74$  Hz, 1H), 8,78 (d,  $J=8,77$  Hz, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,47 (d,  $J=8,93$  Hz, 1H), 8,17 (d,  $J=1,99$  Hz, 1H), 7,78 (dd,  $J=2,28$  и  $9,02$  Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 6,50 (d,  $J=5,06$  Hz, 1H), 4,74 (d,  $J=4,80$  Hz, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=474,15$  ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 11. Методика получения аналогов 2-арилпиридинхинолина 170 и 388-394.

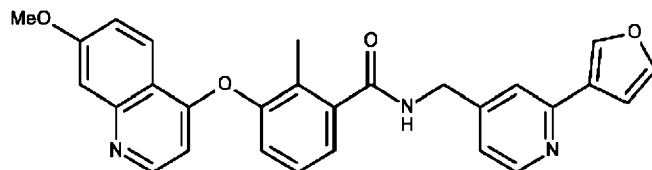
Следующая методика иллюстрирует получение аналогов 2-алкил- и арилпиридинхинолина 170 и 388-394 по реакциям перекрестного сочетания Судзуки-Мияура по методике М (соединение 170) или методике К1 (соединения 388-394), описанной в примере 9. Схема синтеза приведена ниже. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика М. Подходящий промежуточный продукт (1 экв.) растворяли в смеси диоксан/вода (4/1, 10 мл/ммоль) в высушенной с сушильным шкафу пробирке с винтовой крышкой в атмосфере азота. Затем добавляли арилбороновую кислоту (1,2 экв.) и фосфат калия (2,0 экв.) и пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды), затем добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).DCM (0,08 экв.). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 170 является примером, иллюстрирующим методику М.

Получение N-[[2-(3-фурил)-4-пиридил]метил]-3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метилбензамида (170)

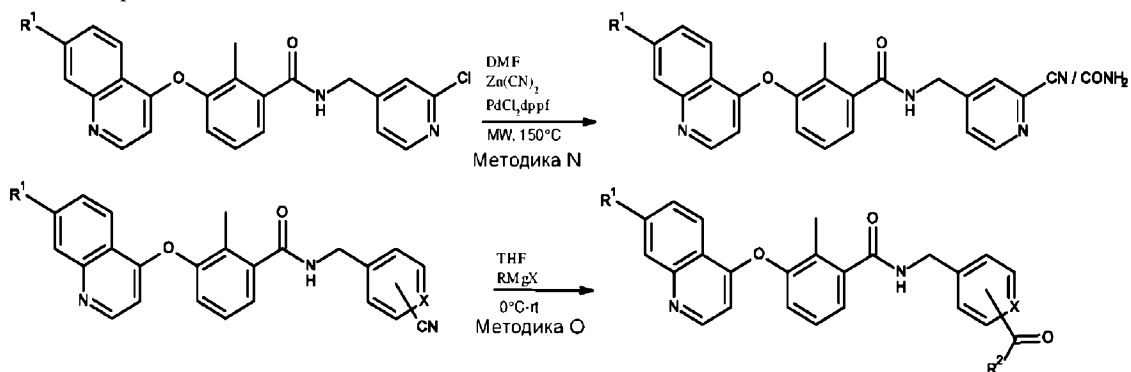


Соединение 170 синтезировали из соединения 40 (0,115 ммоль) и фуран-3-бороновой кислоты (0,138 ммоль) в виде оранжевого порошкообразного вещества с 52% выходом (28 мг) по общей методике М.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,06 (t,  $J=6,11$  Hz, 1H), 8,61 (d,  $J=5,70$  Hz, 1H), 8,52 (d,  $J=5,10$  Hz, 1H), 8,31-8,26 (m, 2H), 7,78 (t,  $J=1,66$  Hz, 1H), 7,67 (bs, 1H), 7,47-7,42 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,02-7,01 (m, 1H), 6,32 (d,  $J=5,20$  Hz, 1H), 4,52 (d,  $J=5,94$  Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{E}1^+$ ):  $m/z=466,25$  ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 12. Методика получения аналогов 2-цианопиридина и 2-кетонхинолина 171-179 и 317.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 2-цианопиридина и 2-кетонхинолина 171-179 и 317. Схема синтеза приведена ниже.

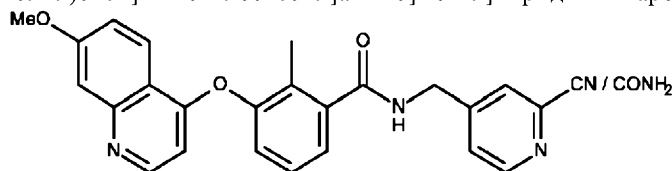
Синтез начинается с получения аналогов 2-цианопиридинхинолина 171-175 и 317 из подходящих производных хлорхинолина, описанных в примере 1, по методике N. В методике O проведен синтез аналогов 2-кетонпиридина 176-179 путем добавления алкилмагнигалогенида. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика N. Подходящее соединение (1 экв.) и цианид цинка (1,2 экв.) растворяли в DMF (10 мл/ммоль) в высушенной с сушильным шкафу пробирке с винтовой крышкой в атмосфере азота. Пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды), затем добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали и нагревали микроволновым излучением при 150°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Водный слой трижды экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои промывали холодной водой и рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : от 0 до 100%) и получали искомый нитрил и побочный карбоксамида.

Следующее соединения 171-172 являются примерами, иллюстрирующими методику N.

Получение 3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метил-N-[(2-циано-4-пиридил)метил]бензамида (171) и 4-[[[3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метилбензоил]амино]метил]пиридин-2-карбоксамида (172)



Нитрил 171 синтезировали из соединения 40 (0,37 ммоль) в виде бежевого порошкообразного вещества с 55% выходом (86 мг) вместе с побочным карбоксамидом 172 (11 мг) по общей методике N.

Соединение 171:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,12 (t,  $J=5,82$  Hz, 1H), 8,73 (d,  $J=5,13$  Hz, 1H), 8,62 (d,  $J=5,14$  Hz, 1H), 8,27 (d,  $J=9,14$  Hz, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,71-7,70 (m, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,31 (d,  $J=5,10$  Hz, 1H), 4,57 (d,  $J=5,83$  Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{E}1^+$ ):  $m/z=425,35$  ( $\text{MH}^+$ ).

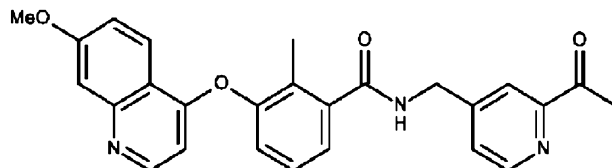
Соединение 172:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,15 (t,  $J=5,94$  Hz, 1H), 8,62-8,59 (m, 2H), 8,27 (d,  $J=9,08$  Hz, 1H), 8,12 (bs, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,64 (bs, 1H), 7,55 (dd,  $J=1,79$  и 5,10 Hz, 1H), 7,48-

7,42 (m, 3H), 7,35-7,31 (m, 2H), 6,32 (d, J=5,21 Hz, 1H), 4,57 (d, J=6,10 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=443,35 (MH<sup>+</sup>).

Методика О. Подходящий нитрил (1 экв.) растворяли в THF (10 мл/ммоль) в атмосфере азота. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли подходящий алкилмагнии галогенид (5 экв.). Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры (для алкилмагниибромида) или 60°C (для алкилхлорида магния) и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Водный слой один раз экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Затем неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 176 является примером, иллюстрирующим методику О.

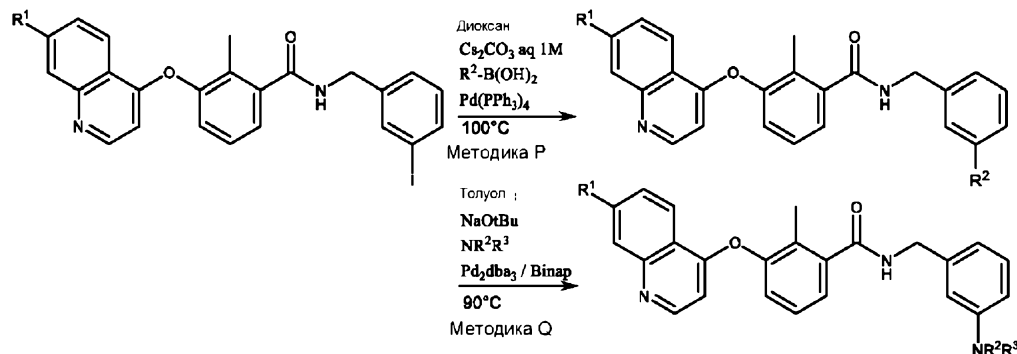
Получение N-[(2-ацетил-4-пиридил)метил]-3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метилбензамида (176)



Соединение 176 синтезировали из соединения 171 (0,15 ммоль) и метилмагниибромида (3 н. в эфире, 0,76 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 27% выходом (18 мг) по общей методике О. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,15 (t, J=6,19 Hz, 1H), 8,69 (d, J=5,05 Hz, 1H), 8,62 (d, J=5,30 Hz, 1H), 8,27 (d, J=9,16 Hz, 1H), 7,96-7,95 (m, 1H), 7,63 (dd, J=1,80 и 5,05 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,32 (d, J=5,02 Hz, 1H), 4,57 (d, J=6,09 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=442,35 (MH<sup>+</sup>).

Пример 13. Методика получения аналогов 3-арил- и 3-аминоарилхинолина.

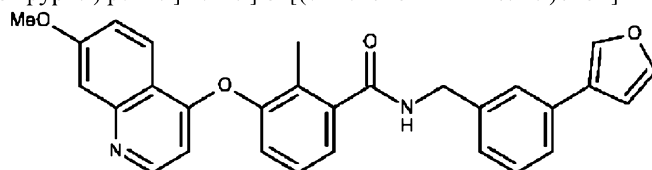
Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 3-арил- и 3-аминоарилхинолина. Схема синтеза приведена ниже. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика Р. Содержащее йод соединение 43 (1 экв.), арилбороновую кислоту (1,2 экв.), карбонат цезия (1M водный раствор, 2 экв.) растворяли в диоксане (10 мл/ммоль) в высушенной с сушильным шкафу пробирке с винтовой крышкой в атмосфере азота. Пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды), затем добавляли тетракастрифенилфосфинпалладий (0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 180 является примером, иллюстрирующим методику Р.

Получение N-[[3-(3-фурил)фенил]метил]-3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метилбензамида (180)

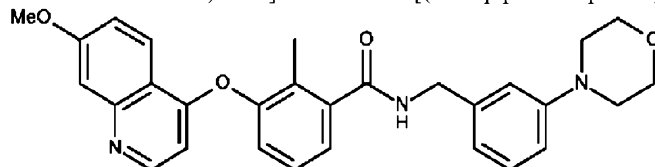


Соединение 180 синтезировали из соединения 43 (0,08 ммоль) и фуран-3-бороновой кислоты (0,096 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 68% выходом (25 мг) по общей методике Р. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,03 (t, J=6,16 Hz, 1H), 8,66 (d, J=5,15 Hz, 1H), 8,33 (d, J=9,17 Hz, 1H), 8,21 (bs, 1H), 7,80 (t, J=1,54, 1H), 7,64 (bs, 1H), 7,58-7,31 (m, 8H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,37 (d, J=5,23 Hz, 1H), 4,56 (d, J=5,58 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=465,25 (MH<sup>+</sup>).

Методика Q: Содержащее йод соединение 43 (1 экв.), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0,1 экв.), Вiпар (0,20 экв.) и трет-бутоксид натрия (5 экв.) помещали в высушенную в сушильном шкафу пробирку с винтовой крышкой. Затем пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды). Добавляли толуол (10 мл/ммоль) и подходящий амин (10 экв.). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90°C в течение ночи. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 181 является примером, иллюстрирующим методику Q.

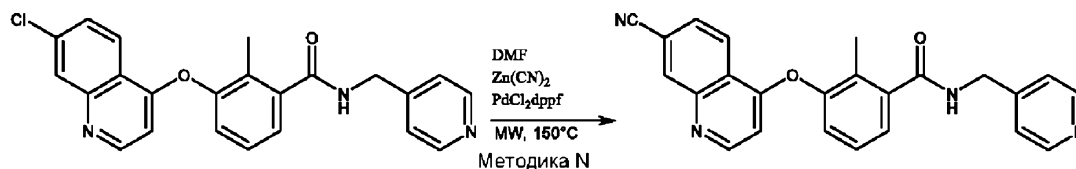
Получение 3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метил-N-[(3-морфолинофенил)метил]бензамида (181)



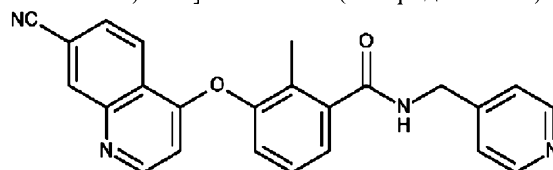
Соединение 181 синтезировали из соединения 43 (0,10 ммоль) и морфолина (1,00 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 69% выходом (33 мг) по общей методике Q. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 8,95 (t, J=5,88 Hz, 1H), 8,66 (d, J=5,14 Hz, 1H), 8,32 (d, J=9,31 Hz, 1H), 7,49-7,34 (m, 5H), 7,26 (t, J=7,85 Hz, 1H), 6,98 (bs, 1H), 6,91-6,85 (m, 2H), 6,37 (d, J=5,28 Hz, 1H), 4,48 (d, J=6,08 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,80-3,78 (m, 4H), 3,16-3,14 (m, 4H), 2,19 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z= 484,35 (MH<sup>+</sup>).

Пример 14. Методика получения аналога 7-цианохинолина 182.

Следующая методика иллюстрирует получение аналога 182. Схема синтеза приведена ниже.



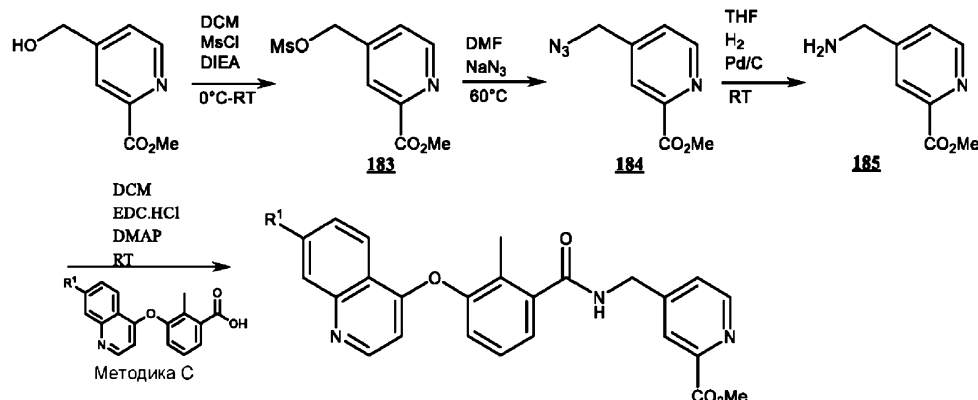
Получение 3-[(7-циано-4-хинолил)окси]-2-метил-N-(4-пиридилметил)бензамида (182)



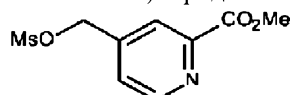
Соединение 182 синтезировали из соединения 108 (0,18 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 66% выходом (46 мг) по общей методике N, описанной в примере 12. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,07 (t, J=6,11 Hz, 1H), 8,85 (d, J=5,17 Hz, 1H), 8,43 (d, J=1,12 Hz, 1H), 8,57 (bs, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 8,00 (dd, J=1,58 и 8,56 Hz, 1H), 7,49-7,34 (m, 5H), 6,61 (d, J=5,26 Hz, 1H), 4,50 (d, J=5,88 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=395,40 (MH<sup>+</sup>).

Пример 15. Методика получения аналога 186.

Следующие методики иллюстрируют получение аналога 186. Схема синтеза приведена ниже.



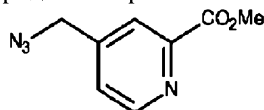
Получение этил-4-(метилсульфонилметил)пиридин-2-карбоксилата (183)



При перемешивании к раствору метил-4-(гидроксиметил)пиридин-2-карбоксилата (2,99 ммоль) в DCM (15 мл) по каплям добавляли DIEA (8,97 ммоль) и метансульфонилхлорид (3,58 ммоль) в атмосфере-

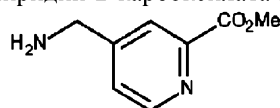
ре азота при 0°C. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивали в течение 45 мин. Затем смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой и рассолом. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение 183, которое использовали без очистки.

Получение метил-4-(азидометил)пиридин-2-карбоксилата (184)



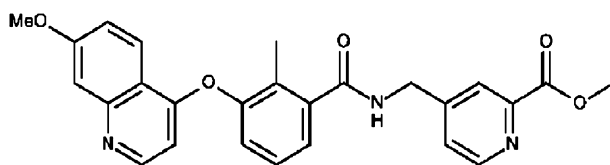
К раствору промежуточного продукта 183 (2,99 ммоль) в DMF (9 мл) добавляли азид натрия (3,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч и затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 5%) и получали искомое соединение 184 в виде желто-коричневого масла с 87% выходом. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=193,20 (MH<sup>+</sup>).

Получение метил-4-(аминометил)пиридин-2-карбоксилата (185)



К раствору промежуточного продукта 184 (2,60 ммоль) в THF (15 мл) добавляли Pd/C 10% (100 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 4 ч. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали с помощью THF. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомый промежуточный продукт 185 в виде желтого масла с количественным выходом. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=167,25 (MH<sup>+</sup>).

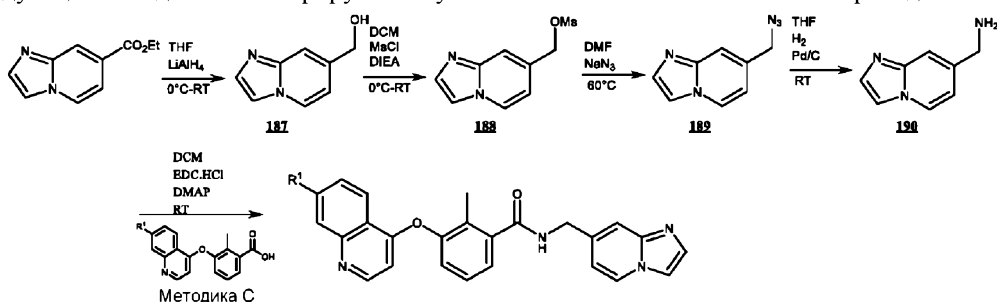
Получение метил-4-[[[3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метилбензоил]амино]метил]пиридин-2-карбоксилата (186)



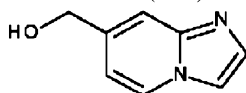
Соединение 186 синтезировали из промежуточного продукта 2f (1,61 ммоль) и амина 185 (1,78 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 82% выходом (604 мг) по общей методике С. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,14 (t, J=6,05 Hz, 1H), 8,69-8,60 (m, 2H), 8,27 (d, J=9,35 Hz, 1H), 8,06 (bs, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,47-7,31 (m, 5H), 6,31 (d, J=5,34 Hz, 1H), 4,59-4,57 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=458,25 (MH<sup>+</sup>).

Пример 16. Методика получения аналога 191.

Следующие методики иллюстрируют получение аналога 191. Схема синтеза приведена ниже.

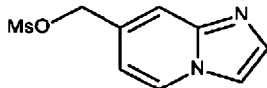


Получение имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметанола (187)



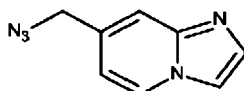
При перемешивании к раствору этил имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилата (2,00 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли алюмогидрид лития (1М в THF, 3 мл) в атмосфере азота при 0°C. Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и реакцию останавливали водным раствором гидроксида натрия (3%) и перемешивали в течение 10 мин. Полученную смесь фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 20%) и получали искомое соединение 187 в виде белого порошкообразного вещества с 68% выходом. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=149,25 (MH<sup>+</sup>).

Получение имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметилметансульфоната (188)



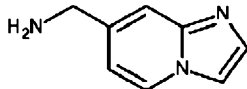
При перемешивании к раствору промежуточного продукта 187 (1,36 ммоль) в DCM (8 мл) по каплям добавляли DIEA (4,08 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,63 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой и рассолом. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение 188, которое использовали без очистки.

Получение 7-(азидометил)имидазо[1,2-а]пиридина (189)



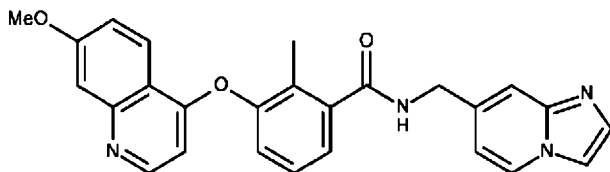
К раствору промежуточного продукта 188 (1,36 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли азид натрия (1,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи и затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 5%) и получали искомое соединение 189 в виде коричневого масла с 42% выходом. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=174,25 (MH<sup>+</sup>).

Получение имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметанамина (190)



К раствору промежуточного продукта 189 (0,58 ммоль) в этилацетате (6 мл) добавляли Pd/C 10% (30 мг) в атмосфере азота. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 48 ч. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали с помощью THF. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомый промежуточный продукт 190 в виде желтого масла с 87% выходом. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=148,25 (MH<sup>+</sup>).

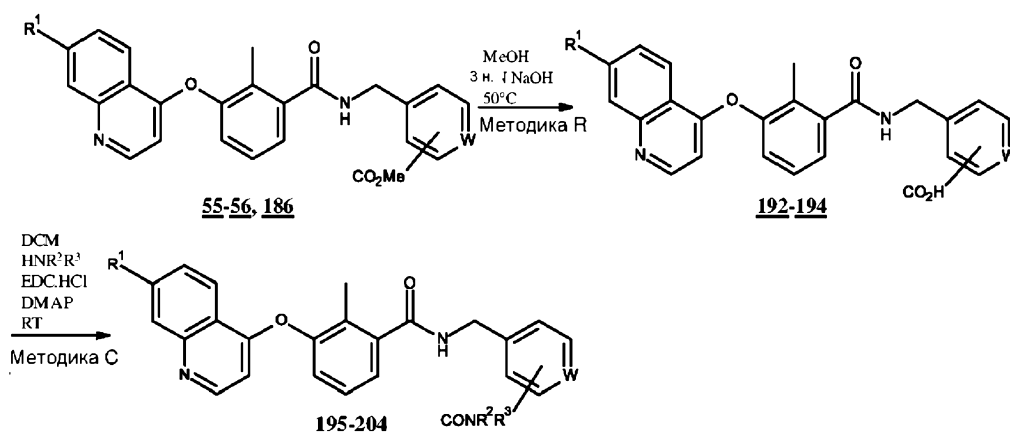
Получение N-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметил)-3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метилбензамида (191)



Соединение 191 синтезировали из промежуточного продукта 2f (1,61 ммоль) и амина 190 (1,78 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 52% выходом (23 мг) по общей методике С. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,03 (t, J=5,82 Hz, 1H), 8,61 (d, J=5,23 Hz, 1H), 8,51 (d, J=7,00 Hz, 1H), 8,27 (d, J=9,26 Hz, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 4H), 7,35-7,30 (m, 2H), 6,89 (dd, J=1,49 и 6,81 Hz, 1H), 6,31 (d, J=5,06 Hz, 1H), 4,51 (d, J=5,99 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=439,30 (MH<sup>+</sup>).

Пример 17. Методика получения аналогов 2-амидопиридина и 4-амидоарилхинолина 195-204.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 2-амидопиридина и 4-амидоарилхинолина 195-204. Схема синтеза приведена ниже. Синтез начинают с омыления подходящих аналогов метилового эфира (методика R, соединения 192-194). Проводили получение производных амидопиридина или арила 195-204 по реакции пептидного сочетания по общей методике С, описанной в примере 1. Примеры структур конечных соединений приведены ниже в табл. 1.

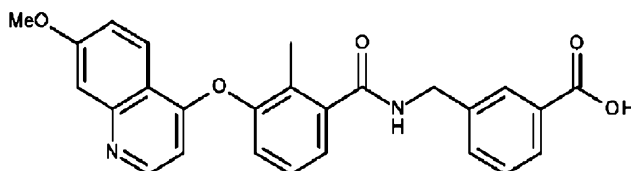


Следующее соединение 195 является примером, иллюстрирующим эти методики.

Методика R: К раствору подходящего сложного эфира (1 экв.) в метаноле (5 мл/ммоль) добавляли гидроксид натрия (2н., 5 мл/ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 50°C в течение 6 ч. MeOH удаляли при пониженном давлении. Затем смесь подкисляли водным раствором HCl 1н. до pH 2-3 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

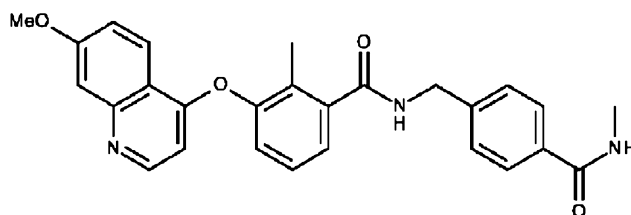
Следующее соединение 192 является примером, иллюстрирующим методику R.

Получение 3-[[3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метилбензоил]амино]метил] бензойной кислоты (192)



Соединение 192 синтезировали из соединения 55 (0,10 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 64% выходом (28 мг) по общей методике R. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,04 (t, J=6,53 Hz, 1H), 8,61 (d, J=5,12 Hz, 1H), 8,27 (d, J=9,21 Hz, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 7,50-7,30 (m, 6H), 6,31 (d, J=5,29 Hz, 1H), 4,52 (d, J=6,12 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=443,25 (MH<sup>+</sup>).

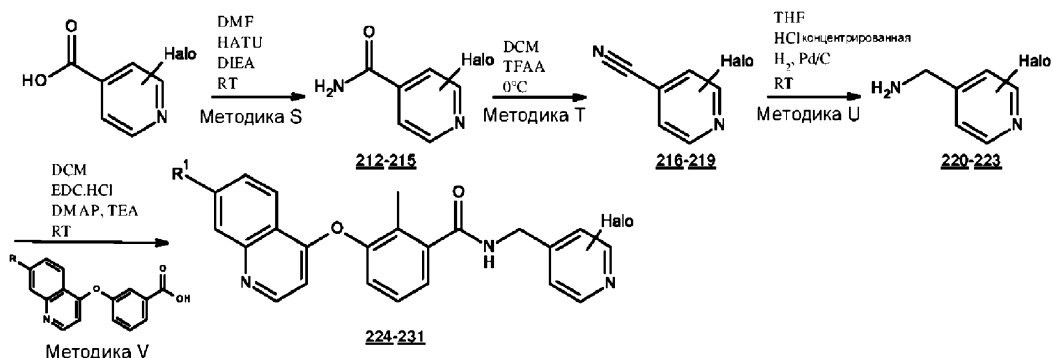
Получение 3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метил-N-[[4-(метилкарбамоил)фенил]метил]бензамида (195)



Соединение 195 синтезировали из соединения 193 (0,10 ммоль) и метиламина (2M в THF, 0,11 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 44% выходом (20 мг) по общей методике C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,00 (t, J=6,52 Hz, 1H), 8,60 (d, J=5,14 Hz, 1H), 8,41-8,38 (m, 1H), 8,26 (d, J=9,16 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,35 Hz, 2H), 7,45-7,38 (m, 5H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,31 (d, J=5,22 Hz, 1H), 4,51 (d, J=6,02 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,78 (d, J=4,58 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=456,40 (MH<sup>+</sup>).

Пример 18. Методика получения аналогов полизамещенного галоген-4-пиридинхинолина 224-231.

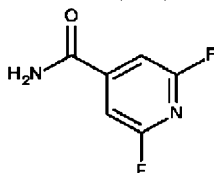
Следующие методики иллюстрируют получение аналогов полизамещенного галоген-4-пиридинхинолина 224-231. Схема синтеза приведена ниже. Синтез начинается с превращения замещенной галогенпиридин-4-карбоновой кислоты в соответствующие производные карбоксиамида (методика S). Полученные замещенные аналоги галогенпиридин-4-карбоксиамида дегидратировали в присутствии трифторуксусного ангидрида и получали нитрилы (методика T). Восстановительное гидрирование давало соответствующий замещенный галоген-4-пиридилметанамин (методика U). Проводили конечную реакцию пептидного сочетания (методика V) с производными хинолина. Примеры структур конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика S. К раствору подходящего пиридин-4-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (1,5 мл/ммоль) добавляли диизопропилэтиламин (3 экв.), HATU (1,3 экв.) и хлорид аммония (1,3 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. DMF удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (циклогексан/EtOAc: от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 214 является примером, иллюстрирующим методику S.

Получение 2,6-дифторпиридин-4-карбоксамида (214)



Промежуточный продукт 214 синтезировали из 2,6-дифторпиридин-4-карбоновой кислоты (1,61 ммоль) и хлорида аммония (2,09 ммоль) в виде желтого твердого вещества с количественным выходом (274 мг) по общей методике S. MS (ESI, E<sup>+</sup>): m/z=159,25 (M<sup>+</sup>).

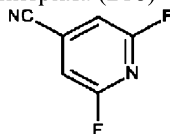
Приведенная ниже таблица иллюстрирует промежуточные продукты 212-215, полученные по методике S

Промежуточный продукт	Структура	Методика синтеза
Соединение 212		Методика S
Соединение 213		Методика S
Соединение 214		Методика S
Соединение 215		Методика S

Методика T. К раствору подходящего пиридин-4-карбоксамида (1 экв.) в DCM (5 мл/ммоль) добавляли диизопропилэтиламин (3 экв.) и TFAA (2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C до завершения реакции (30 мин-2 ч), затем разбавляли с помощью DCM и промывали рассолом. Полученный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и осторожно концентрировали (температура бани=30°C, конечное давление=550 мбар) и получали нитрил, который использовали без дополнительной очистки.

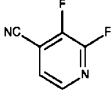
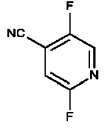
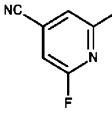
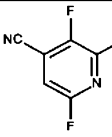
Следующее соединение 218 является примером, иллюстрирующим методику T.

Получение 2,6-дифторпиридин-4-карбонитрила (218)



Промежуточный продукт 218 синтезировали из промежуточного продукта 214 (1,73 ммоль) и TFAA (3,46 ммоль) в виде желтого масла с количественным выходом (243 мг, неочищенное вещество) по общей методике Т.

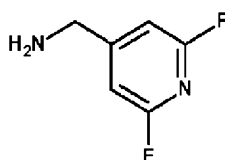
Приведенная ниже таблица иллюстрирует промежуточные продукты 216-219, полученные по методике Т

Промежуточный продукт	Структура	Методика синтеза
Соединение 216		Методика Т
Соединение 217		Методика Т
Соединение 218		Методика Т
Соединение 219		Методика Т

Методика U. К раствору подходящего пиридин-4-карбонитрила (1 экв.) в THF (5 мл/ммоль) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (37%, 0,5 мл/ммоль), затем Pd/C 10% (100 мас.%) в атмосфере азота. Реакционную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 4 ч-6 ч 30 мин. Неочищенное вещество фильтровали через слой целита и промывали с помощью THF. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомый промежуточный продукт в виде гидрохлорида.

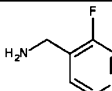
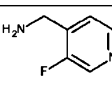
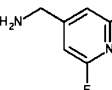
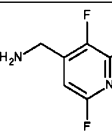
Следующее соединение 222 является примером, иллюстрирующим методику U.

Получение (2,6-дифтор-4-пиридил)метанамина (222)



Промежуточный продукт 222 синтезировали из промежуточного продукта 218 (1,73 ммоль) и Pd/C 10% (243 мг) в виде желтого смолообразного вещества (493 мг, неочищенное вещество) по общей методике U. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=145,30 (MH<sup>+</sup>).

Приведенная ниже таблица иллюстрирует промежуточные продукты 216-219, полученные по методике U

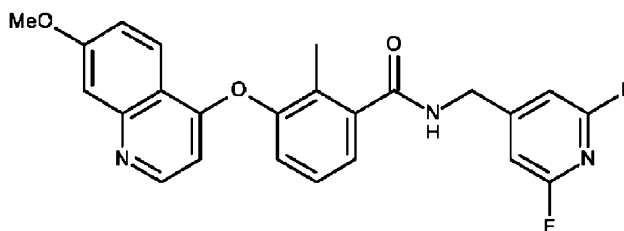
Промежуточный продукт	Структура	Методика синтеза
Соединение 220		Методика U
Соединение 221		Методика U
Соединение 222		Методика U
Соединение 223		Методика U

Методика V. К суспензии промежуточного продукта 2 (1 экв.) в DCM (10 мл/ммоль) в атмосфере азота добавляли DMAP (2,2 экв.), EDC.HCl (2 экв.), триэтиламин (5 экв.) и подходящий амин (избыток).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC-MS (колонка: Shim-pack GIS C18, 5 мкм, 100×30 мм) в линейном градиентном режиме от 30% до 100%  $\text{CH}_3\text{CN}+0,1\% \text{HCOOH}$  в  $\text{H}_2\text{O}+0,1\% \text{HCOOH}$  и получали искомое соединение.

Следующее соединение 228 является примером, иллюстрирующим методику V.

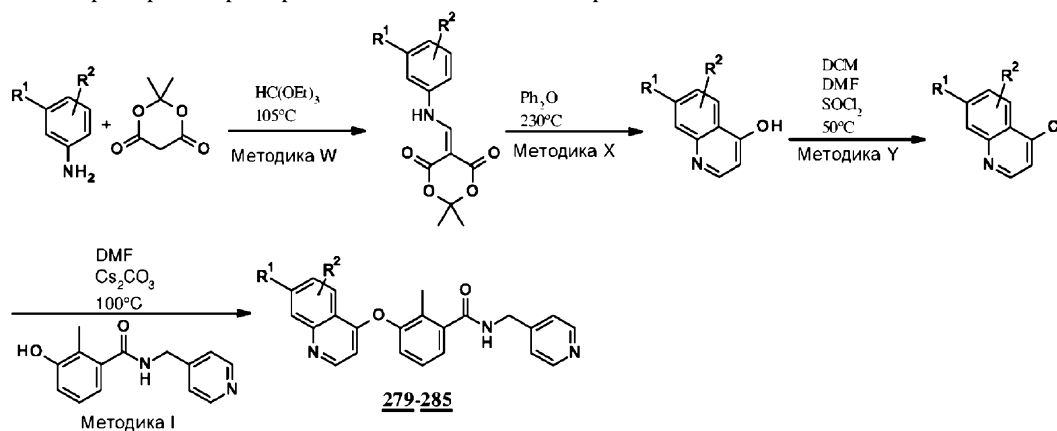
Получение N-[(2,6-дифтор-4-пиридил)метил]-3-[(7-метокси-4-хинолил)окси]-2-метилбензамида (228)



Соединение 228 синтезировали из промежуточного продукта 2f (0,15 ммоль) и неочищенного промежуточного продукта 222 (218 мг) в виде серого порошкообразного вещества с 56% выходом (36 мг) по общей методике V.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,12 (t,  $J=5,88$  Hz, 1H), 8,64 (d,  $J=5,33$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J=9,09$  Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,14 (bs, 2H), 6,34 (d,  $J=5,32$  Hz, 1H), 4,59 (d,  $J=6,01$  Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,15 (s, 3H);  $^{19}\text{F NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (част./млн): -71,22; MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=436,25$  ( $\text{MH}^+$ ).

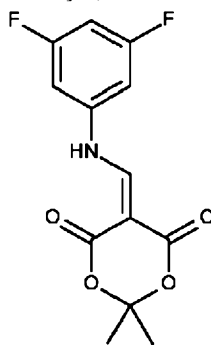
Пример 19. Методика получения аналогов полизамещенного хинолина 279-285.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 279-285. Схема синтеза приведена ниже. Синтез начинается с конденсации кислоты Мельдрума, триэтилортоформиата и замещенного анилина (методика W) с последующим термоллизом в Dowtherm (методика X). Хлорирование в присутствии тионилхлорида и каталитического количества DMF давало аналоги 4-хлорхинолина (методика Y). В заключение проводили получение производных 3-(4-хинолилокси)бензамида 279-285 по общей методике I, описанной в примере 2. Примеры конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика W. Раствор кислоты Мельдрума (1 экв.) в триэтилортоформиате (10 экв.) нагревали при 105°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Затем добавляли подходящий замещенный анилин (1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение еще 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры образовывалось твердое вещество и добавляли пентан. Твердое вещество фильтровали, промывали пентаном и сушили в вакууме и получали искомый промежуточный продукт, который использовали без дополнительной очистки.

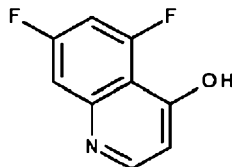
Следующее соединение 276 является примером, иллюстрирующим методику W.  
Получение 5-[(3,5-дифторанилино)метилден]-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (276)



Промежуточный продукт 276 синтезировали из 3,5-дифторанилина (7,74 ммоль) в виде белого твердого вещества с 96% выходом по общей методике W. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=284,3 (MH<sup>+</sup>).

Методика X. Раствор подходящего промежуточного продукта (1 экв.) в дифениловом эфире (2,5 мл/ммоль) нагревали при 230°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры образовывалось твердое вещество и добавляли пентан. Твердое вещество фильтровали, промывали пентаном и сушили в вакууме и получали искомый промежуточный продукт, который использовали без дополнительной очистки.

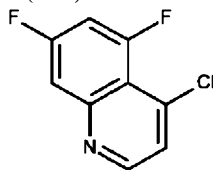
Следующее соединение 277 является примером, иллюстрирующим методику X.  
Получение 5,7-дифторхинолин-4-ола (277)



Промежуточный продукт 277 синтезировали из соединения 276 (7,45 ммоль) в виде бежевого порошкообразного вещества с 65% выходом по общей методике X. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=182,2 (MH<sup>+</sup>).

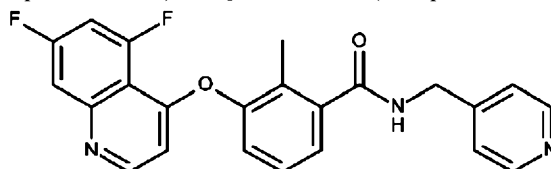
Методика Y. При перемешивании к раствору подходящего промежуточного продукта (1 экв.) в дихлорметане, добавляли тионилхлорид (10 экв.) и две капли DMF в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем медленно нейтрализовывали 7н. раствором аммиака в метаноле до pH 10. Смесь концентрировали и дважды выпаривали с толуолом. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 5%) и получали искомый промежуточный продукт.

Следующее соединение 278 является примером, иллюстрирующим методику Y.  
Получение 4-хлор-5,7-дифторхинолина (278)



Промежуточный продукт 278 синтезировали из соединения 277 (1,10 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 67% выходом по общей методике Y. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=280,3 (MH<sup>+</sup>).

Получение 3-[(5,7-дифтор-4-хинолил)окси]-2-метил-N-(4-пиридилметил)бензамида (279)

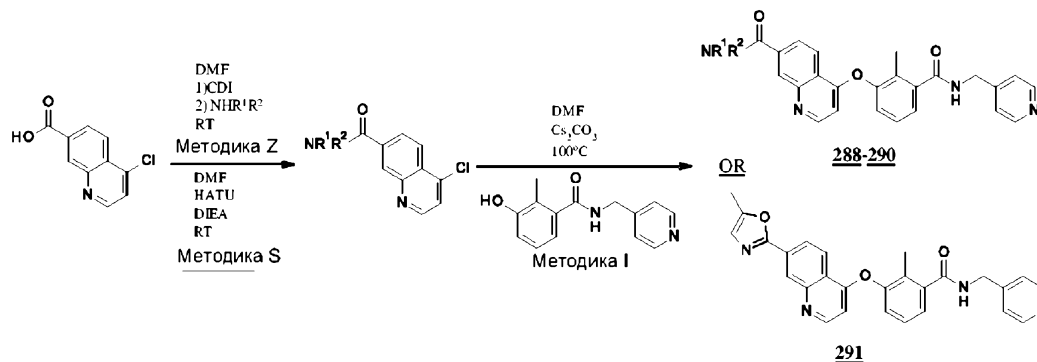


Соединение 279 синтезировали из промежуточного продукта 278 (0,15 ммоль) и промежуточного продукта 81e (0,15 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 20% выходом (12 мг) по общей методике I. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,05 (t, J=5,80 Hz, 1H), 8,73 (d, J=5,33 Hz, 1H), 8,54-8,53 (m, 2H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,36-7,34 (m, 3H), 6,51 (d, J=5,30 Hz, 1H), 4,50 (d, J=6,02 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=406,20 (MH<sup>+</sup>).

Пример 20. Методика получения аналогов 7-замещенного хинолина 288-291.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 288-291. Схема синтеза приведена ниже. Синтез начинают с реакции пептидного сочетания 4-хлорхинолин-7-карбоновой кислоты и подходящего

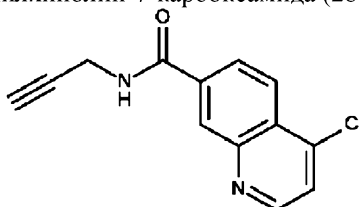
амина (методика Z). Для синтеза 4-хлорхинолин-7-карбоксамид использовали методику S, описанную в примере 18. Получение 7-замещенного 3-(4-хинолилокси)бензамид производных 288-291 проводили по общей методике I, описанной в примере 2. Примеры конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика Z. При перемешивании к раствору 4-хлорхинолин-7-карбоновой кислоты (1 экв.) в DMF (10 мл/ммоль) добавляли карбонилдиимидазол (1,2 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли подходящий амин (1,2 экв.) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и дважды выпаривали с толуолом при пониженном давлении и получали искомый промежуточный продукт, который использовали без дополнительной очистки.

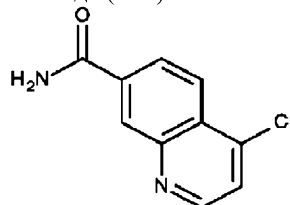
Следующие соединения 286, 287 являются примерами, иллюстрирующими методику Z.

Получение 4-хлор-N-проп-2-инилхинолин-7-карбоксамид (286)



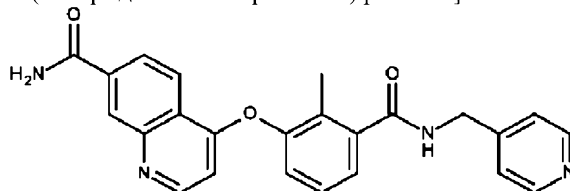
Промежуточный продукт 286 синтезировали из 4-хлорхинолин-7-карбоновой кислоты (0,15 ммоль) и пропаргиламина (0,17 ммоль) в виде бесцветного смолообразного вещества с количественным выходом по общей методике Z.

Получение 4-хлорхинолин-7-карбоксамид (287)



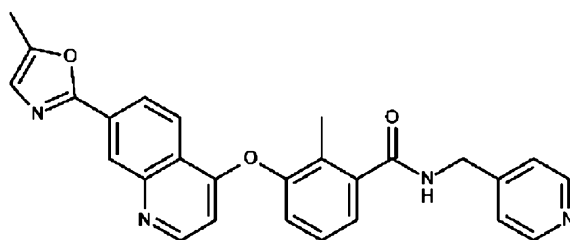
Промежуточный продукт 287 синтезировали из 4-хлорхинолин-7-карбоновой кислоты (0,50 ммоль) и хлорида аммония (0,65 ммоль) в виде бежевого твердого вещества с количественным выходом по общей методике S.

Получение 4-[2-метил-3-(4-пиридилметилкарбамоил)фенокси]хинолин-7-карбоксамид (288)



Соединение 288 синтезировали из промежуточного продукта 287 (0,50 ммоль) и промежуточного продукта 81e (0,50 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 25% выходом (50 мг) по общей методике I.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,06 (t,  $J=6,11$  Hz, 1H), 8,77 (d,  $J=5,10$  Hz, 1H), 8,60-8,59 (m, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 8,44 (d,  $J=8,74$  Hz, 1H), 8,33 (bs, 1H), 8,13 (dd,  $J=8,74$  и 1,64 Hz, 1H), 7,63 (bs, 1H), 7,47-7,46 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 3H), 6,52 (d,  $J=5,22$  Hz, 1H), 4,50 (d,  $J=6,10$  Hz, 2H), 2,16 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{E}^+$ ):  $m/z=413,15$  ( $\text{MH}^+$ ).

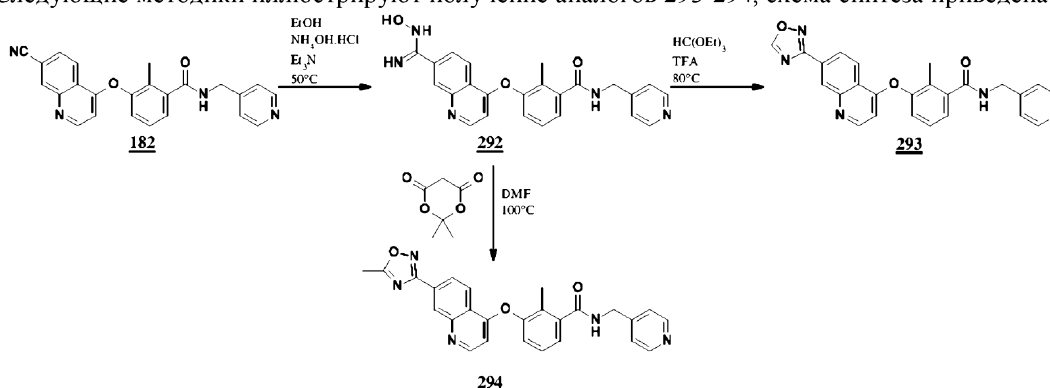
Получение 2-метил-3-[[7-(5-метилоксазол-2-ил)-4-хинолил]окси]-N-(4-пиридилметил)бензамида (291)



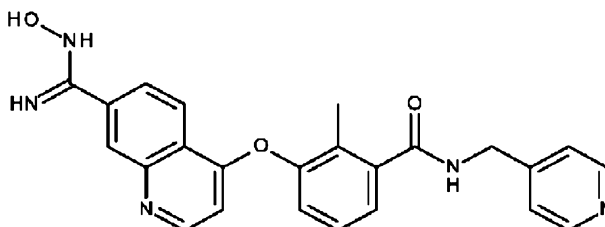
Соединение 291 синтезировали из промежуточного продукта 286 (0,15 ммоль) и промежуточного продукта 81e (0,15 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 14% выходом (9 мг) по общей методике I.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,07 (t,  $J=6,05$  Hz, 1H), 8,77 (d,  $J=5,15$  Hz, 1H), 8,55-8,51 (m, 4H), 8,23 (dd,  $J=8,75$  и 1,44 Hz, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 3H), 7,14 (d,  $J=1,25$  Hz, 1H), 6,50 (d,  $J=5,17$  Hz, 1H), 4,50 (d,  $J=5,96$  Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=451,15$  ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 21. Методика получения аналогов 7-гетероарилхинолина 293-294.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 293-294, схема синтеза приведена ниже.

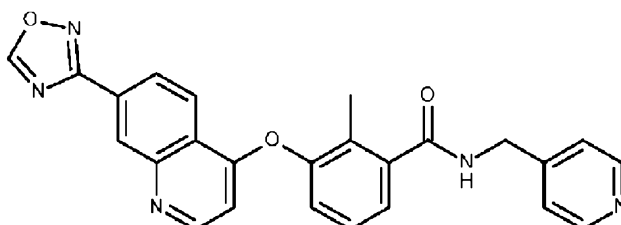


Получение 3-[[7-(N-гидроксикарбамимидаил)-4-хинолил]окси]-2-метил-N-(4-пиридилметил)бензамида (292)



При перемешивании к раствору соединения 182 (0,38 ммоль) в этаноле (4 мл) добавляли гидроксиламингидрохлорид (1,14 ммоль) и триэтиламин (1,14 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч 30 мин, затем концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме и получали искомый промежуточный продукт 292 в виде белого порошкообразного вещества с количественным выходом и использовали без дополнительной очистки. MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=428,15$  ( $\text{MH}^+$ ).

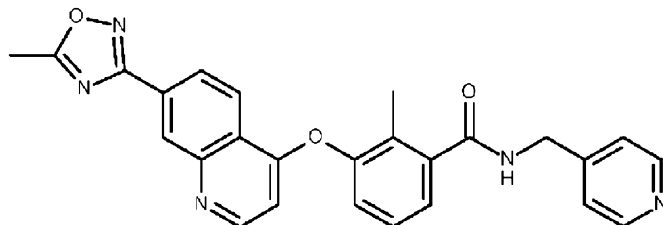
Получение 2-метил-3-[[7-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-хинолил]окси]-N-(4-пиридилметил)бензамида (293)



При перемешивании к раствору соединения 292 (0,12 ммоль) в триэтилортоформате (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 капли) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч и при 80°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой один раз экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-

хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение 293 в виде белого порошкообразного вещества с 18% выходом (9 мг). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,85 (bs, 1H), 9,08 (t, J=6,02 Hz, 1H), 8,81 (d, J=5,15 Hz, 1H), 8,69 (bs, 1H), 8,59 (d, J=8,83 Hz, 1H), 8,54 (d, J=4,34 Hz, 2H), 8,30 (d, J=8,56 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 6,56 (d, J=5,08 Hz, 1H), 4,50 (d, J=5,59 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=438,05 (MH<sup>+</sup>).

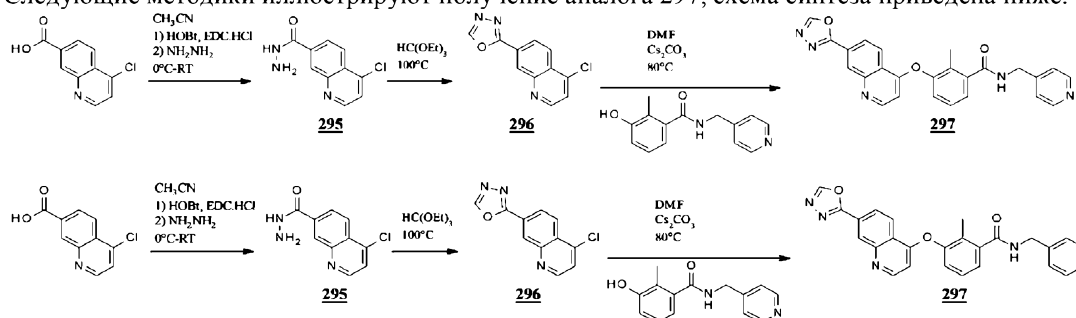
Получение 2-метил-3-[[7-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-4-хинолил]окси]-N-(4-пиридилметил)бензамида (294)



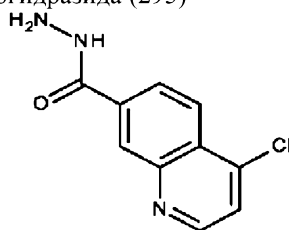
При перемешивании к раствору соединения 292 (0,16 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли кислоту Мельдрума (0,24 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и с помощью препаративной HPLC-MS (колонок: Shim-pack GIS C18, 5 мкм, 100×30 мм) в линейном градиентном режиме от 5% до 60% CH<sub>3</sub>CN+0,1% HCOOH в H<sub>2</sub>O+0,1% HCOOH и получали искомое соединение 294 в виде белого порошкообразного вещества с 18% выходом (13 мг). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,07 (t, J=5,96 Hz, 1H), 8,80 (d, J=5,18 Hz, 1H), 8,64 (d, J=1,28 Hz, 1H), 8,58-8,53 (m, 3H), 8,26 (dd, J=8,64 и 1,56 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,42-7,35 (m, 3H), 6,56 (d, J=5,15 Hz, 1H), 4,50 (d, J=6,00 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=452,10 (MH<sup>+</sup>).

Пример 22. Методика получения аналога 7-гетероарилхинолина 297.

Следующие методики иллюстрируют получение аналога 297, схема синтеза приведена ниже.

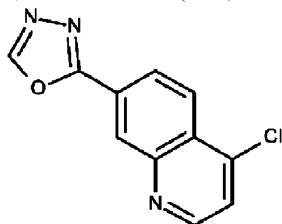


Получение 4-хлорхиолин-7-карбогидразида (295)



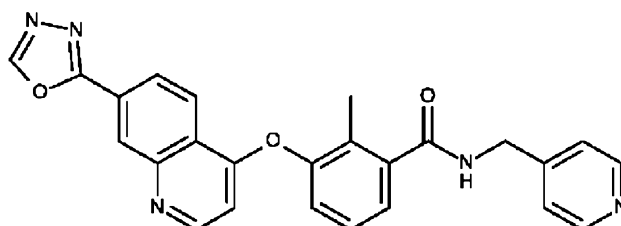
При перемешивании к раствору 4-хлорхиолин-7-карбоновой кислоты (0,19 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли EDC.HCl (0,23 ммоль) и HOBT (0,23 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин. После охлаждения до 0°C по каплям добавляли гидразин (1M в THF, 0,39 ммоль). Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Ацетонитрил удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество переносили в воду и получали твердое вещество, которое фильтровали, промывали водой и сушили над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в вакуумных эксикаторах и получали искомый промежуточный продукт 295 в виде белого порошкообразного вещества с 86% выходом и использовали без дополнительной очистки.

Получение 2-(4-хлор-7-хинолил)-1,3,4-оксадиазол (296)



При перемешивании раствор промежуточного продукта 295 (0,16 ммоль) в триэтилортоформате (1,5 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомый промежуточный продукт 296 в виде белого порошкообразного вещества с количественным выходом и использовали без дополнительной очистки. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=232,05 (MH<sup>+</sup>).

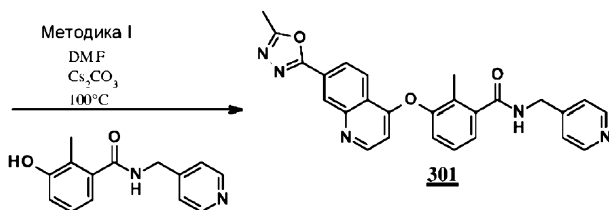
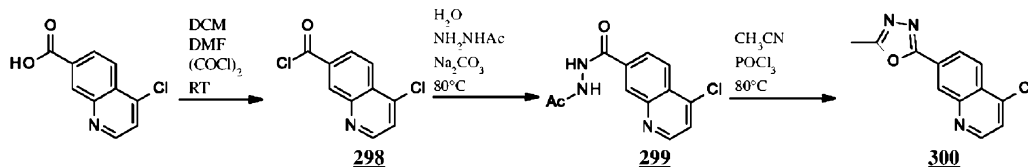
Получение 2-метил-3-[[7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-хинолил]окси]-N-(4-пиридилметил)бензамида (297)



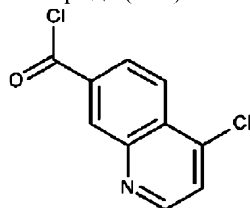
При перемешивании к раствору соединения 296 (0,09 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли промежуточный продукт 81e (0,09 ммоль) и карбонат цезия (0,13 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) и получали искомое соединение 297 в виде белого порошкообразного вещества с 8% выходом (3 мг). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,48 (s, 1H), 9,08 (t, J=5,83 Hz, 1H), 8,82 (d, J=5,12 Hz, 1H), 8,64-8,61 (m, 2H), 8,54-8,53 (m, 2H), 8,31 (dd, J=8,78 и 1,63 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 3H), 6,58 (d, J=5,12 Hz, 1H), 4,50 (d, J=6,02 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=438,10 (MH<sup>+</sup>).

Пример 23. Методика получения аналога 7-гетероарилхинолина 301.

Следующие методики иллюстрируют получение аналога 301, схема синтеза приведена ниже.



Получение 4-хлорхинолин-7-карбонилхлорида (298)

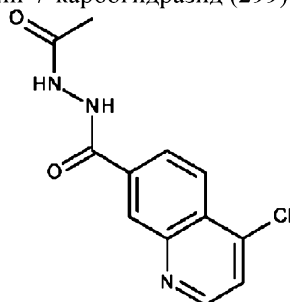


При перемешивании к раствору 4-хлорхинолин-7-карбоновой кислоты (0,24 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли оксалилхлорид (0,48 ммоль) и DMF (2 капли) в атмосфере азота.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомый промежуточный продукт 298 в виде

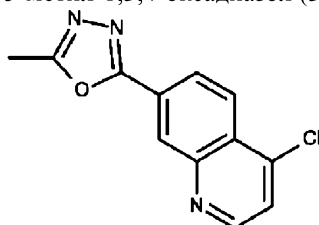
белого порошкообразного вещества с количественным выходом и использовали без дополнительной очистки.

Получение N-ацетил-4-хлорхинолин-7-карбогидразид (299)



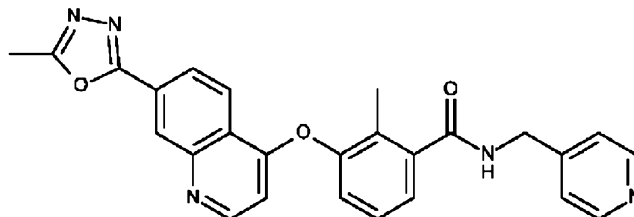
При перемешивании к раствору ацетилгидразина (0,24 ммоль) и карбоната натрия (0,24) в воде (2 мл) добавляли промежуточный продукт 298 (0,24 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 15%) и получали искомый промежуточный продукт 299 в виде белого порошкообразного вещества с 89% выходом. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=264,05 (MH<sup>+</sup>).

Получение 2-(4-хлор-7-хинолил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол (300)



При перемешивании к раствору промежуточного продукта 299 (0,15 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли POCl<sub>3</sub> (0,30 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и получали искомый промежуточный продукт 300 в виде белого порошкообразного вещества с 60% выходом. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=246,05 (MH<sup>+</sup>).

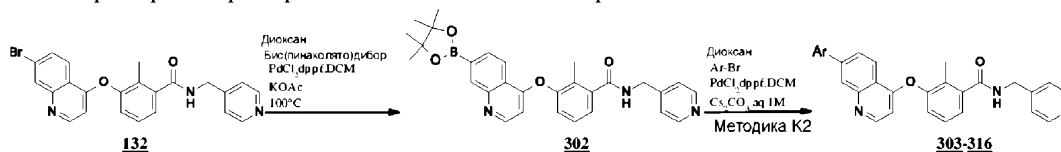
Получение 2-метил-3-[[7-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-хинолил]окси]-N-(4-пиридилметил)бензамида (301)



Соединение 301 синтезировали из промежуточного продукта 300 (0,09 ммоль) и промежуточного продукта 81e (0,09 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 33% выходом (13 мг) по общей методике I. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,08 (t, J=6,00 Hz, 1H), 8,82 (d, J=5,19 Hz, 1H), 8,61-8,53 (m, 4H), 8,26 (dd, J=8,70 и 1,69 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 3H), 6,57 (d, J=5,11 Hz, 1H), 4,50 (d, J=6,05 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=452,15 (MH<sup>+</sup>).

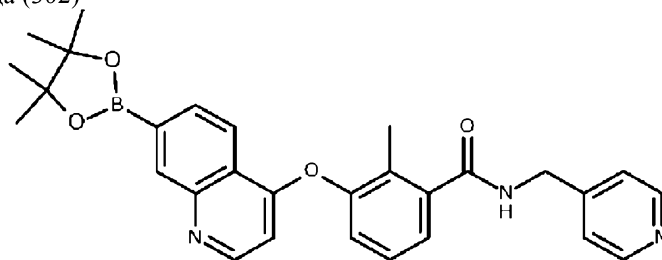
Пример 24. Методика получения аналогов 7-гетероарилхинолина 303-316.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 303-316, схема синтеза приведена ниже. Синтез начинается с получения производного 7-бороновой кислоты хинолинпинаколинового эфира 302, затем реакции перекрестного сочетания Судзуки-Мияура давали аналоги 303-316 по общей методике K2, описанной в примере 9. Примеры конечных соединений приведены в табл. 1.



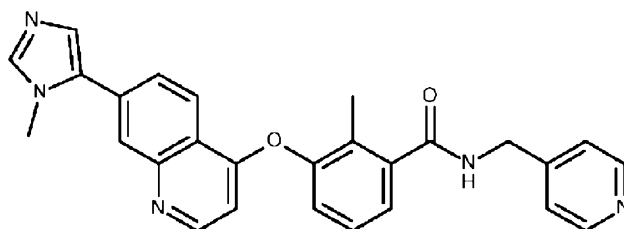
Следующее соединение 303 является примером, иллюстрирующим эти методики.

Получение 2-метил-N-(4-пиридилметил)-3-[[7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-хинолил]окси]бензамида (302)



При перемешивании к раствору промежуточного продукта 132 (0,10 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли бис-(пинаколято)дибор (0,15 ммоль), ацетат калия (0,30 ммоль) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).DCM (0,10 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и органический слой промывали рассолом. Водный слой трижды экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и получали искомый промежуточный продукт 302 в виде коричневого смолообразного вещества с количественным выходом и использовали без дополнительной очистки.

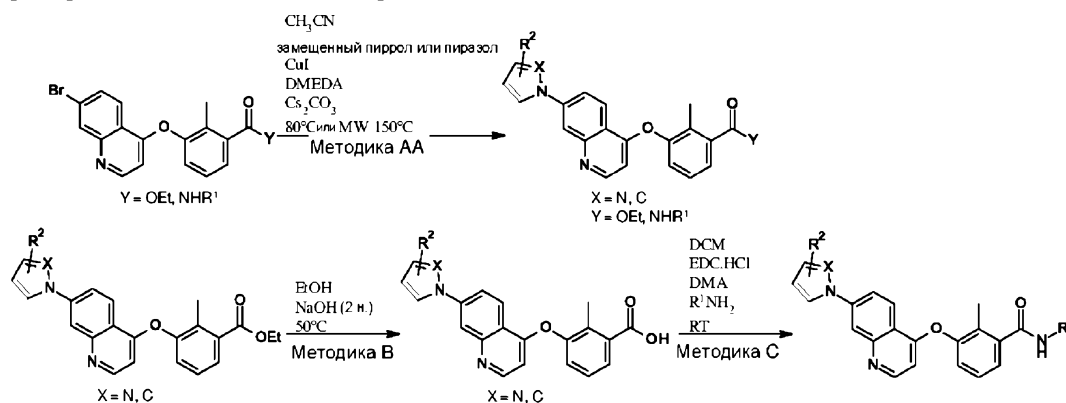
Получение 2-метил-3-[[7-(3-метилимидазол-4-ил)-4-хинолил]окси]-N-(4-пиридилметил)бензамида (303)



Соединение 303 синтезировали из промежуточного продукта 302 (0,10 ммоль) и 5-бром-1-метил-1H-имидазола (0,10 ммоль) в виде зеленого порошкообразного вещества с 42% выходом (19 мг) по общей методике K2. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,07 (t, J=6,31 Hz, 1H), 8,73 (d, J=4,98 Hz, 1H), 8,54 (d, J=5,76 Hz, 2H), 8,43 (d, J=8,67 Hz, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 6H), 6,47 (d, J=5,20 Hz, 1H), 4,50 (d, J=6,02 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=450,15 (MH<sup>+</sup>).

Пример 25. Методика получения аналогов 7-гетероарилхинолина 318-334.

Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 318-334, схема синтеза приведена ниже. Проводили реакцию перекрестного сочетания меди с подходящими производными 7-бромхинолина и (замещенным) пирролом или пиразолом и получали искомые аналоги 7-пиррола или пиразола. В случае, если реакции проводили со сложноэфирными производными, требовалось омыление по общей методике В и пептидное сочетание по общей методике С, описанной в примере 1 и получали конечные соединения. Примеры конечных соединений приведены в табл. 1.

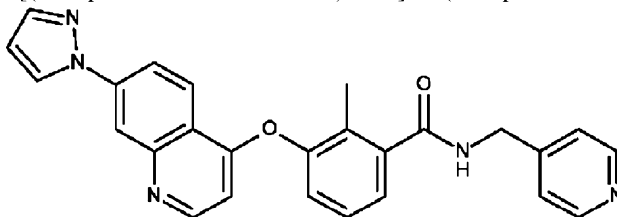


Методика АА. Подходящее производное 7-бромхинолина (1 экв.), йодид меди (2,2 экв.) и карбонат цезия (4 экв.) помещали в высушенную в сушильном шкафу пробирку с винтовой крышкой. Затем пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды). Добавляли ацетонитрил (10 мл/ммоль), DMEDA (3,5 экв.) и подходящий (замещенный) пиррол или пиразол (2,1 экв.). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи или нагревали при нагревании микроволновым излучением при 150°C в течение 1 ч 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH:

от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) в случае производного амида и получали искомое соединение.

Следующее соединение 318 является примером, иллюстрирующим методику АА.

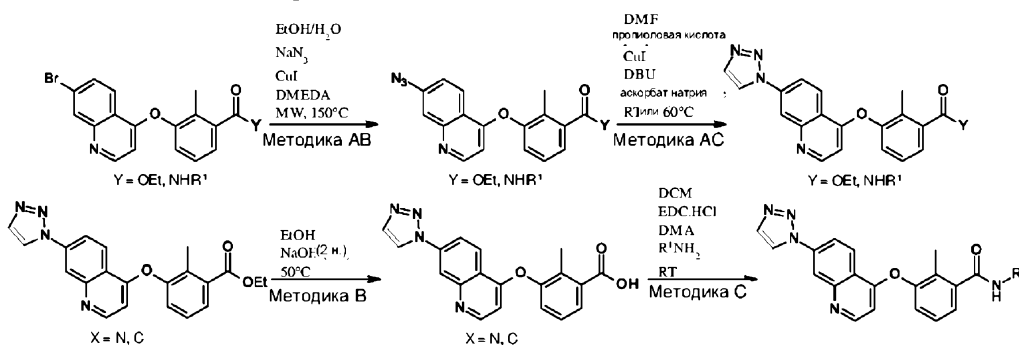
Получение 2-метил-3-[(7-пиразол-1-ил-4-хинолил)окси]-N-(4-пиридилметил)бензамид (318)



Соединение 318 синтезировали из промежуточного продукта 132 (0,22 ммоль) и 1H-пиразола (0,47 ммоль), в виде белого порошкообразного вещества с 47% выходом (45 мг) по общей методике АА. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (част./млн): 9,07 (t, J=6,09 Hz, 1H), 8,82 (d, J=2,57 Hz, 1H), 8,73 (d, J=5,16 Hz, 1H), 8,55-8,47 (m, 4H), 8,30 (dd, J=9,10 и 2,29 Hz, 1H), 7,88 (d, J=1,63 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m, 5H), 6,66-6,65 (m, 1H), 6,44 (d, J=5,15 Hz, 1H), 4,50 (d, J=5,98 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=436,10 (MH<sup>+</sup>).

Пример 26. Методика получения аналогов 7-триазолхинолина 336-338.

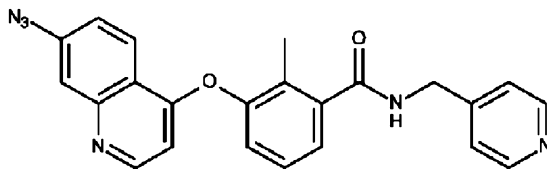
Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 336-338, схема синтеза приведена ниже. Синтез начинается с получения производных 7-азидхинолина (методика АВ). Катализируемое медью циклоприсоединение азид-алкин дает искомые производные триазола (методика АС). В случае, если реакции проводили со сложноэфирными производными, требовались омыление по общей методике В и пептидное сочетание по общей методике С, описанной в примере 1 и получали конечные соединения. Примеры конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика АВ. Подходящее производное 7-бромхинолина (1 экв.), азид натрия (2,5 экв.) и йодид меди (0,3 экв.) помещали в высушенную в сушильном шкафу пробирку с винтовой крышкой. Затем пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды). Добавляли EtOH/H<sub>2</sub>O (7/3, 4 мл/ммоль) и DMEDA (0,6 экв.). Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением при 100°C в течение 15 мин. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и получали искомое соединение.

Следующее соединение 335 является примером, иллюстрирующим методику АВ.

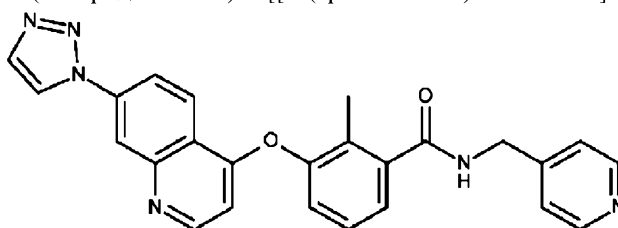
Получение 3-[(7-азидо-4-хинолил)окси]-N-[(4-пиридил)метил]-2-метилбензамид (335)



Соединение 335 синтезировали из промежуточного продукта 132 (0,07 ммоль) в виде желтого масла с 77% выходом по общей методике АВ. MS (ESI, EI<sup>+</sup>): m/z=447,15 (MH<sup>+</sup>).

Методика АС. При перемешивании к раствору подходящего производного 7-азидхинолина (1 экв.) в DMF (10 мл/ммоль) добавляли йодид меди (0,2 экв.), аскорбат натрия (0,4 экв.), пропионовую кислоту (2 экв.) и DBU (0,5-1 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи или нагревали при 60°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, дважды выпаривали с толуолом и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой (H<sub>2</sub>O/MeOH: от 0 до 100%) в случае производного амида и получали искомое соединение.

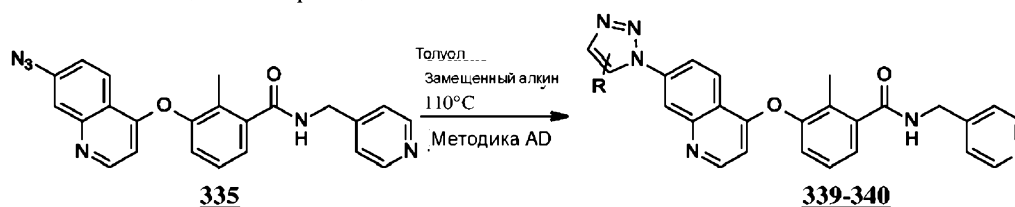
Следующее соединение 336 является примером, иллюстрирующим методику АС.  
Получение 2-метил-N-(4-пиридилметил)-3-[[7-(триазол-1-ил)-4-хинолил]окси]бензамида (336)



Соединение 336 синтезировали из промежуточного продукта 335 (0,05 ммоль) и пропиоловой кислоты (0,10 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 63% выходом (13 мг) по общей методике АС.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,16 (d,  $J=1,19$  Hz, 1H), 9,07 (t,  $J=5,89$  Hz, 1H), 8,80 (d,  $J=5,12$  Hz, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,61-8,60 (m, 1H), 8,54-8,53 (m, 2H), 8,35 (dd,  $J=8,99$  и 2,26 Hz, 1H), 8,09 (d,  $J=1,15$  Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 5H), 6,52 (d,  $J=5,30$  Hz, 1H), 4,50 (d,  $J=5,94$  Hz, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=437,10$  ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 27. Методика получения аналогов 7-триазолхинолина 339-340.

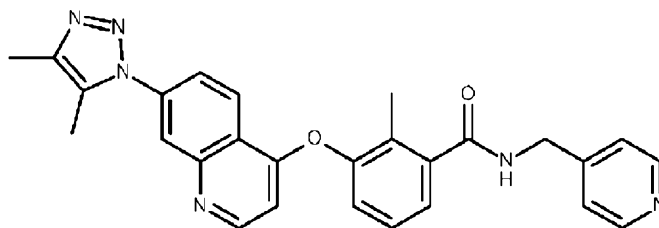
Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 339-340, схема синтеза приведена ниже. Примеры конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика AD: При перемешивании к раствору производного 7-азидохинолина (1 экв.) в толуоле (20 моль/ммоль) добавляли подходящий алкин (20 экв.) в высушенной с сушильным шкафу пробирке с винтовой крышкой в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 24 ч, затем концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage (DCM/MeOH: от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой ( $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ : от 0 до 100%) и получали искомое соединение. В случае соединения 340, использовали защищенный триметилсилильной группой алкин, таким образом, требовалась дополнительная стадия синтеза для удаления защитной триметилсилильной группы с помощью TBAF (1,1 экв.) в THF.

Следующее соединение 339 является примером, иллюстрирующим методику AD.

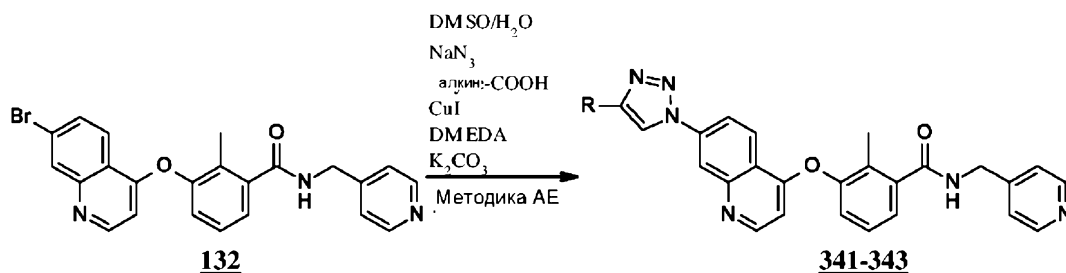
Получение 3-[[7-(4,5-диметилтриазол-1-ил)-4-хинолил]окси]-2-метил-N-(4-пиридилметил)бензамида (339)



Соединение 339 синтезировали из промежуточного продукта 335 (0,08 ммоль) и 2-бутина (1,66 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 18% выходом (7 мг) по общей методике AD.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,08 (t,  $J=6,17$  Hz, 1H), 8,82 (d,  $J=5,21$  Hz, 1H), 8,61 (d,  $J=8,83$  Hz, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 8,24 (d,  $J=2,09$  Hz, 1H), 7,93 (dd,  $J=8,88$  и 2,03 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 5H), 6,56 (d,  $J=5,28$  Hz, 1H), 4,50 (d,  $J=5,95$  Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=465,15$  ( $\text{MH}^+$ ).

Пример 28. Методика получения аналогов 7-триазолхинолина 341-343.

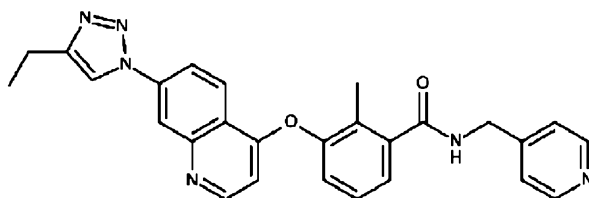
Следующие методики иллюстрируют получение аналогов 341-343, схема синтеза приведена ниже. Примеры конечных соединений приведены в табл. 1.



Методика АЕ. Производное 7-бромхинолина (1 экв.), азид натрия (2,5 экв.), подходящую алкинкарбоновую кислоту (1,5 экв.), йодид меди (0,3 экв.) и карбонат калия (1,5 экв.) помещали в высушенную в сушильном шкафу пробирку с винтовой крышкой. Затем пробирку откачивали и повторно заполняли азотом (эту последовательность повторяли трижды). Добавляли  $\text{DMSO/H}_2\text{O}$  (7/3, 4 мл/ммоль) и DMEDA (0,6 экв.). Реакционную смесь нагревали микроволновым излучением при  $100^\circ\text{C}$  в течение 45 мин. Затем добавляли воду и полученный осадок фильтровали и сушили над  $\text{P}_2\text{O}_5$  в вакуумных эксикаторах. Твердое вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на Biotage ( $\text{DCM/MeOH}$ : от 0 до 10%) и хроматографии с обращенной фазой ( $\text{H}_2\text{O/MeOH}$ : от 0 до 100%) и получали искомое соединение.

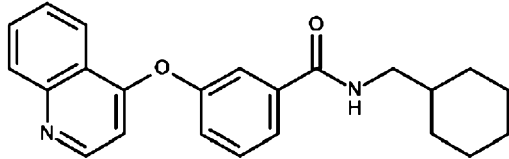
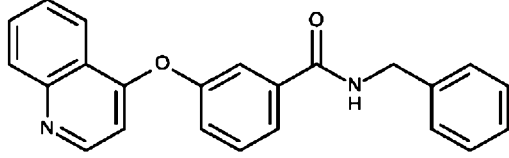
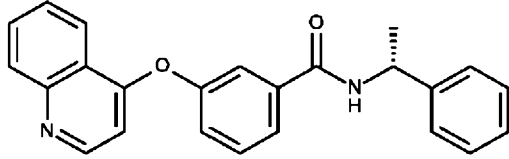
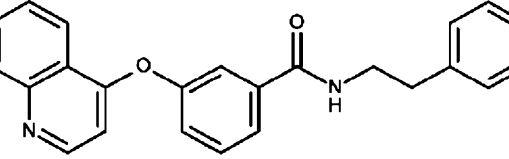
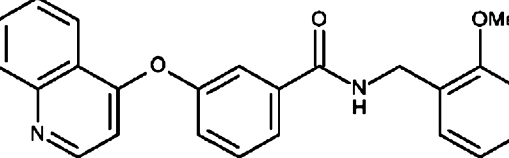
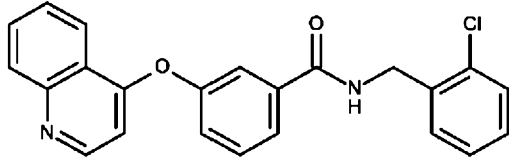
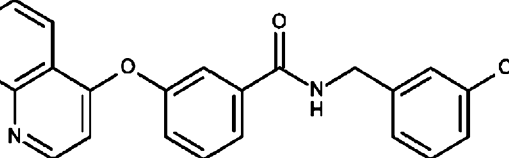
Следующее соединение 341 является примером, иллюстрирующим методику АЕ.

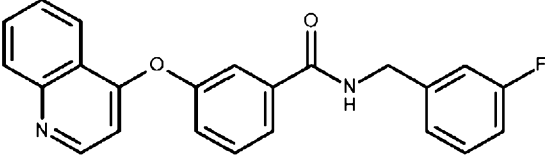
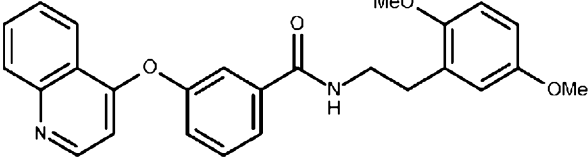
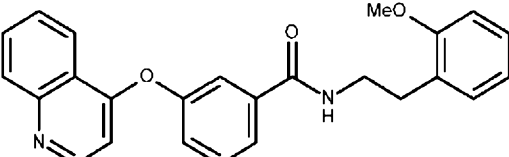
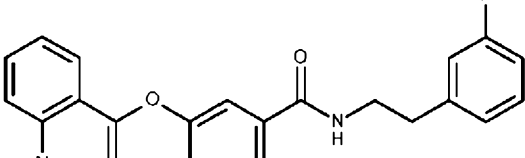
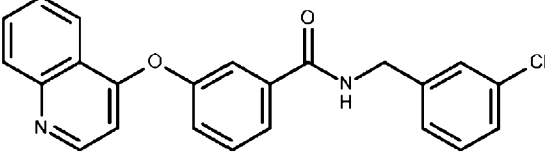
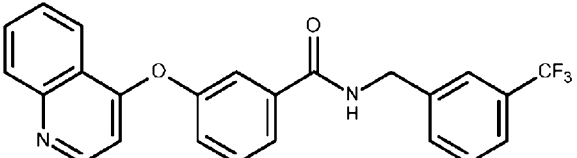
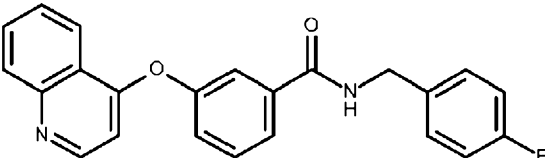
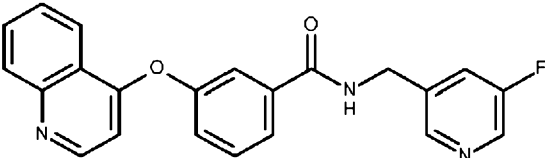
Получение 3-[[7-(4-этилтриазол-1-ил)-4-хинолил]окси]-2-метил-N-(4-пиридилметил)бензамида (341)

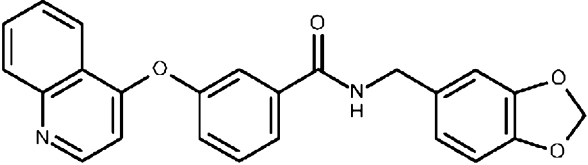
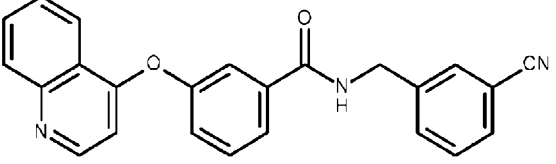
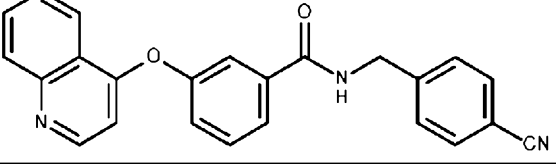
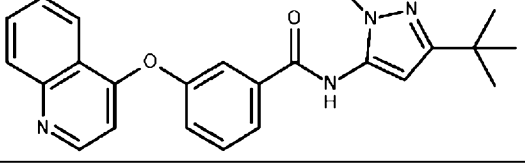
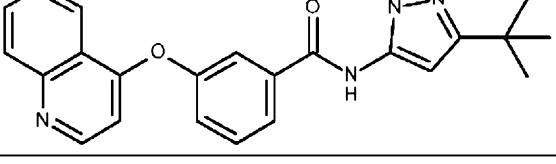
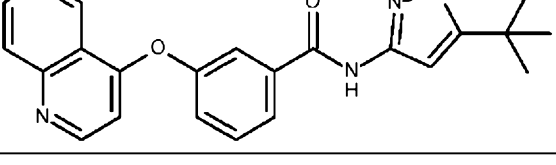
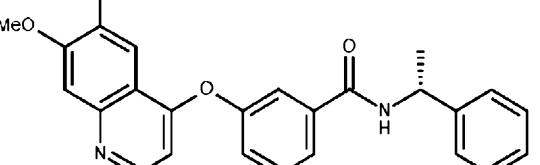
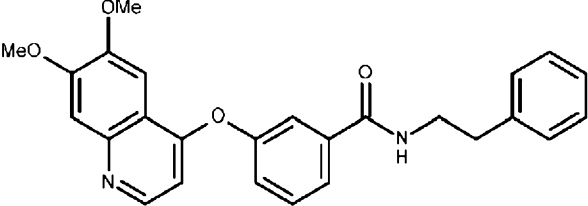


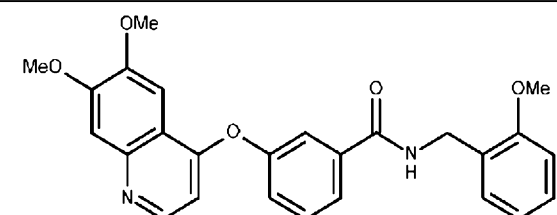
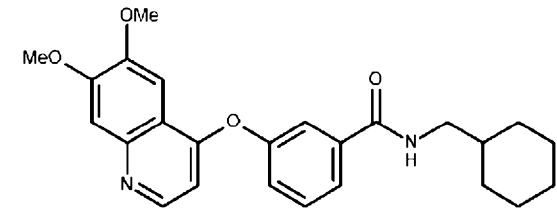
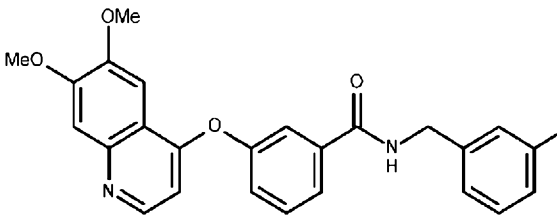
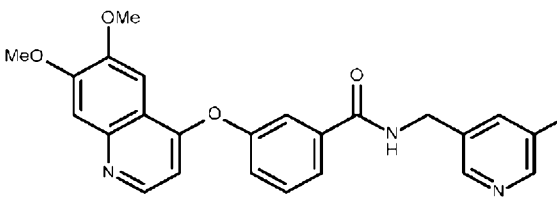
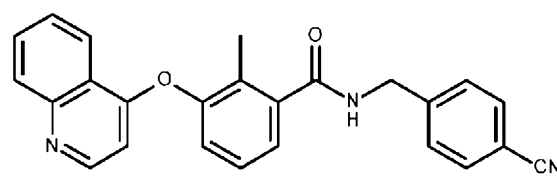
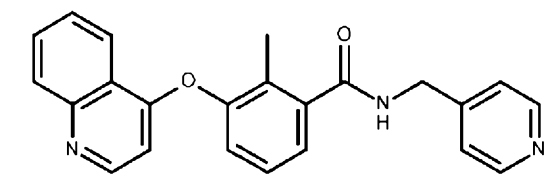
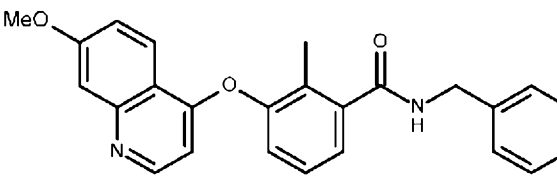
Соединение 341 синтезировали из промежуточного продукта 132 (0,10 ммоль) и 2-пентиновой кислоты (0,15 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 61% выходом (28 мг) по общей методике АЕ.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,07 (t,  $J=6,13$  Hz, 1H), 8,91 (bs, 1H), 8,80 (d,  $J=5,14$  Hz, 1H), 8,60 (d,  $J=9,10$  Hz, 1H), 8,55-8,53 (m, 3H), 8,32 (dd,  $J=9,08$  и  $2,13$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J=4,47$  Hz, 2H), 7,41 (q,  $J=4,90$  Hz, 1H), 7,37-7,36 (m, 2H), 6,51 (d,  $J=5,14$  Hz, 1H), 4,51 (d,  $J=6,04$  Hz, 2H), 2,80 (q,  $J=7,66$  Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,33 (t,  $J=7,70$  Hz, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=465,15$  ( $\text{MH}^+$ ).

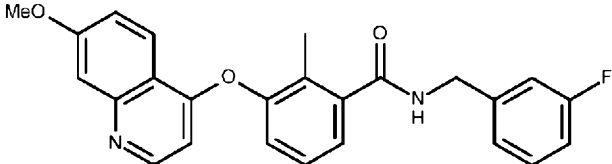
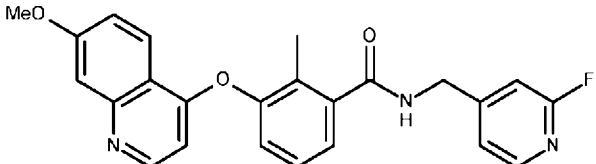
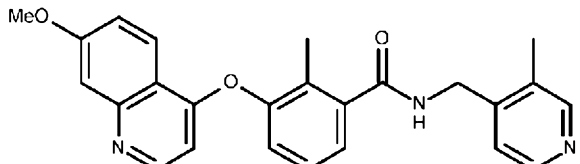
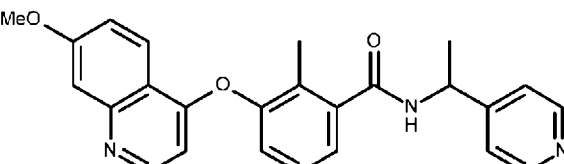
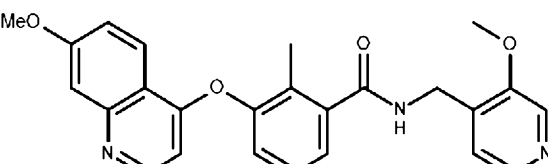
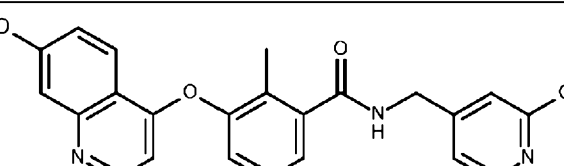
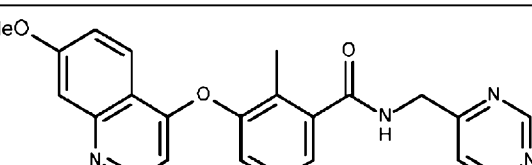
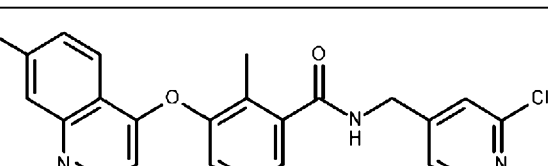
## Примеры соединений, предлагаемых в изобретении

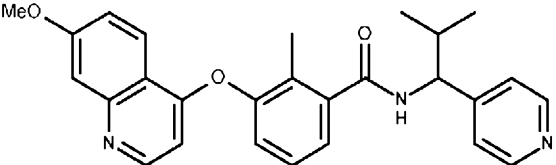
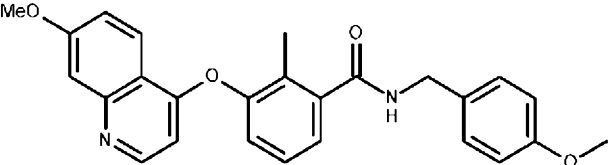
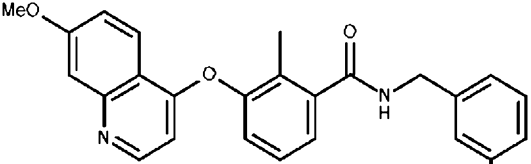
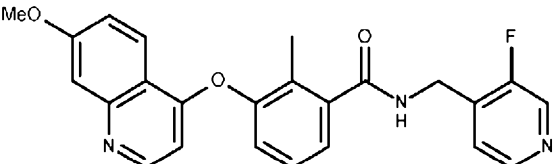
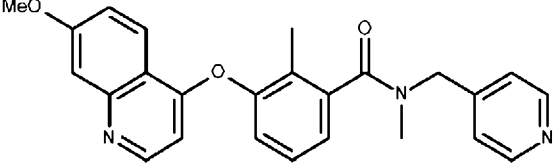
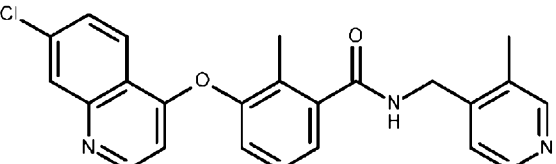
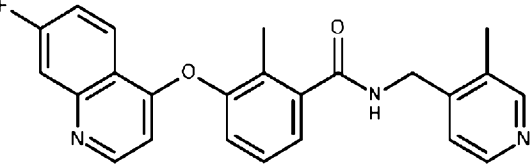
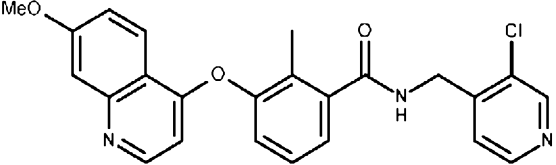
3	 <chem>C1CCN(C1)CC(=O)c2ccc(Oc3cnc4ccccc34)cc2</chem>
4	 <chem>c1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ccc(Oc3cnc4ccccc34)cc2)C</chem>
5	 <chem>C[C@@H](c1ccccc1)NC(=O)c2ccc(Oc3cnc4ccccc34)cc2</chem>
6	 <chem>c1ccc(cc1)CCCN(C(=O)c2ccc(Oc3cnc4ccccc34)cc2)C</chem>
7	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CN(C(=O)c2ccc(Oc3cnc4ccccc34)cc2)C</chem>
8	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)CN(C(=O)c2ccc(Oc3cnc4ccccc34)cc2)C</chem>
9	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CN(C(=O)c2ccc(Oc3cnc4ccccc34)cc2)C</chem>

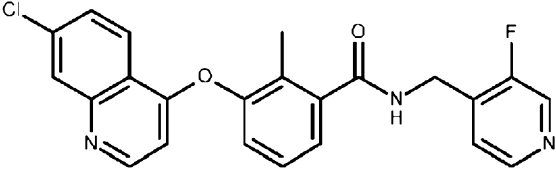
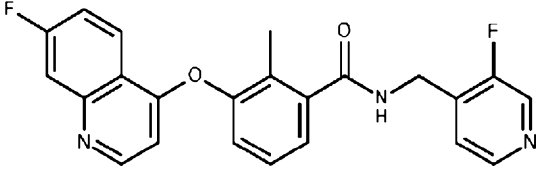
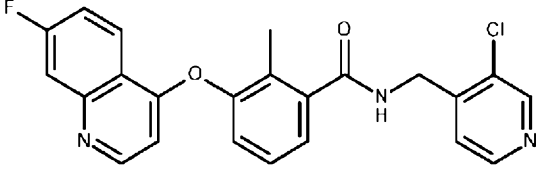
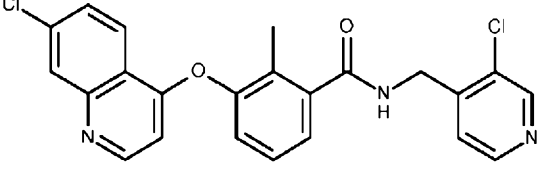
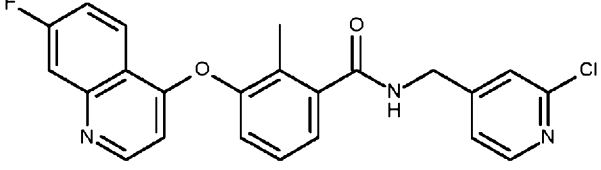
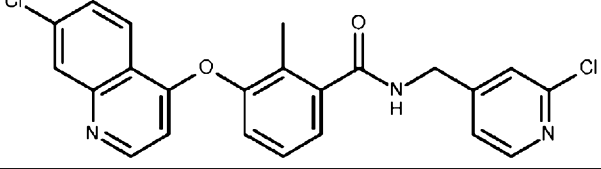
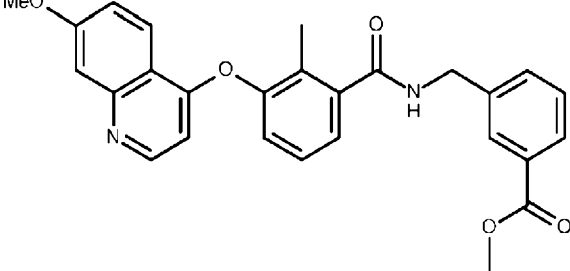
10	 <chem>O=C(NCC1=CC=C(F)C=C1)c2ccc(Oc3ccc4c(c3)ncn4)cc2</chem>
11	 <chem>O=C(NCC1=CC(OC)=C(OC)C=C1)c2ccc(Oc3ccc4c(c3)ncn4)cc2</chem>
12	 <chem>O=C(NCC1=CC(OC)=CC=C1)c2ccc(Oc3ccc4c(c3)ncn4)cc2</chem>
13	 <chem>O=C(NCC1=CC=C(F)C=C1)c2ccc(Oc3ccc4c(c3)ncn4)cc2</chem>
14	 <chem>O=C(NCC1=CC=C(Cl)C=C1)c2ccc(Oc3ccc4c(c3)ncn4)cc2</chem>
15	 <chem>O=C(NCC1=CC=C(C(F)(F)F)C=C1)c2ccc(Oc3ccc4c(c3)ncn4)cc2</chem>
16	 <chem>O=C(NCC1=CC=C(F)C=C1)c2ccc(Oc3ccc4c(c3)ncn4)cc2</chem>
17	 <chem>O=C(NCC1=CC=NC=C1F)c2ccc(Oc3ccc4c(c3)ncn4)cc2</chem>

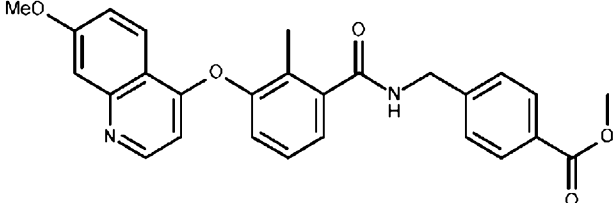
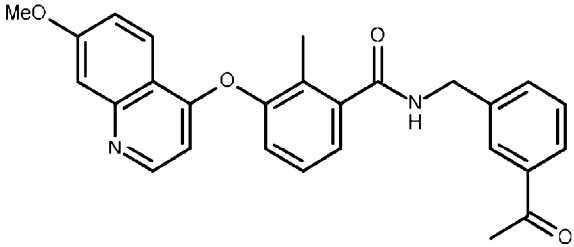
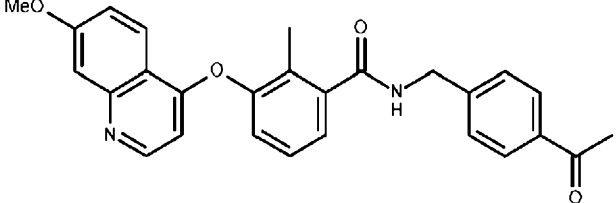
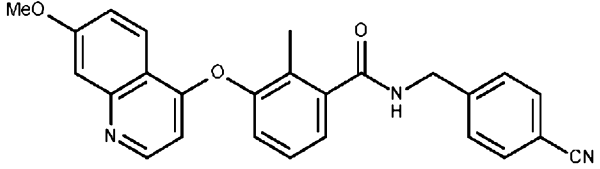
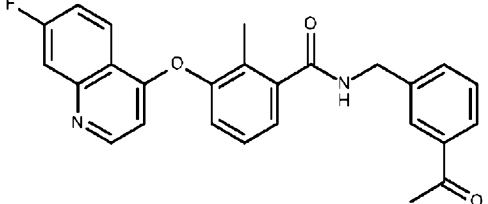
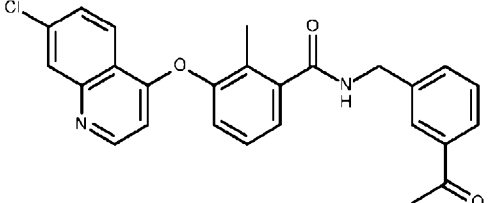
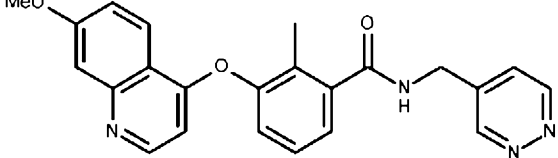
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

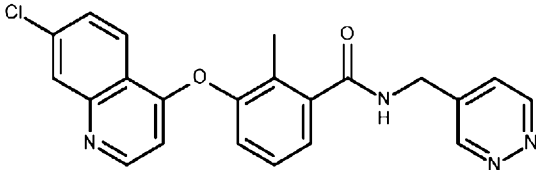
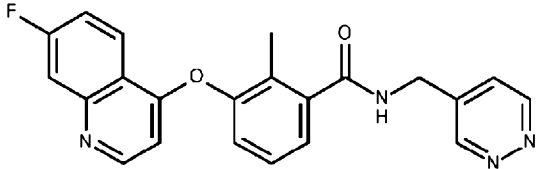
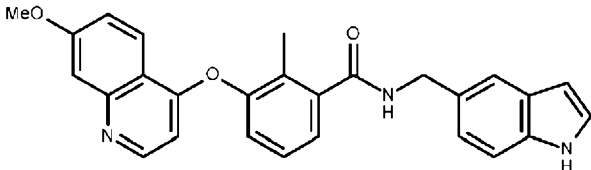
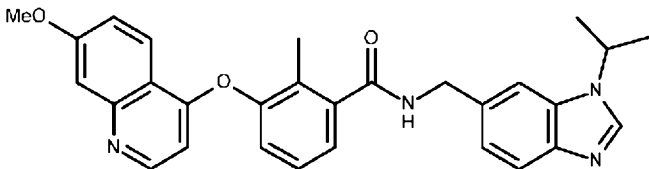
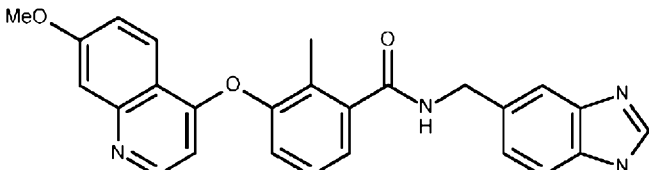
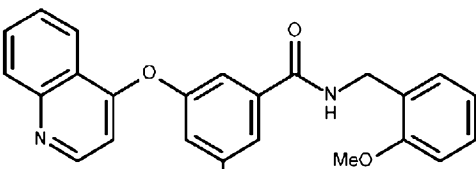
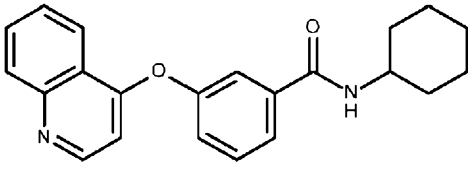
26	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ccc(Oc3cc4c(nc3)COC4)cc2)c5ccc(OC)cc5</chem>
27	 <chem>C1CCCCC1CN(C(=O)c2ccc(Oc3cc4c(nc3)COC4)cc2)c5ccccc5</chem>
28	 <chem>Fc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ccc(Oc3cc4c(nc3)COC4)cc2)c5ccccc5</chem>
29	 <chem>Fc1ccncc1CN(C(=O)c2ccc(Oc3cc4c(nc3)COC4)cc2)c5ccccc5</chem>
30	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc3c(nc2)cccc3)cc1C(=O)NCCc4ccc(C#N)cc4</chem>
31	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc3c(nc2)cccc3)cc1C(=O)NCCc4ccncc4</chem>
32	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc3c(nc2)COC3)cc1C(=O)NCCc4ccncc4</chem>

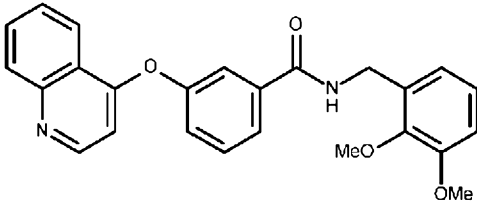
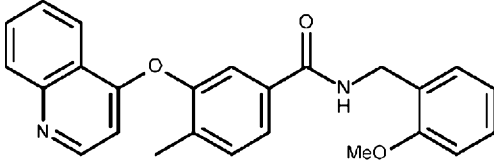
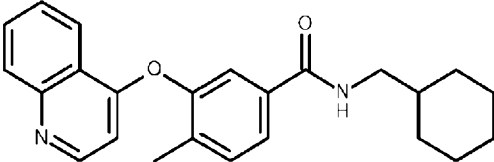
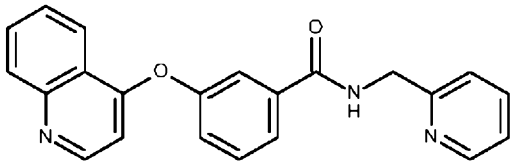
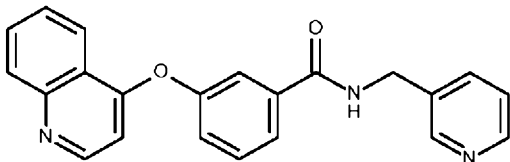
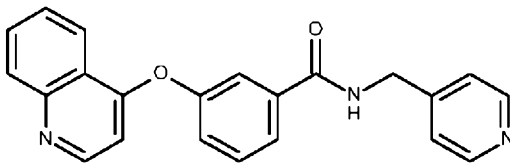
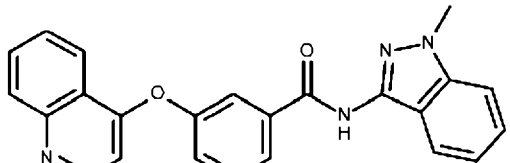
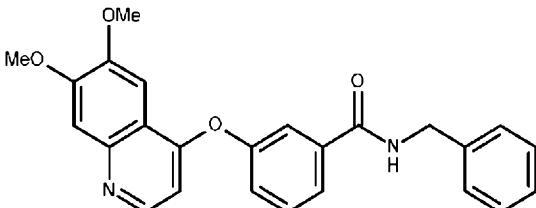
33	 <chem>COc1ccc2nc(COC(=O)NCCc3ccc(F)cc3)cc21</chem>
34	 <chem>COc1ccc2nc(COC(=O)NCCc3cc(F)ncn3)cc21</chem>
35	 <chem>COc1ccc2nc(COC(=O)NCCc3cc(C)ncn3)cc21</chem>
36	 <chem>COc1ccc2nc(COC(=O)N(C)Cc3cc(C)ncn3)cc21</chem>
37	 <chem>COc1ccc2nc(COC(=O)NCCc3cc(OC)ncn3)cc21</chem>
38	 <chem>COc1ccc2nc(COC(=O)NCCc3cc(OC)ncn3)cc21</chem>
39	 <chem>COc1ccc2nc(COC(=O)NCCc3ccncc3)cc21</chem>
40	 <chem>COc1ccc2nc(COC(=O)NCCc3cc(Cl)ncn3)cc21</chem>

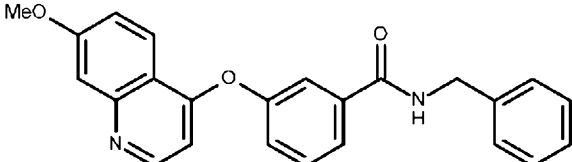
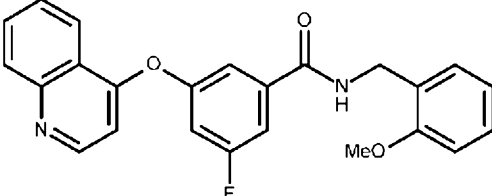
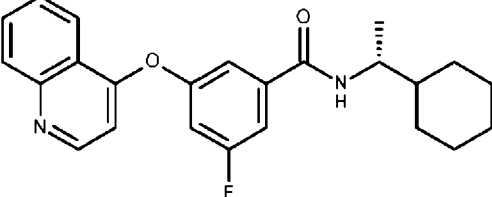
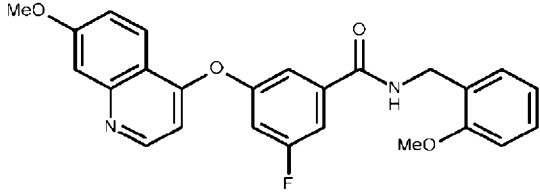
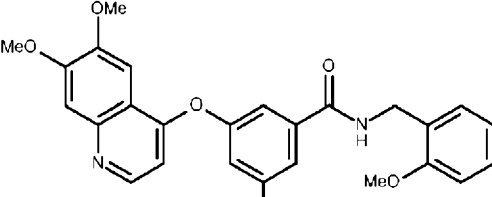
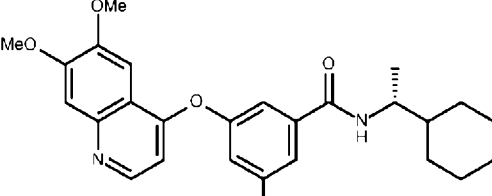
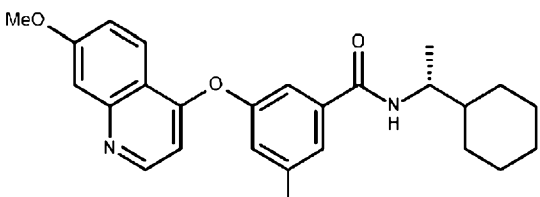
41	 <chem>COc1ccc2nc3cc(OC)ccc3cc2Oc4cc(C)ccc4C(=O)N(C)C5=CC=CN5</chem>
42	 <chem>COc1ccc2nc3cc(OC)ccc3cc2Oc4cc(C)ccc4C(=O)NCC5=CC=C(OC)C=C5</chem>
43	 <chem>COc1ccc2nc3cc(OC)ccc3cc2Oc4cc(C)ccc4C(=O)NCC5=CC=C(I)C=C5</chem>
44	 <chem>COc1ccc2nc3cc(OC)ccc3cc2Oc4cc(C)ccc4C(=O)NCC5=CC=C(F)C=C5</chem>
45	 <chem>COc1ccc2nc3cc(OC)ccc3cc2Oc4cc(C)ccc4C(=O)N(C)CC5=CC=CN5</chem>
46	 <chem>Clc1ccc2nc3cc(OC)ccc3cc2Oc4cc(C)ccc4C(=O)N(C)CC5=CC=CN5</chem>
47	 <chem>Fc1ccc2nc3cc(OC)ccc3cc2Oc4cc(C)ccc4C(=O)N(C)CC5=CC=CN5</chem>
48	 <chem>COc1ccc2nc3cc(OC)ccc3cc2Oc4cc(C)ccc4C(=O)NCC5=CC=C(Cl)C=C5</chem>

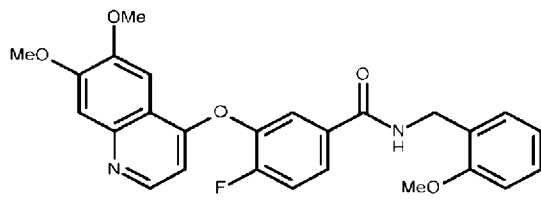
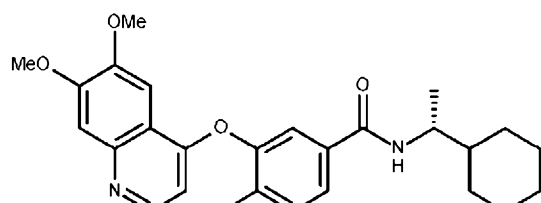
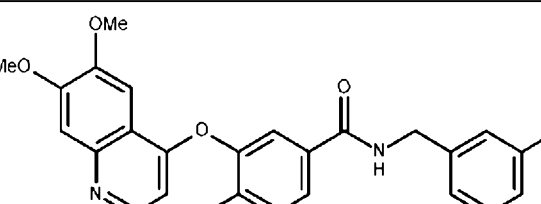
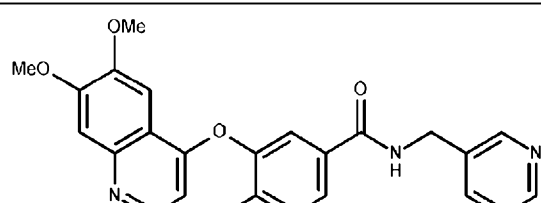
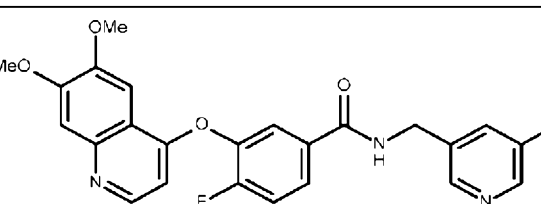
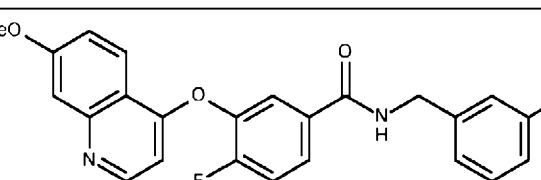
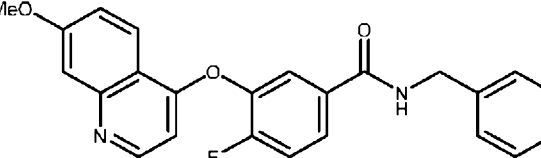
49	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc(Cl)nc3ccccc23)C(=O)NCC4=CC=CN=C4F</chem>
50	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc(F)nc3ccccc23)C(=O)NCC4=CC=CN=C4F</chem>
51	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc(F)nc3ccccc23)C(=O)NCC4=CC=CN=C4Cl</chem>
52	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc(Cl)nc3ccccc23)C(=O)NCC4=CC=CN=C4Cl</chem>
53	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc(F)nc3ccccc23)C(=O)NCC4=CC=CN=C4Cl</chem>
54	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc(Cl)nc3ccccc23)C(=O)NCC4=CC=CN=C4Cl</chem>
55	 <chem>Cc1ccc(Oc2cc(OC)nc3ccccc23)C(=O)NCC4=CC=C(C(=O)OC)C=C4</chem>

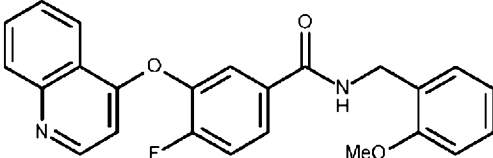
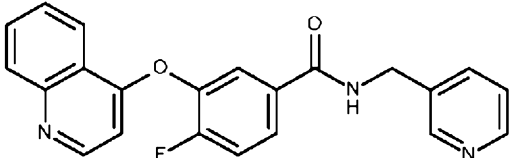
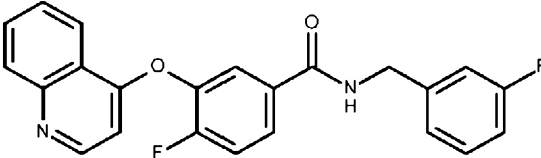
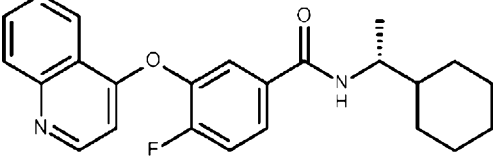
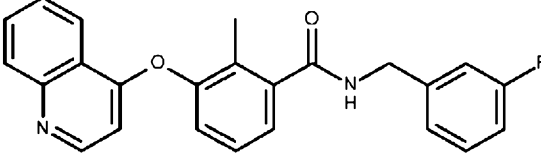
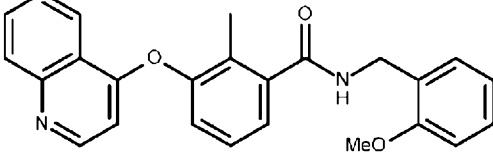
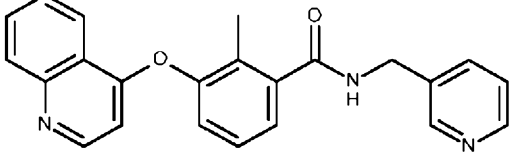
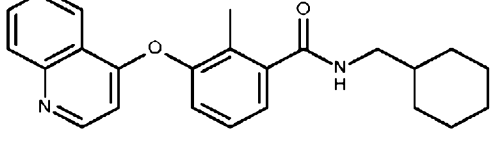
56	 <chem>COC1=CC=C2C=C(C=C1)N=C2Oc3cc(C)ccc3C(=O)NCCc4ccc(C(=O)OC)cc4</chem>
57	 <chem>COC1=CC=C2C=C(C=C1)N=C2Oc3cc(C)ccc3C(=O)NCCc4ccc(C(=O)C)cc4</chem>
58	 <chem>COC1=CC=C2C=C(C=C1)N=C2Oc3cc(C)ccc3C(=O)NCCc4ccc(C(=O)C)cc4</chem>
59	 <chem>COC1=CC=C2C=C(C=C1)N=C2Oc3cc(C)ccc3C(=O)NCCc4ccc(C#N)cc4</chem>
60	 <chem>COC1=CC=C2C=C(C=C1)N=C2Oc3cc(C)ccc3C(=O)NCCc4ccc(C(=O)C)cc4</chem>
61	 <chem>COC1=CC=C2C=C(C=C1)N=C2Oc3cc(C)ccc3C(=O)NCCc4ccc(C(=O)C)cc4</chem>
62	 <chem>COC1=CC=C2C=C(C=C1)N=C2Oc3cc(C)ccc3C(=O)NCCc4ccncc4</chem>

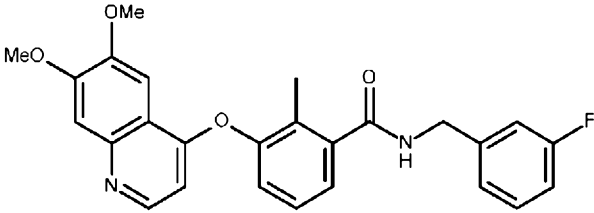
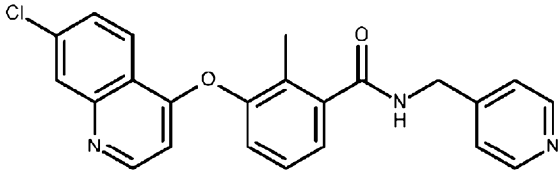
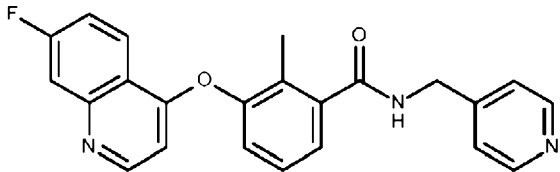
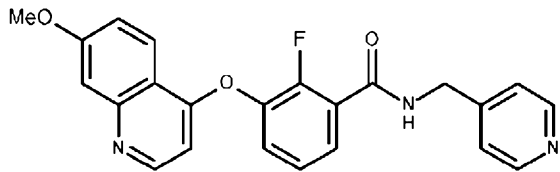
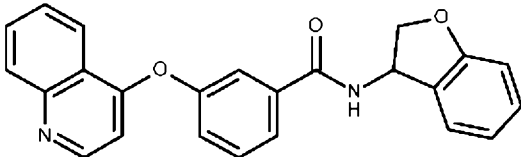
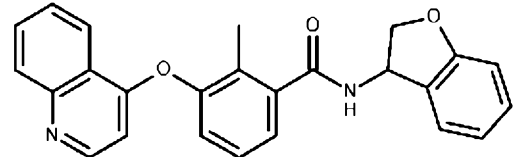
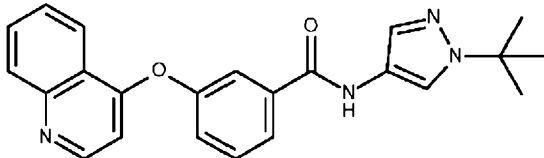
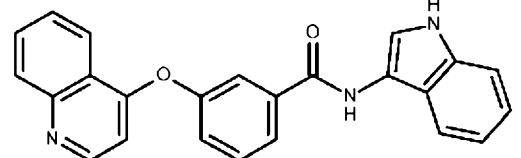
63	 <chem>Cc1ccc(Oc2c(Cl)cn3ccccc23)C(=O)NCC4=CN=CN=C4</chem>
64	 <chem>Cc1ccc(Oc2c(F)cn3ccccc23)C(=O)NCC4=CN=CN=C4</chem>
65	 <chem>Cc1ccc(Oc2c(OC)cn3ccccc23)C(=O)NCC4=Cc5c[nH]c5C4</chem>
66	 <chem>CC(C)N1C=NC2=C(C1)C=CC2C(=O)NCC3=C(C)C(OC)C4=CN=CN=C34</chem>
67	 <chem>CN1C=NC2=C(C1)C=CC2C(=O)NCC3=C(C)C(OC)C4=CN=CN=C34</chem>
68	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C(=O)NCC2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(O)C=C3Oc4cnc5ccccc45</chem>
69	 <chem>Cc1ccc(Oc2cnc3ccccc23)C(=O)NCC4CCCCC4</chem>

70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
84	

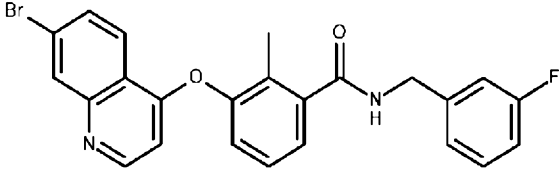
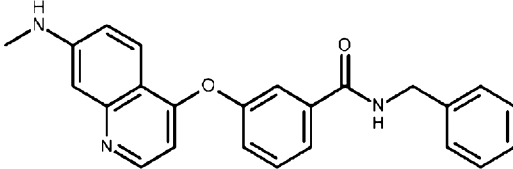
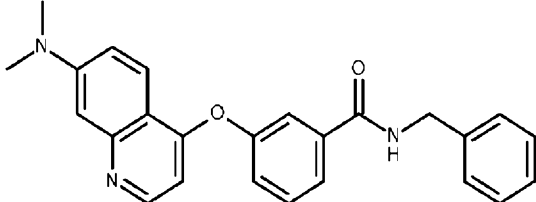
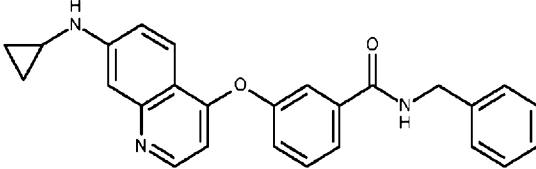
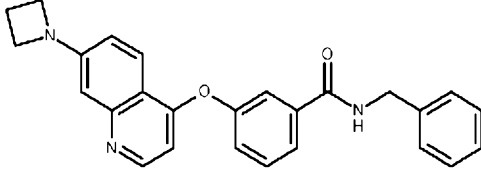
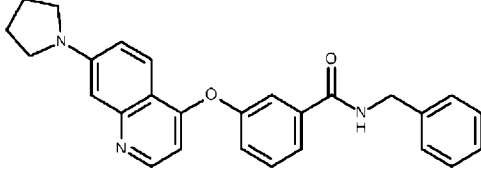
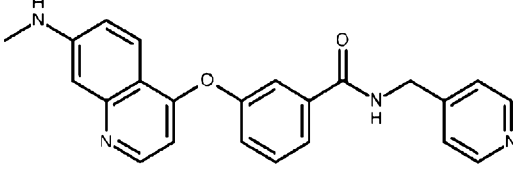
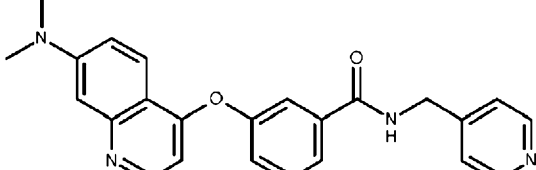
85	 <chem>COc1ccc2nc3ccccc3nc21Oc4ccc(cc4)C(=O)NCC5=CC=CC=C5</chem>
86	 <chem>Oc1ccc(Oc2ccc(O)c3c(O)nc4ccccc432)cc1C(=O)NCC5=CC=C(C=C5)OC</chem>
87	 <chem>Oc1ccc(Oc2ccc(O)c3c(O)nc4ccccc432)cc1C(=O)NCC5=CC=C(C=C5)OC</chem>
88	 <chem>COc1ccc2nc3ccccc3nc21Oc4ccc(O)c5ccccc54C(=O)NCC6=CC=C(C=C6)OC</chem>
89	 <chem>COc1ccc2nc3ccccc3nc21Oc4ccc(O)c5ccccc54C(=O)NCC6=CC=C(C=C6)OC</chem>
90	 <chem>COc1ccc2nc3ccccc3nc21Oc4ccc(O)c5ccccc54C(=O)NCC6=CC=C(C=C6)OC</chem>
91	 <chem>COc1ccc2nc3ccccc3nc21Oc4ccc(O)c5ccccc54C(=O)NCC6=CC=C(C=C6)OC</chem>

92	 <chem>COc1cc2nc3cc(OC)c(Oc4ccc(F)cc4C(=O)NCC5=CC=C(OC)C=C5)cc2cc1</chem>
93	 <chem>COc1cc2nc3cc(OC)c(Oc4ccc(F)cc4C(=O)N[C@@H]5CCCCC5)cc2cc1</chem>
94	 <chem>COc1cc2nc3cc(OC)c(Oc4ccc(F)cc4C(=O)NCC5=CC=C(F)C=C5)cc2cc1</chem>
95	 <chem>COc1cc2nc3cc(OC)c(Oc4ccc(F)cc4C(=O)NCC5=CC=NC=C5)cc2cc1</chem>
96	 <chem>COc1cc2nc3cc(OC)c(Oc4ccc(F)cc4C(=O)NCC5=CC=NC(=C5)F)cc2cc1</chem>
97	 <chem>COc1cc2nc3cc(Oc4ccc(F)cc4C(=O)NCC5=CC=C(F)C=C5)cc2cc1</chem>
98	 <chem>COc1cc2nc3cc(Oc4ccc(F)cc4C(=O)NCC5=CC=NC=C5)cc2cc1</chem>

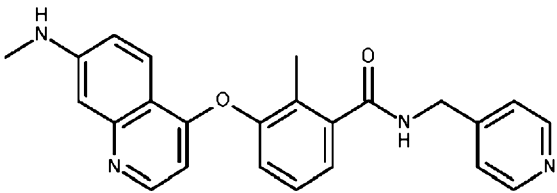
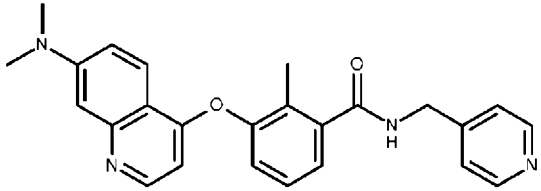
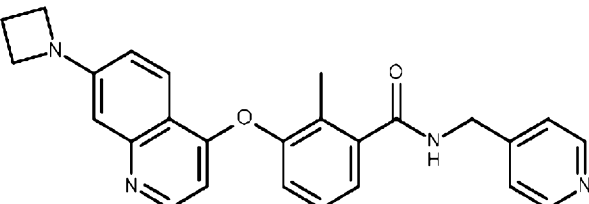
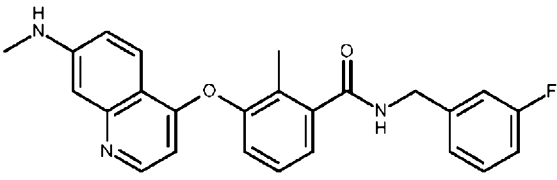
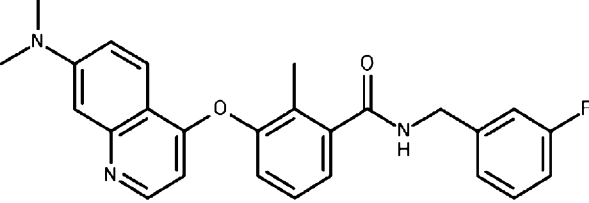
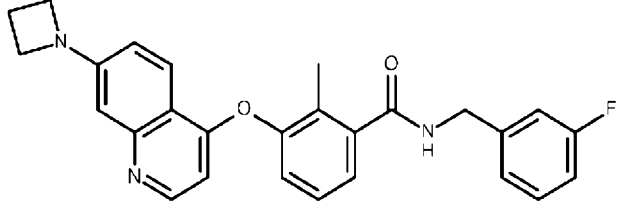
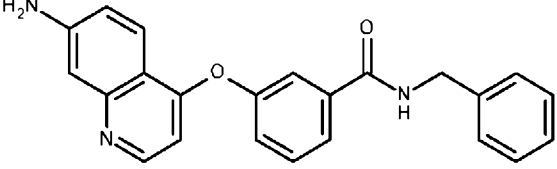
99	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2ccc(F)cc2Oc3cnc4ccccc34)Cc5ccccc5</chem>
100	 <chem>C1=CC=C(C=C1)CN(C(=O)c2ccc(F)cc2Oc3cnc4ccccc34)Cc5ncccc5</chem>
101	 <chem>Fc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2cc(F)c(Oc3cnc4ccccc34)cc2)Cc5ccc(F)cc5</chem>
102	 <chem>C1CCC(CC1)C[C@H](N(C(=O)c2ccc(F)cc2Oc3cnc4ccccc34)C)C</chem>
103	 <chem>Fc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2cc(C)c(Oc3cnc4ccccc34)cc2)Cc5ccc(F)cc5</chem>
104	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=O)c2cc(C)c(Oc3cnc4ccccc34)cc2)Cc5ccccc5</chem>
105	 <chem>C1=CC=C(C=C1)CN(C(=O)c2cc(C)c(Oc3cnc4ccccc34)cc2)Cc5ncccc5</chem>
106	 <chem>C1CCC(CC1)C[C@H](N(C(=O)c2cc(C)c(Oc3cnc4ccccc34)cc2)C)C</chem>

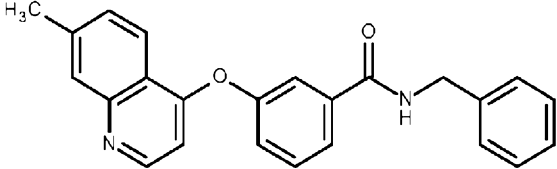
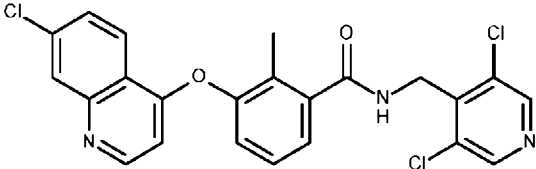
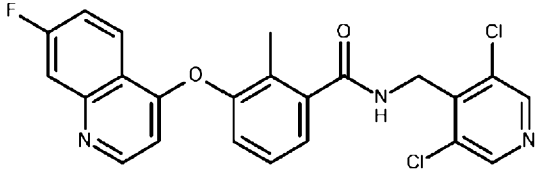
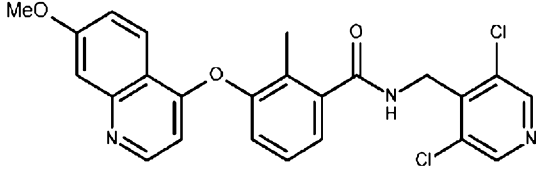
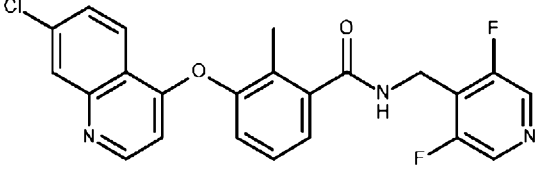
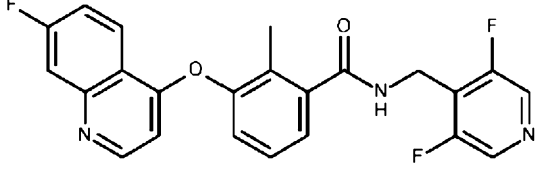
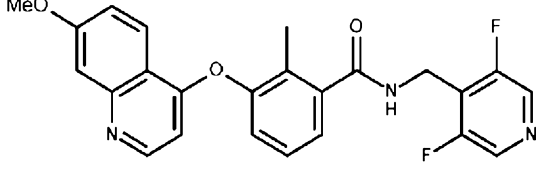
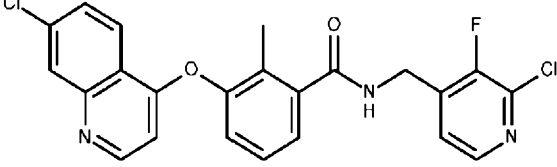
107	
108	
109	
110	
113	
114	
117	
122	

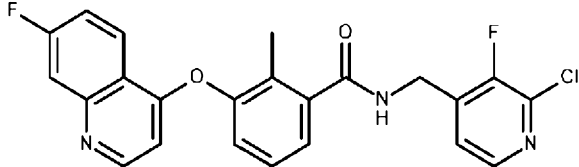
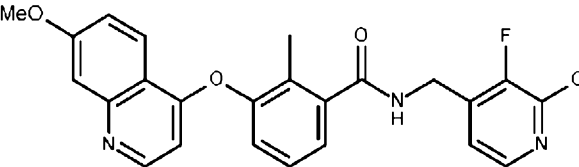
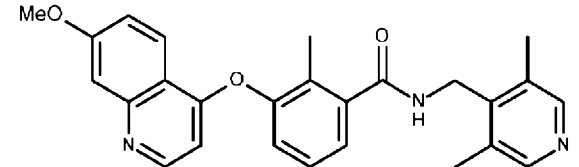
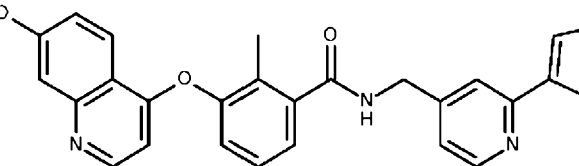
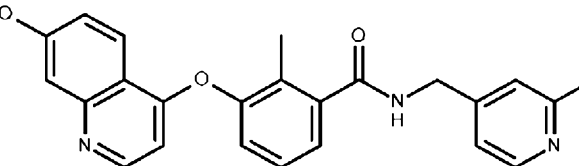
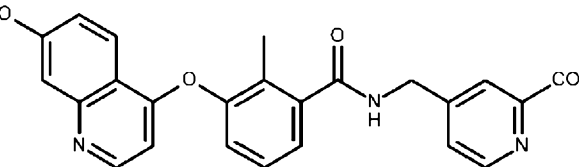
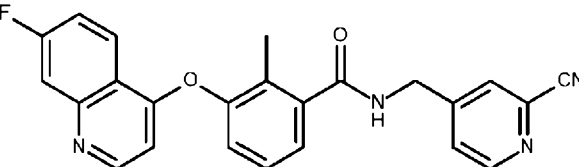
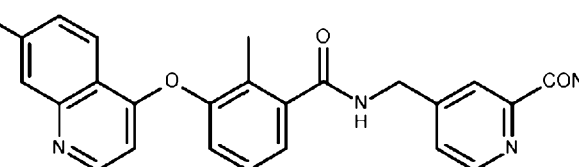
123	 <chem>CN1C=CC=C2C=CC=CC12C(=O)C3=CC=C(Oc4ccc5cnc6ccccc456)C3</chem>
124	 <chem>CN1C=CC=C2C=CC=CC12C(=O)C3=CC=C(C)C(Oc4ccc5cnc6ccccc456)=C3</chem>
127	 <chem>Nc1ccc2c(c1)cnc3ccccc23C(=O)NCC4=CC=CC=C4</chem>
128	 <chem>Brc1ccc2c(c1)cnc3ccccc23C(=O)NCC4=CC=CC=C4</chem>
129	 <chem>Brc1ccc2c(c1)cnc3ccccc23C(=O)NCC4=CC=NC=C4</chem>
130	 <chem>Brc1ccc2c(c1)cnc3ccccc23C(=O)NCC4=CC=NC=C4C5=CC=C(F)C=C5</chem>
131	 <chem>Brc1ccc2c(c1)cnc3ccccc23C(=O)NCC4=CC=C(F)C=C4C5=CC=C(F)C=C5</chem>
132	 <chem>Brc1ccc2c(c1)cnc3ccccc23C(=O)NCC4=CC=NC=C4</chem>

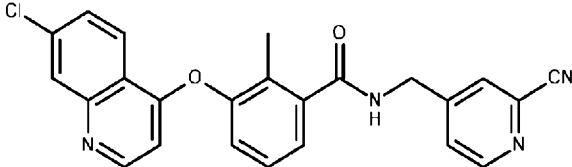
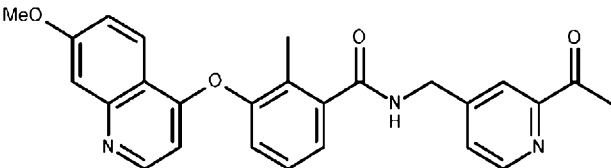
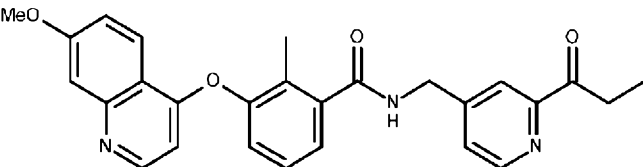
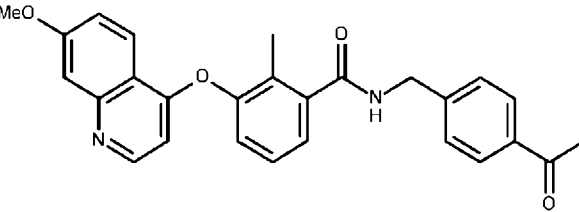
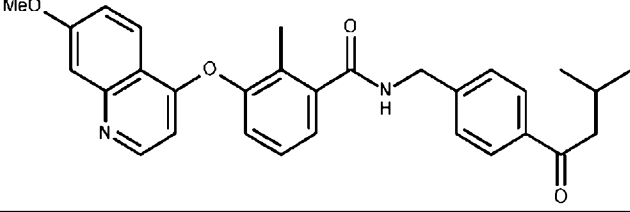
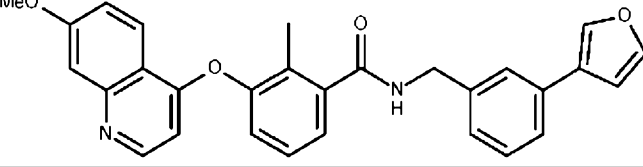
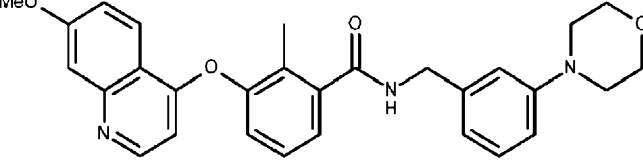
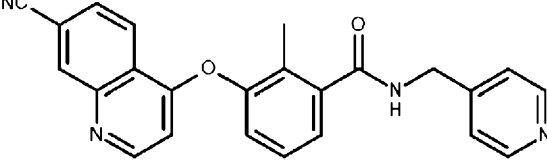
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

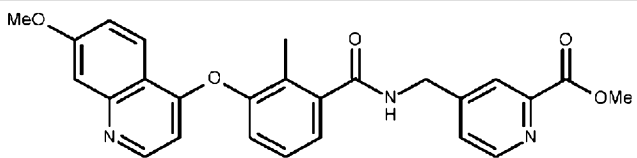
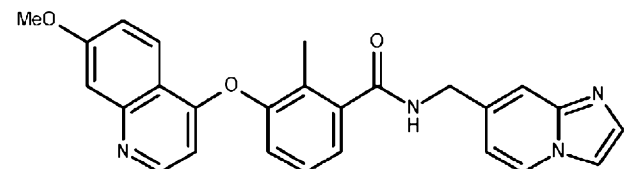
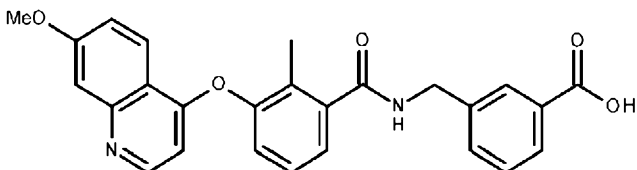
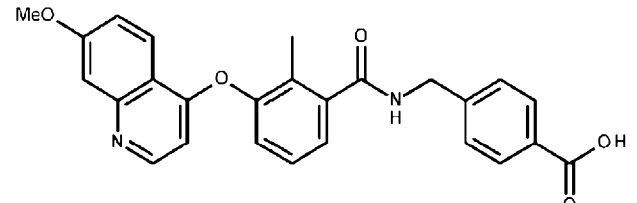
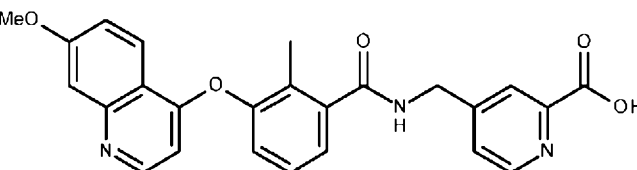
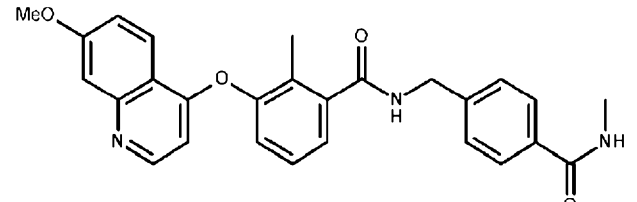
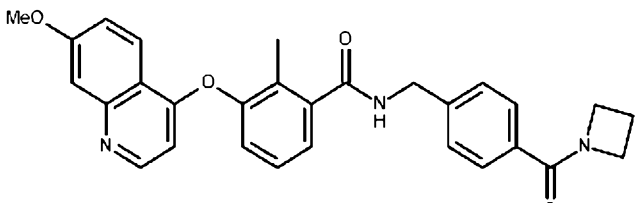
141	<chem>C1CCN1c2ccc3ncncc3c2Oc4ccc(cc4)C(=O)NCC5=CC=CN=C5</chem>
142	<chem>CNc1ccc2ncncc2c1Oc3cc(F)ccc3C(=O)NCC4=CC=CN=C4</chem>
143	<chem>CN(C)c1ccc2ncncc2c1Oc3cc(F)ccc3C(=O)NCC4=CC=CN=C4</chem>
144	<chem>C1CCN1c2ccc3ncncc3c2Oc4cc(F)ccc4C(=O)NCC5=CC=CN=C5</chem>
145	<chem>CNc1ccc2ncncc2c1Oc3cc(F)ccc3C(=O)NCC4=CC=C(F)C=C4</chem>
146	<chem>CN(C)c1ccc2ncncc2c1Oc3cc(F)ccc3C(=O)NCC4=CC=C(F)C=C4</chem>
147	<chem>C1CCN1c2ccc3ncncc3c2Oc4cc(F)ccc4C(=O)NCC5=CC=C(F)C=C5</chem>

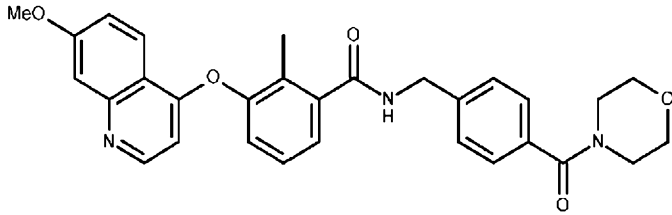
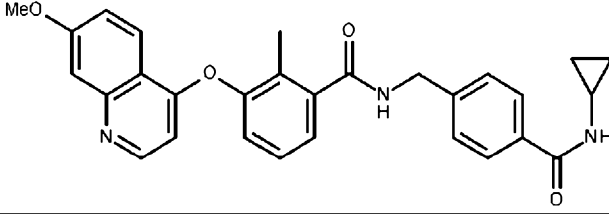
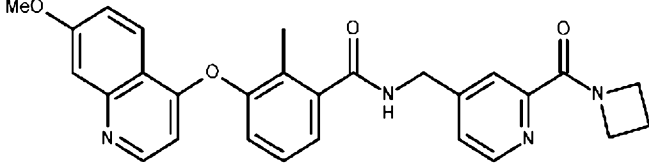
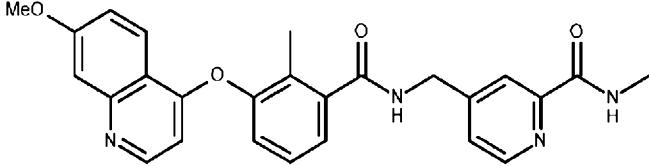
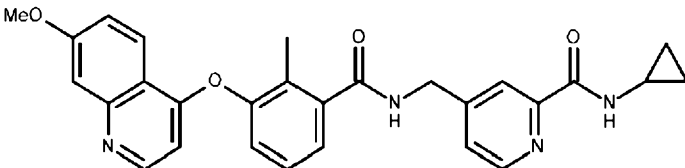
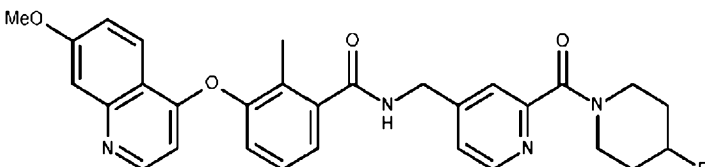
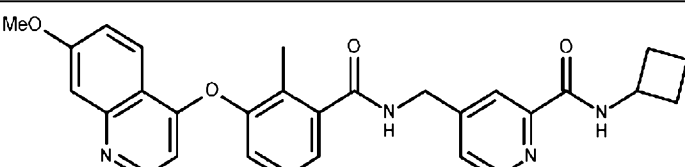
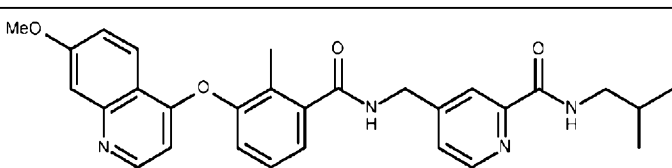
148	 <chem>CN(C)c1ccc2ncncc12Oc1cccc(C)c1C(=O)NCCc1cccnc1</chem>
149	 <chem>CN(C)C1=CC=C2N=CN=C12Oc1cccc(C)c1C(=O)NCCc1cccnc1</chem>
150	 <chem>C1CCN1c1ccc2ncncc12Oc1cccc(C)c1C(=O)NCCc1cccnc1</chem>
151	 <chem>CN(C)c1ccc2ncncc12Oc1cccc(C)c1C(=O)NCCc1ccc(F)cc1</chem>
152	 <chem>CN(C)C1=CC=C2N=CN=C12Oc1cccc(C)c1C(=O)NCCc1ccc(F)cc1</chem>
153	 <chem>C1CCN1c1ccc2ncncc12Oc1cccc(C)c1C(=O)NCCc1ccc(F)cc1</chem>
154	 <chem>Nc1ccc2ncncc12Oc1cccc(C)c1C(=O)NCCc1ccccc1</chem>

155	 <chem>Cc1ccc(Oc2cnc3cc(C)ccc3n2)cc1C(=O)NCCc4ccccc4</chem>
160	 <chem>Clc1ccc(Oc2cnc3cc(C)ccc3n2)cc1C(=O)NCCc4cc(Cl)c(Cl)cn4</chem>
161	 <chem>Fc1ccc(Oc2cnc3cc(C)ccc3n2)cc1C(=O)NCCc4cc(Cl)c(Cl)cn4</chem>
162	 <chem>COc1ccc(Oc2cnc3cc(C)ccc3n2)cc1C(=O)NCCc4cc(Cl)c(Cl)cn4</chem>
163	 <chem>Clc1ccc(Oc2cnc3cc(C)ccc3n2)cc1C(=O)NCCc4cc(F)c(F)cn4</chem>
164	 <chem>Fc1ccc(Oc2cnc3cc(C)ccc3n2)cc1C(=O)NCCc4cc(F)c(F)cn4</chem>
165	 <chem>COc1ccc(Oc2cnc3cc(C)ccc3n2)cc1C(=O)NCCc4cc(F)c(F)cn4</chem>
166	 <chem>Clc1ccc(Oc2cnc3cc(C)ccc3n2)cc1C(=O)NCCc4cc(F)c(Cl)cn4</chem>

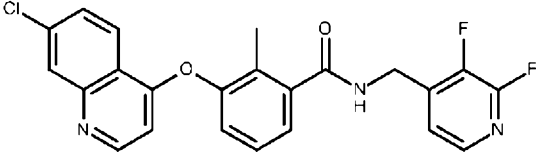
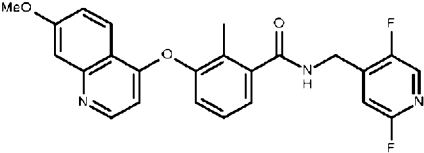
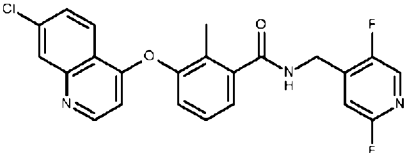
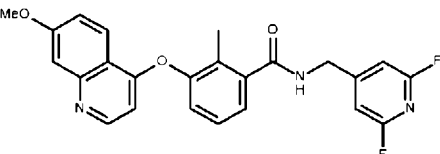
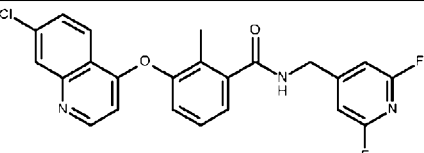
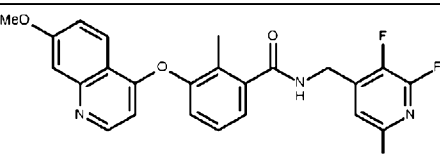
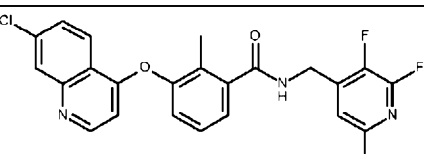
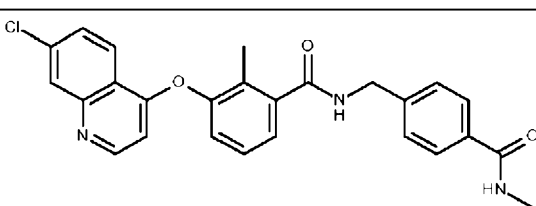
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	

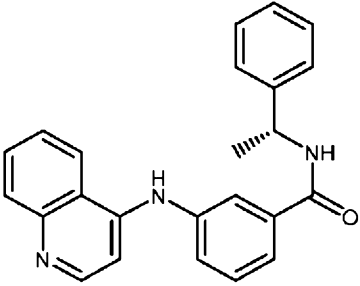
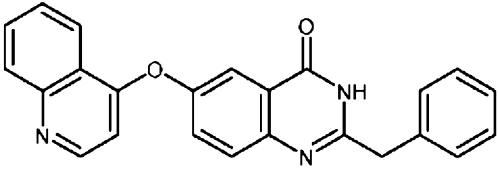
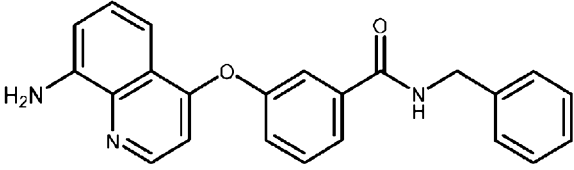
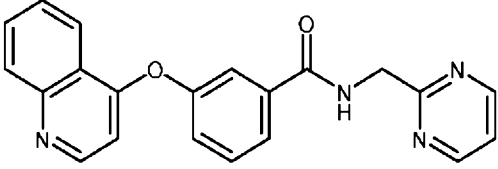
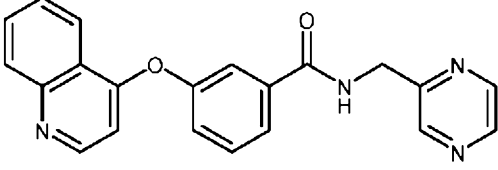
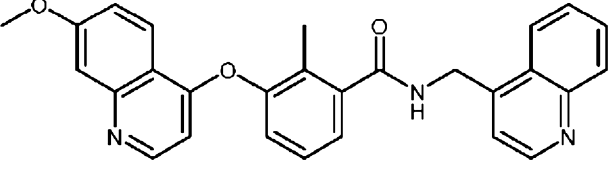
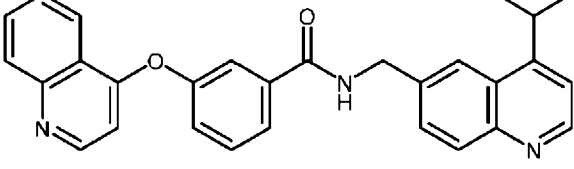
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	

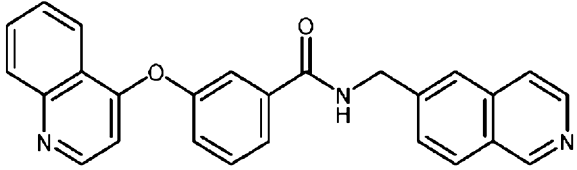
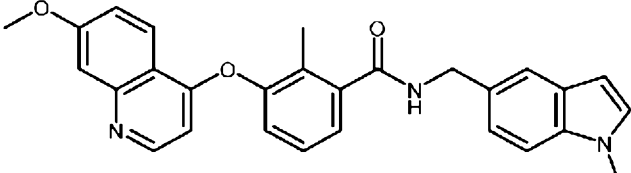
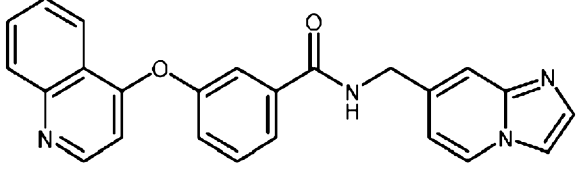
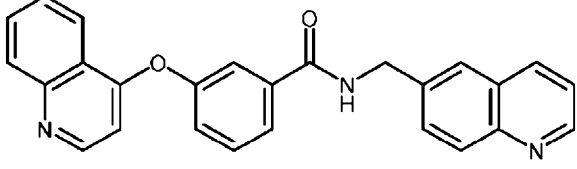
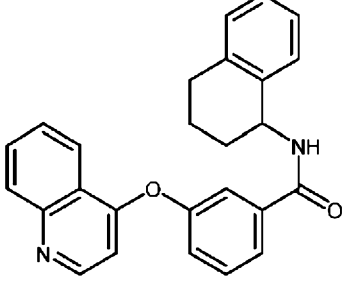
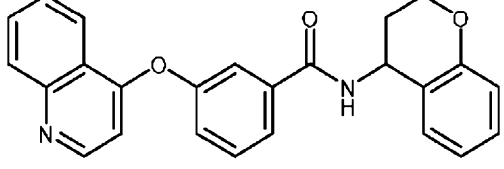
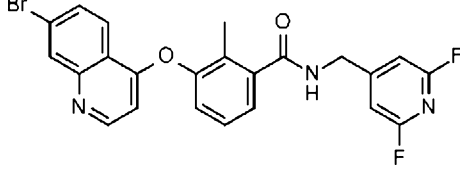
186	
191	
192	
193	
194	
195	
196	

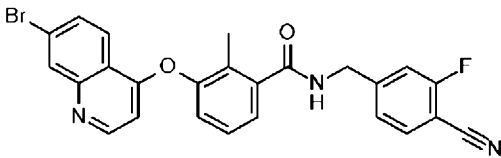
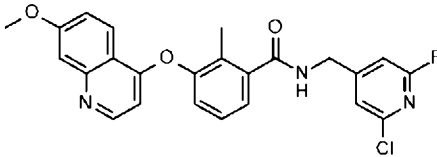
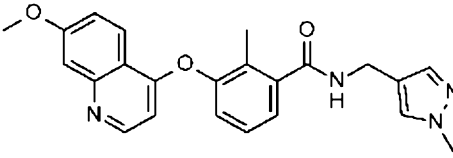
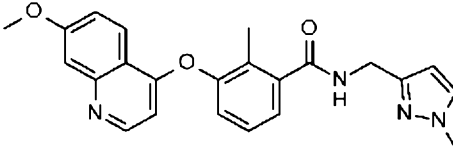
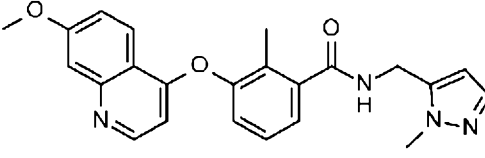
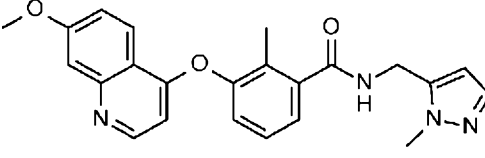
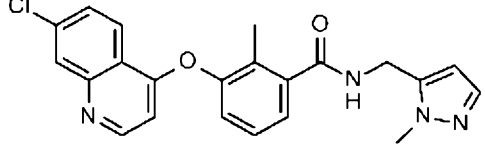
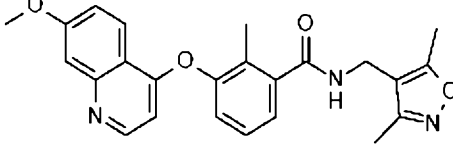
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	
204	

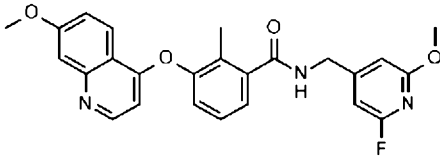
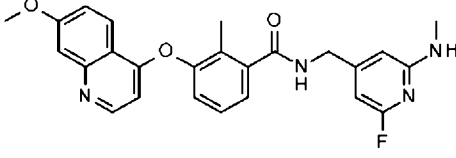
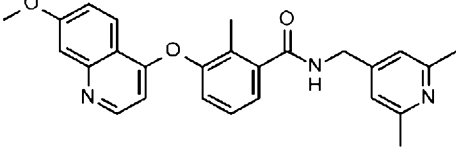
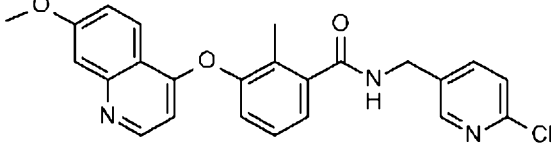
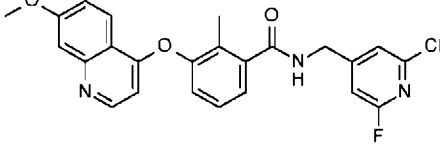
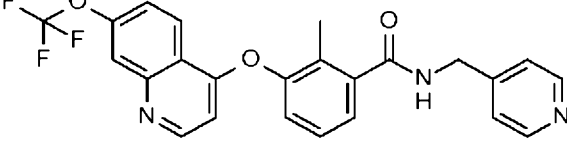
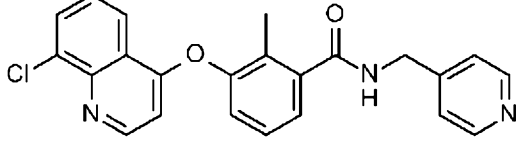
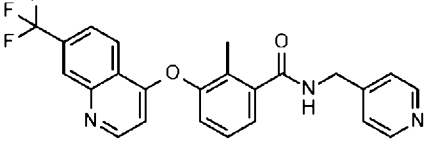
205	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC2=CC=C(C#N)C=C2)C=C1Oc1ccc(Cl)cn1</chem>
206	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC2=CC=C(F)C=C2)C=C1Oc1ccc(Cl)cn1</chem>
207	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC2=CC=C(F)C=C2)C=C1Oc1ccc(Cl)cn1</chem>
208	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC2=CC=NC=C2F)C=C1Oc1ccc(Cl)cn1</chem>
209	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC2=CC=C(F)C=C2C#N)C=C1Oc1ccc(Cl)c(O)c1</chem>
210	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC2=CC=C(C#N)C=C2F)C=C1Oc1ccc(Cl)c(O)c1</chem>
211	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC2=CC=NC=C2)C=C1Oc1ccc(Cl)c(O)c1</chem>
224	 <chem>CC1=CC=C(C(=O)NCC2=CC=NC=C2F)C=C1Oc1ccc(Cl)c(O)c1</chem>

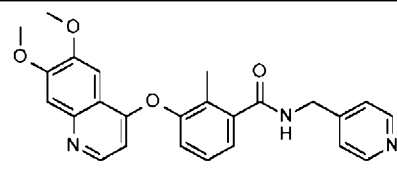
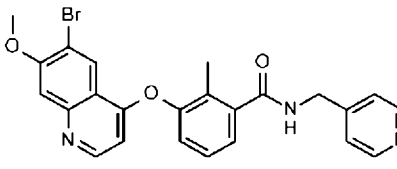
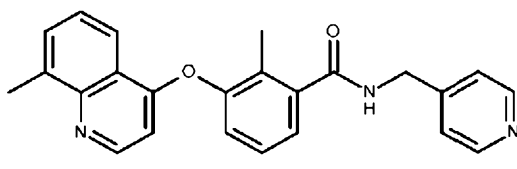
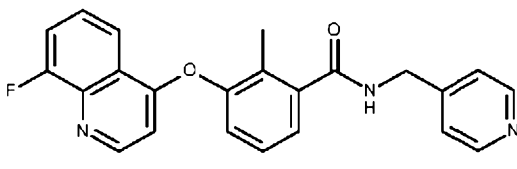
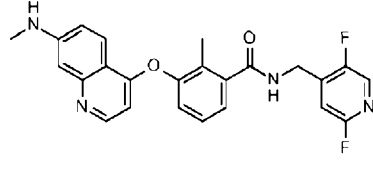
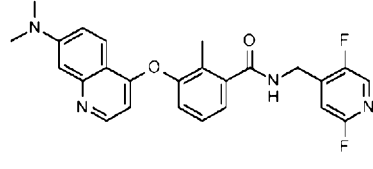
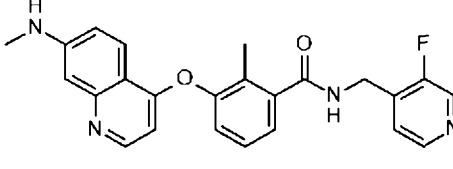
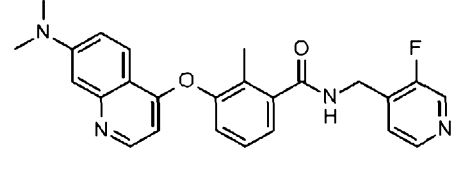
225	
226	
227	
228	
229	
230	
231	
232	

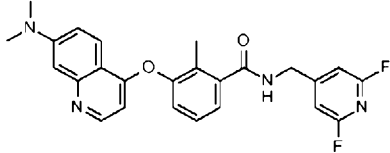
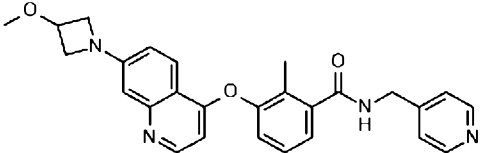
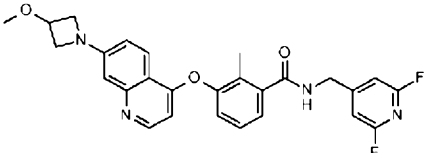
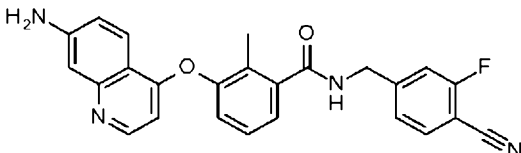
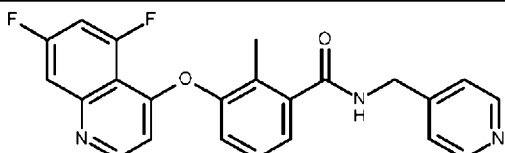
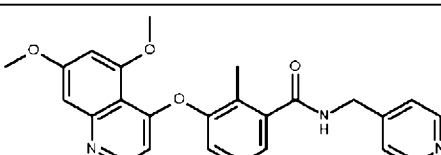
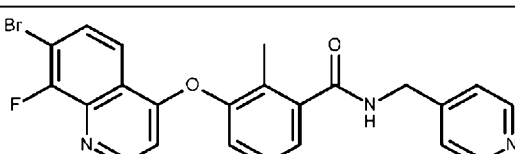
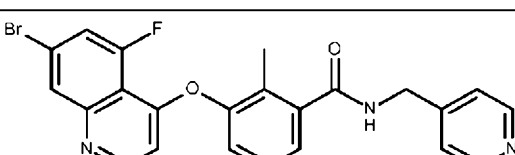
233	
235	
236	
237	
238	
239	
240	

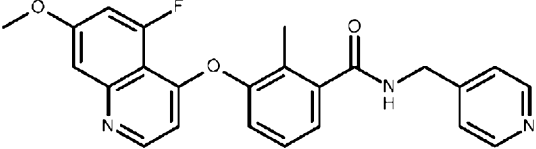
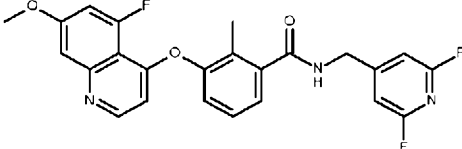
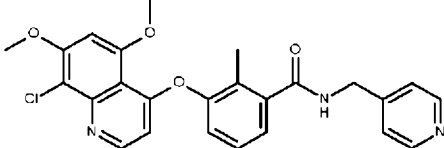
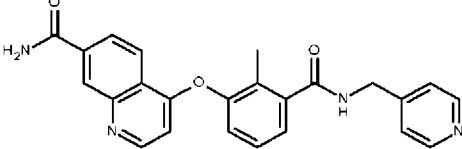
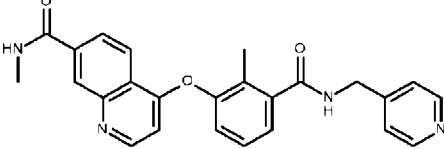
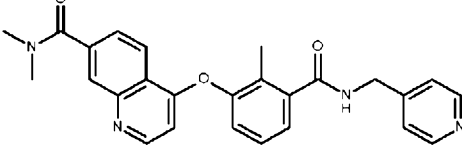
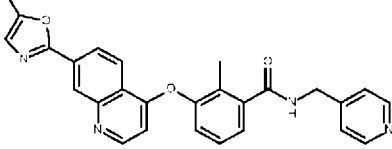
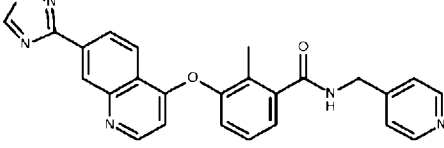
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	

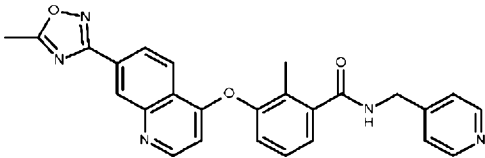
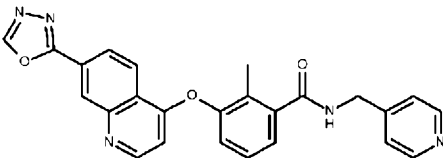
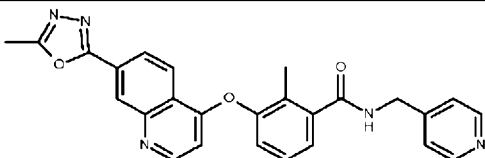
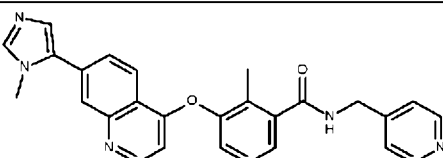
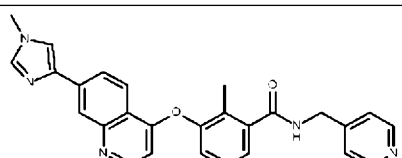
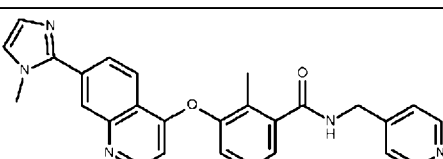
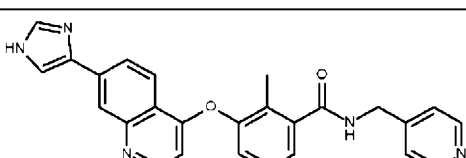
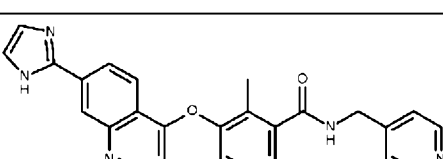
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	

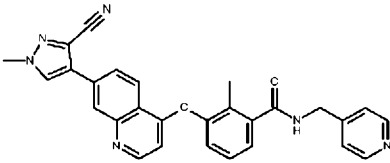
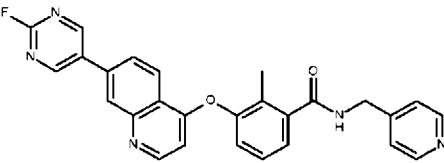
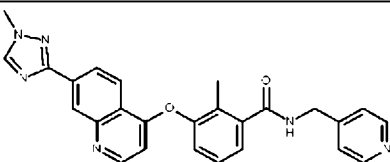
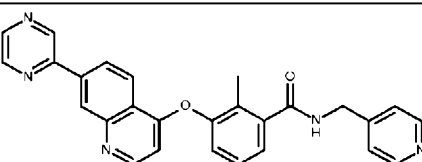
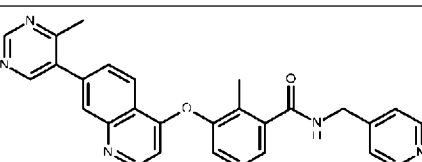
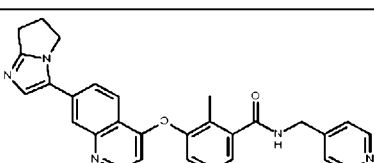
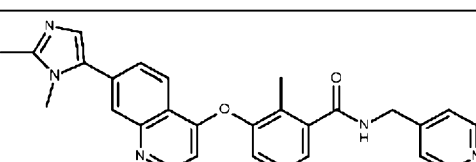
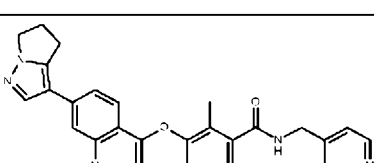
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	

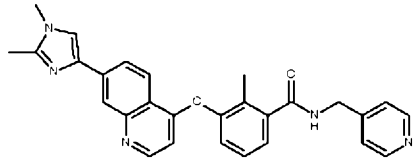
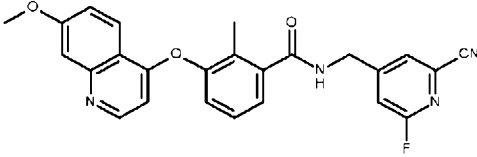
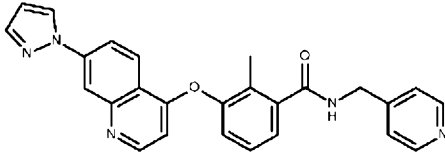
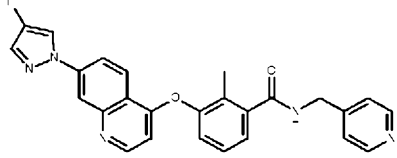
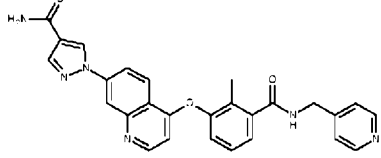
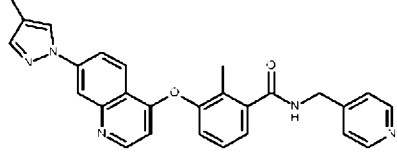
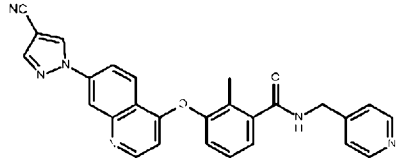
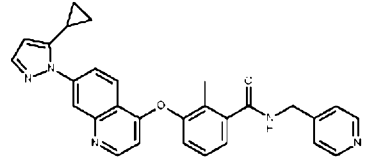
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	
271	

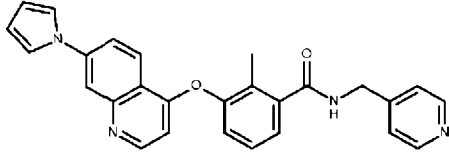
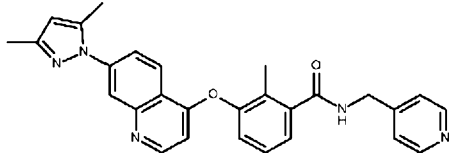
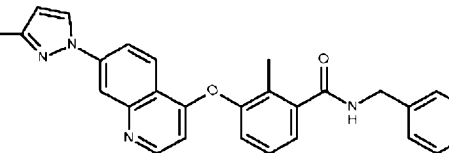
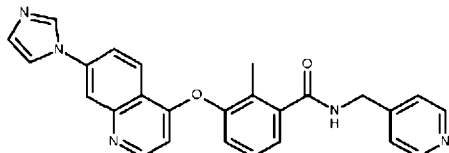
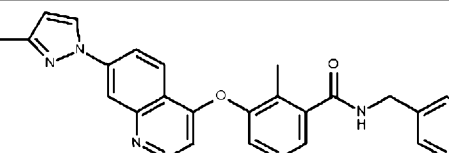
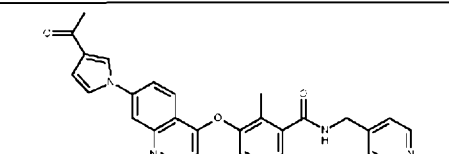
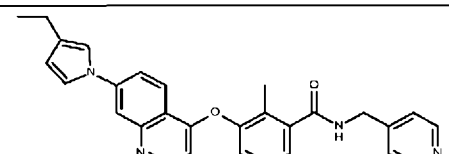
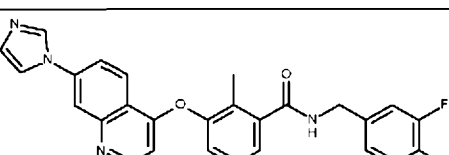
272	
273	
274	
275	
279	
280	
281	
282	

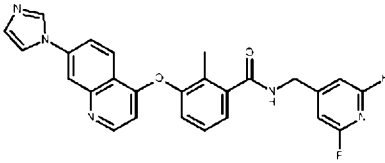
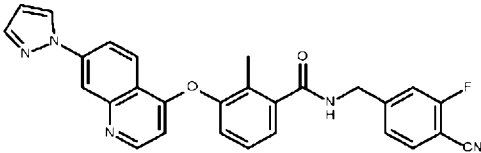
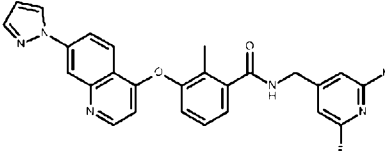
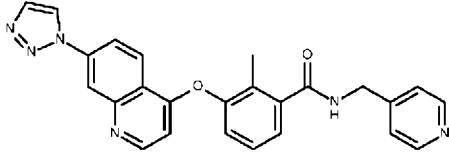
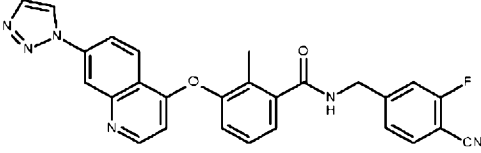
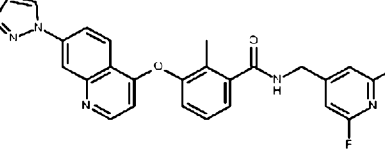
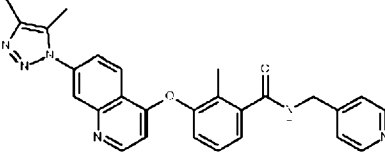
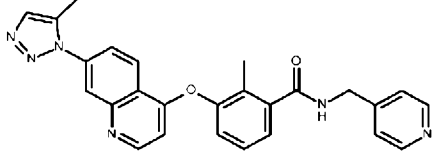
283	
284	
285	
288	
289	
290	
291	
293	

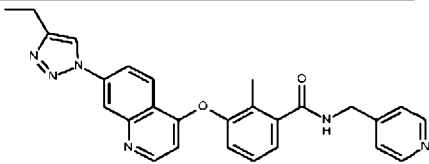
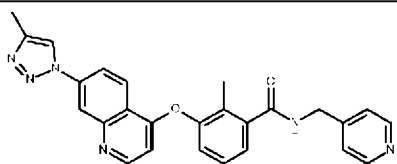
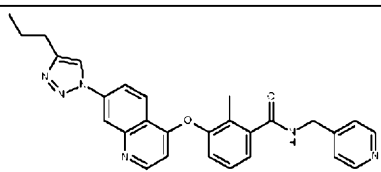
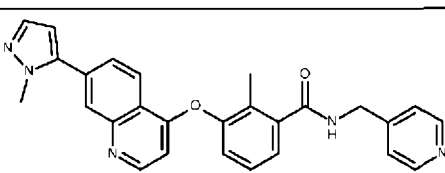
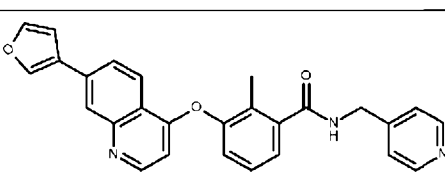
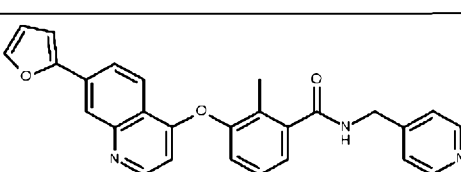
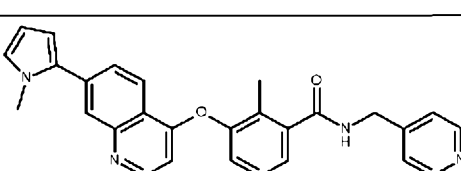
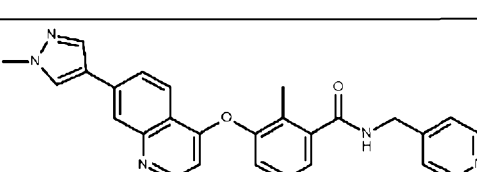
294	
297	
301	
303	
304	
305	
306	
307	

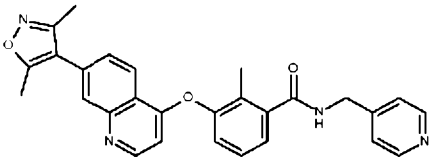
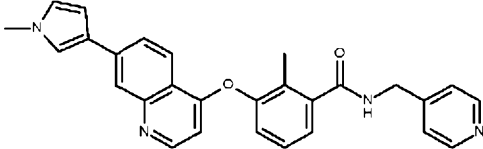
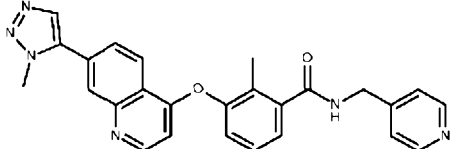
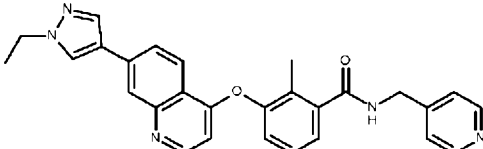
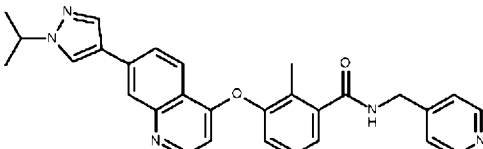
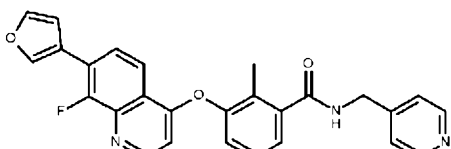
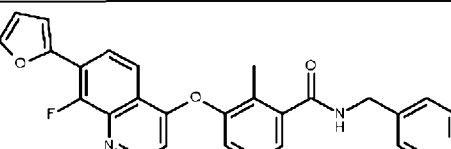
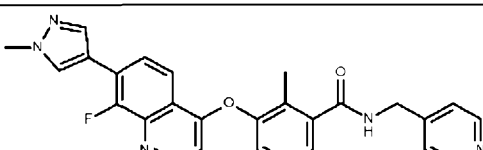
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	
315	

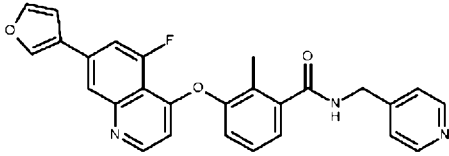
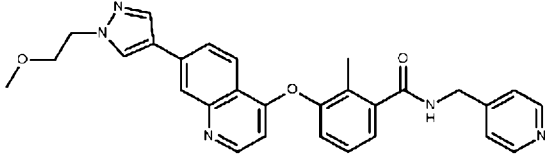
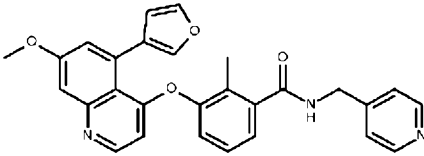
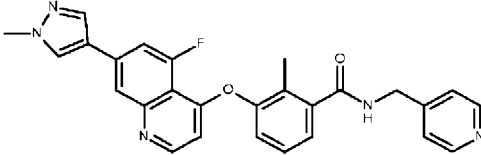
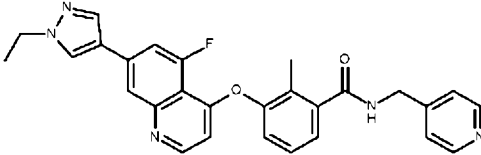
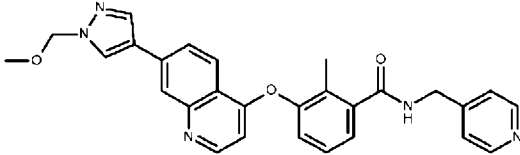
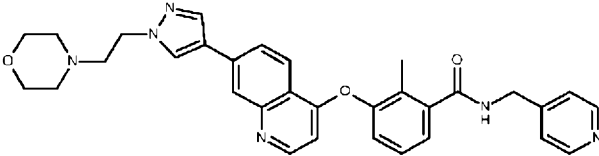
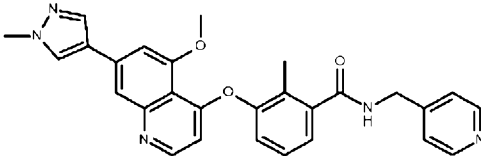
316	
317	
318	
319	
320	
321	
322	
323	

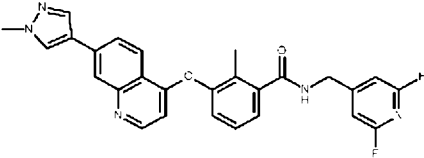
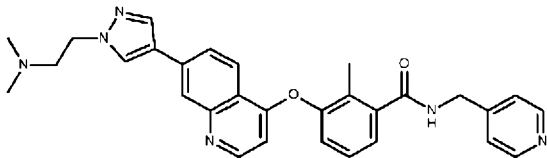
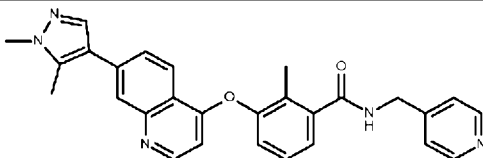
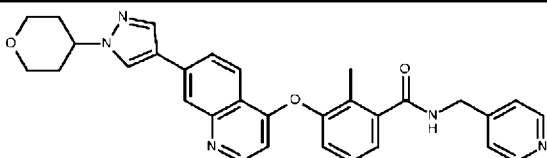
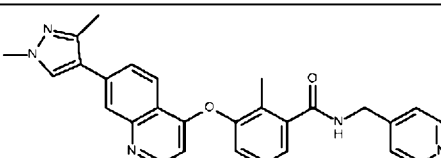
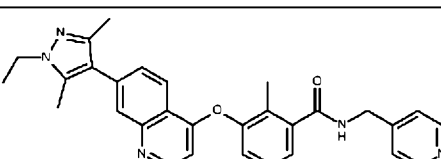
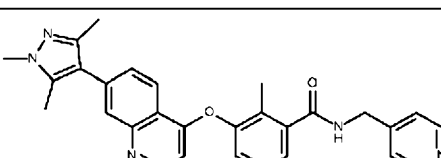
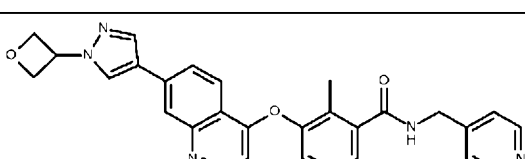
324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	

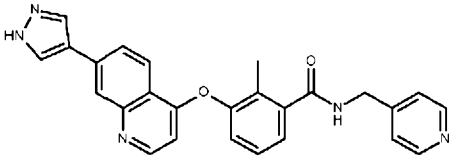
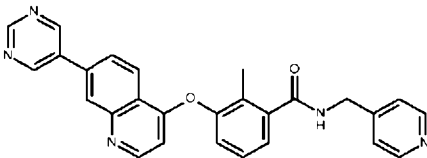
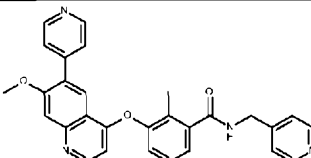
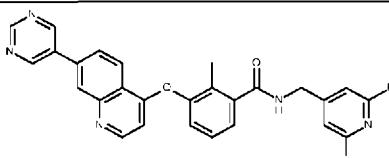
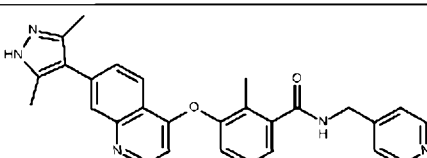
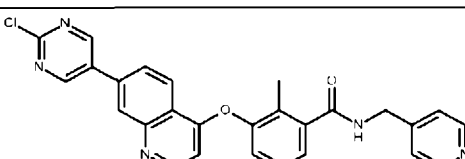
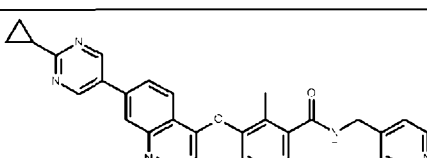
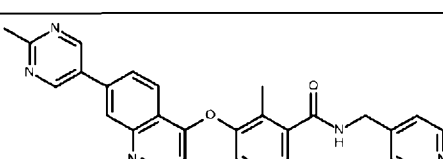
332	
333	
334	
336	
337	
338	
339	
340	

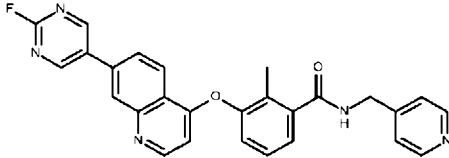
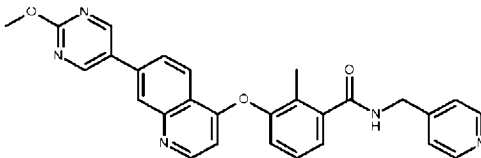
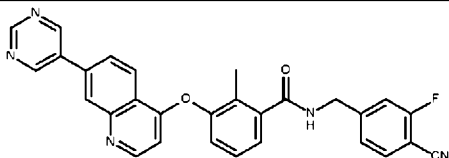
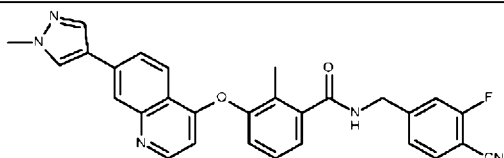
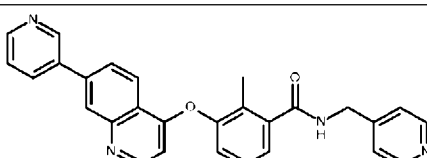
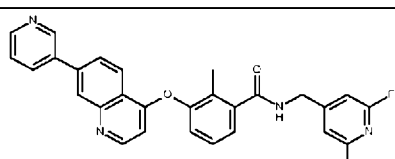
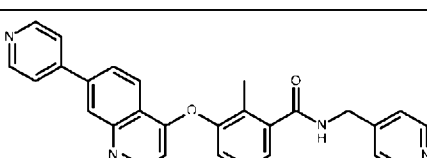
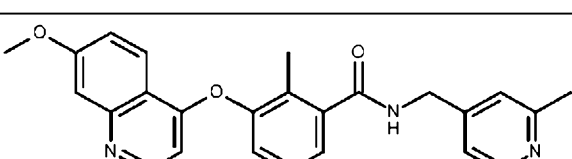
341	
342	
343	
344	
345	
346	
347	
348	

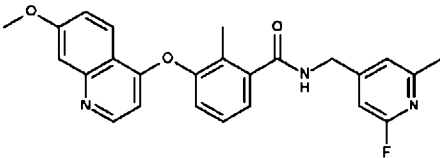
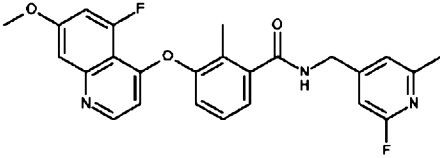
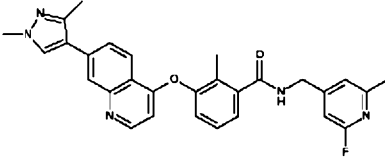
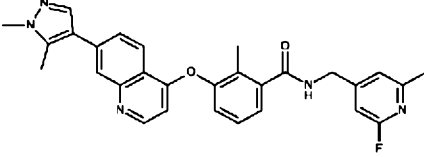
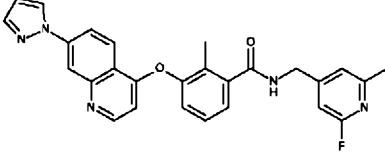
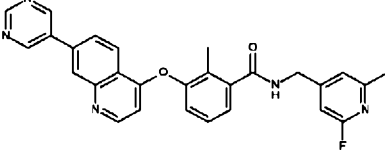
349	
350	
351	
352	
353	
354	
355	
356	

357	
358	
359	
360	
361	
362	
363	
364	

365	
366	
367	
368	
369	
370	
371	
372	

373	
374	
375	
376	
377	
378	
379	
380	

381	
382	
383	
384	
385	
386	
387	
388	

389	
390	
391	
392	
393	
394	

Пример 29. Исследования с использованием клеток. Биологическое исследование для определения пролиферации клеток в линиях клеток лейкоза.

Соединения исследованы в разных линиях клеток лейкоза (Molm-13, MV4-11, HL-60 и M-NFS-60). В каждом случае определяли пролиферацию клеток. Протоколы этих исследований описаны ниже.

MV4.11. Экспоненциально растущие клетки MV4.11 (DSMZ, ACC-102) высевали по  $2 \cdot 10^4$  на 200 мкл полной среды. 20 мкл разведения исследуемого соединения добавляли в каждую лунку и планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Необработанные клетки и положительный контроль (0,5% triton X-100, в течение последних 15 мин) выступали в качестве стандарта для максимальной и минимальной жизнеспособности. В конце инкубации 100 мкл надосадочной жидкости удаляли и заменяли на 10 мкл раствора WST-1 (Cell Proliferation Reagent WST-1, Roche Applied Science). После инкубации в течение 3 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> измеряли оптические плотности при 450 нм и 620 нм для фона на считывающем устройстве для микропланшетов (Envision 2105, Perkinelmer).

MOLM-13. Экспоненциально растущие клетки MOLM-13 (DSMZ, ACC-554) высевали по  $2 \cdot 10^4$  на 200 мкл полной среды. 20 мкл Разведения исследуемого соединения добавляли в каждую лунку и планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Необработанные клетки и положительный контроль (0,5% triton X-100, в течение последних 15 мин) выступали в качестве стандарта для максимальной и минимальной жизнеспособности. В конце инкубации 100 мкл надосадочной жидкости удаляли и заменяли на 10 мкл раствора WST-1 (Cell Proliferation Reagent WST-1, Roche Applied Science). После инкубации в течение 3 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> измеряли оптические плотности при 450 нм и 620 нм для фона на считывающем устройстве для микропланшетов (Envision 2105, Perkinelmer).

M-NFS-60. Экспоненциально растущие клетки M-NFS-60 (ATCC, CRL-1838) высевали по  $10^4$  на 200 мкл полной среды с бета-меркаптоэтанолом и M-CSF (62 нг/мл) или IL34 (500 нг/мл). 20 мкл Разведения исследуемого соединения добавляли в каждую лунку и планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Необработанные клетки и положительный контроль (0,5% triton X-100, в течение по-

следних 15 мин) выступали в качестве стандарта для максимальной и минимальной жизнеспособности. В конце инкубации 100 мкл надосадочной жидкости удаляли и заменяли на 10 мкл раствора WST-1 (Cell Proliferation Reagent WST-1, Roche Applied Science). После инкубации в течение 3 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> измеряли оптические плотности при 450 нм и 620 нм для фона на считывающем устройстве для микропланшетов (Envision 2105, Perkinelmer).

HL-60. Экспоненциально растущие клетки HL-60 (DSMZ, ACC-3) высевали по  $2 \cdot 10^4$  на 200 мкл полной среды RPMI. 20 мкл Разведения исследуемого соединения добавляли в каждую лунку и планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Необработанные клетки и положительный контроль (0,5% triton X-100, в течение последних 15 мин) выступали в качестве стандарта для максимальной и минимальной жизнеспособности. В конце инкубации 100 мкл надосадочной жидкости удаляли и заменяли на 10 мкл раствора WST-1 (Cell Proliferation Reagent WST-1, Roche Applied Science). После инкубации в течение 3 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> измеряли оптические плотности при 450 нм и 620 нм для фона на считывающем устройстве для микропланшетов (Envision 2105, Perkinelmer).

Измеряли IC<sub>50</sub> и эксперименты проводили по меньшей мере дважды. Некоторые биологические результаты этих исследований приведены в следующей таблице.

Приведены следующие NB IC<sub>50</sub>:



Таблица 2

Результаты биологического исследования с использованием клеток для определения пролиферации клеток в линиях клеток лейкоза

Соединения	MV4.11	MOLM-13	M-NFS-60	HL-60
3				
4				
5				
6				
7				
8				
10				
13				
14				
15				
16				
17				
18				

19				
20				
21				
22				
23				
25				
27				
28				
29				
30				
31				
32				
33				
34				
35				
36				
37				
38				
39				
40				
41				
42				
44				
45				
46				
47				
48				
49				
50				
51				

52				
54				
55				
56				
57				
58				
59				
60				
61				
62				
63				
64				
65				
66				
67				
68				
71				
72				
74				
75				
76				
84				
85				
86				
87				
88				
89				
90				
91				

92				
93				
94				
95				
96				
97				
98				
99				
100				
101				
102				
103				
104				
105				
106				
107				
108				
109				
110				
113				
114				
117				
122				
123				
124				
127				
132				
134				
135				

136				
137				
138				
139				
140				
141				
142				
143				
144				
145				
146				
147				
148				
149				
150				
151				
152				
153				
154				
155				
160				
161				
162				
163				
164				
165				
166				
167				
168				

169				
170				
171				
172				
173				
174				
175				
176				
177				
178				
179				
180				
181				
182				
186				
191				
192				
193				
194				
195				
196				
197				
198				
199				
200				
201				
202				
203				
204				

205				
206				
207				
208				
209				
210				
211				
224				
225				
226				
227				
228				
229				
232				
250				
251				
252				
253				
254				
257				
258				
259				
261				
262				
263				
264				
266				
267				
268				

269				
270				
271				
272				
273				
274				
275				
279				
280				
283				
284				
285				
288				
289				
290				
291				
293				
294				
297				
301				
303				
304				
305				
306				
307				
308				
309				
310				
311				

312				
313				
314				
315				
316				
317				
318				
319				
320				
321				
322				
323				
324				
325				
326				
327				
328				
329				
330				
331				
332				
333				
334				
336				
337				
338				
339				
340				
341				

342				
343				
344				
345				
346				
347				
348				
349				
350				
351				
352				
353				
354				
355				
356				
357				
358				
359				
360				
361				
352				
363				
364				
365				
366				
367				
368				
369				
370				

371				
372				
373				
374				
375				
376				
377				
378				
379				
378				
379				
380				
381				
382				
383				
384				
385				
386				
387				
388				
389				
390				
391				
392				
393				
394				

Пример 30. Исследования с использованием клеток. Биологическое исследование для определения пролиферации клеток в линиях нераковых клеток.

Рецептор CSF1R экспрессировали в линиях клеток НЕК по приведенным ниже протоколам.

НЕК-CSF1R-STAT5-Luc. Экспоненциально растущие клетки НЕК293Т (ATCC® CRL-3216™), эктопически экспрессирующие рецептор CSF1R человека (Origene) и пять копий элемента ответа STAT5 (STAT5 RE, promega), который вызывает транскрипцию репортера люциферазы, высевали по  $5 \cdot 10^3$  на 200 мкл полной среды DMEM. На следующий день 2,25 мкл разведения исследуемого соединения добавляли в каждую лунку и стимулировали с помощью 600 нг/мл M-CSF. Планшеты инкубировали в течение 24 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Нестимулированные клетки выступали в качестве стандарта для максимальной и минимальной индукции. В конце инкубации 25 мкл Steady-Glo® Luciferase Assay System (Promega) добавляли после 5 мин лизиса, люминесценцию измеряли на считывающем устройстве для микропланшетов (Envision 2105, Perkinelmer).

НЕК-CSF1R-SRE-Luc. Экспоненциально растущие клетки НЕК293Т (ATCC® CRL-3216™), эктопически экспрессирующие рецептор CSF1R человека (Origene) и Serum Response Element (SRE, promega),

который вызывает транскрипцию репортера люциферазы, высевали по  $5 \cdot 10^3$  на 200 мкл полной среды DMEM. На следующий день 2,25 мкл разведения исследуемого соединения добавляли в каждую лунку и стимулировали с помощью 600 нг/мл M-CSF. Планшеты инкубировали в течение 24 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Нестимулированные клетки выступали в качестве стандарта для максимальной и минимальной индукции. В конце инкубации 25 мкл Steady-Glo® Luciferase Assay System (Promega) добавляли после 5 мин лизиса, люминесценцию измеряли на считывающем устройстве для микропланшетов (Envision 2105, Perkinelmer).

HEK-CSF1R-WST-1. Экспоненциально растущие клетки HEK293T (ATCC® CRL-3216™), высевали по  $5 \cdot 10^3$  на 200 мкл полной среды DMEM. На следующий день 20 мкл разведения исследуемого соединения добавляли в каждую лунку и планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Необработанные клетки и положительный контроль (0,5% triton X-100, в течение последних 15 мин) выступали в качестве стандарта для максимальной и минимальной жизнеспособности. В конце инкубации 100 мкл надосадочной жидкости удаляли и заменяли на 10 мкл раствора WST-1 (Cell Proliferation Reagent WST-1, Roche Applied Science). После инкубации в течение 3 ч при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> измеряли оптические плотности при 450 нм и 620 нм для фона на считывающем устройстве для микропланшетов (Envision 2105, Perkinelmer).

Измеряли IC<sub>50</sub> и эксперименты проводили по меньшей мере дважды. Некоторые биологические результаты этих исследований приведены в следующей таблице.

Приведены следующие NB IC<sub>50</sub>:



Таблица 3

Результаты биологического исследования с использованием клеток для определения пролиферации клеток в линиях нераковых клеток

Соединения	HEK-CSF1R-STAT5 люцифераза	HEK-CSF1R-STAT5 WST-1	HEK-CSF1R-SRE люцифераза	HEK-CSF1R-SRE WST-1
17	Dark	Light	Dark	Light
23	Dark	Light	Dark	Light
29	Dark	Light	Light	Light
30	Dark	Light	Dark	Light
31	Dark	Light	Light	Light
32	Dark	Light	Dark	Light
33	Dark	Light	Dark	Light
34	Dark	Light	Dark	Light
35	Dark	Light	Dark	Light
40	Dark	Light	Dark	Light
44	Dark	Light	Dark	Light
48	Dark	Light	Dark	Light
49	Dark	Light	Light	Light
50	Dark	Light	Light	Light
54	Dark	Light	Light	Light
56	Dark	Light	Light	Light

58				
59				
62				
63				
64				
65				
66				
67				
84				
88				
89				
90				
92				
93				
94				
95				
96				
97				
98				
99				
101				
103				
105				
107				
108				
109				
113				
134				
135				

136				
137				
138				
139				
140				
143				
145				
146				
147				
148				
149				
150				
151				
152				
153				
154				
163				
165				
168				
171				
172				
173				
174				
175				
176				
177				
178				
179				
182				

186				
191				
194				
195				
196				
197				
198				
199				
200				
201				
202				
203				
204				
205				
206				
207				
208				
209				
210				
211				
224				
225				
226				
227				
228				
229				
232				
250				
251				

252				
253				
254				
255				
256				
257				
258				
259				
261				
262				
263				
264				
266				
267				
268				
269				
270				
271				
272				
273				
274				
275				
279				
280				
283				
284				
285				
288				
289				

290				
291				
293				
294				
297				
301				
303				
304				
305				
306				
307				
308				
309				
310				
311				
312				
313				
314				
315				
316				
317				
318				
319				
320				
321				
322				
323				
324				
325				

326				
327				
328				
329				
330				
331				
332				
333				
334				
336				
337				
338				
339				
340				
341				
342				
343				
344				
345				
346				
347				
348				
349				
350				
351				
352				
353				
354				
355				

356				
357				
358				
359				
360				
361				
362				
363				
364				
365				
366				
367				
368				
369				
370				
371				
372				
373				
374				
375				
376				
377				
378				
379				
380				
381				
382				
383				
384				

385				
386				
387				
388				
389				
390				
391				
392				
393				
394				

Пример 31. Связанные с мишенью исследования. Биологическое исследование для определения ингибирования протеинкиназы.

Проводили биологическое исследование для определения ингибирования протеинкиназы. Исследования связывания киназ проводили для разных киназ с использованием платформы SelectScreen Biochemical Kinase Profiling Service® (ThermoFisher Scientific). Для всех киназ использовали технологию Z'-Lyte® биохимического исследования киназы. Ингибирование исследовали при 50 нМ дважды для каждого соединения и результаты приведены в процентах. Некоторые данные приведены в следующей таблице.

Таблица 4

Результаты связанного с мишенью биологического исследования

Соединения	CSF1R	FLT3	Kit	PDGFRA	PDGFRB
3	71	6	7	18	27
7	85	14	20	16	22
10	71	18	11	17	24
16	81	7	15	23	24
17	83	-4	14	15	12
24	97	44	29	24	34
25	95	48	32	27	39
26	102	47	32	35	50
27	93	39	26	23	44
29	93	2	17	21	28
30	72	10	8	8	11
32	96	8	2	2	6
33	78	16	4	10	14
74	83	25	20	7	12

75	79	16	20	-1	10
84	91	37	34	16	54
85	85	26	31	22	28
88	85	29	30	31	53
89	86	36	21	49	48
90	77	26	9	28	28
92	94	50	13	24	60
93	82	3	2	23	24
94	93	27	32	30	45
98	79	6	5	6	23
99	75	26	0	17	20
101	81	37	27	25	40
103	73	8	7	-5	13
107	85	19	11	22	25
108	88	6	10	11	13
140	83	8	3	11	19
142	61	9	13	11	9
143	77	3	8	14	32
148	75	7	0	4	12
150	81	12	3	8	15
151	79	0	4	9	21
152	77	13	3	10	25

Пример 32. Эффективность соединения 32 в модели вызванной стрептозотоцином диабетической невропатической боли.

Эксперимент проводили с использованием самцов мышей C57B16J (получены у Charles River) в возрасте 8 недель. Для этого исследования использовали по 6 мышей в группе.

Диабет вызывали путем одной IP инъекции 200 мкг/мл раствора стрептозотоцина (100 мкл/10 г). Гликемию определяли до, и в D+3 и D+7 после инъекции. Все мыши после инъекции обладали концентрацией глюкозы в крови <350 мг/дл в D+7, и затем их использовали для исследования анальгетической способности соединений.

Соединение 32 вводили перорально по 6 мг/мл в растворе Carpyol 90 (50 мкл/10 г) и прегабалин вводили подкожно по 0,5 мг/мл в фосфатном буфере (100 мкл/10 г) в D+14 и D+16. После введения соединения в моменты времени +1 ч, +2 ч, +4 ч и +6 ч исследовали зависимость от времени.

Порог механического ответа мышей измеряли с помощью калиброванных нитей Von Frey по методике вверх/вниз, слепой для экспериментатора. Измерения проводили перед инъекцией стрептозотоцина и через 14 дней после нее.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SigmaPlot 12.5. Максимальный возможный эффект в процентах рассчитывали следующим образом:

$$\%MPE = [(Test - Prest) / (cut-off - Prest)] \cdot 100,$$

где значения cut-off, Test и Prest означали соответственно исходное значение, значение в момент времени после введения и значение до введения.

Таблица 5

Анальгетический эффект соединения 32 после введения, выраженный в % от исходного

Обработка	Исходное значение	До введения лекарственного средства	+1 ч	+2 ч	+4 ч	+6 ч
Разбавитель (Carpyol 90)	100,0±6,0	20,8±3,6	18,0±2,1	18,9±1,9	13,3±2,1	13,9±1,2
Прегабалин	100,0±3,7	17,5±3,1	81,2±7,9	86,0±9,1	45,0±5,3	23,5±2,1
Соединение 32	100,0±5,9	26,6±3,5	59,3±7,2	58,2±12,0	37,9±5,3	22,2± 2,3

Таблица 6

Анальгетический эффект соединения 32 после введения, выраженный в % MPE

Обработка	+1 ч	+2 ч	+4 ч	+6 ч
Разбавитель (Carpyol 90)	-6,2±6,1	-4,9±5,6	-12,4±6,4	-11,9±6,9
Прегабалин	80,7±10,8	84,6±10,6	33,9±5,8	5,9±4,3
Соединение 32	46,9±8,9	48,2±18,1	15,4±7,4	4,4±3,6

Пример 33. Эффективность соединения 108 в модели вызванной стрептозотоцином диабетической невропатической боли.

Эксперимент проводили с использованием самцов мышей C57B16J (получены у Charles River) в возрасте 8 недель. Для этого исследования использовали по 10 мышей в группе.

Диабет вызывали путем одной IP инъекции 200 мкг/мл раствора стрептозотоцина (100 мкл/10 г). Гликемию определяли до, в D+3 и D+7 после инъекции. Все мыши после инъекции обладали концентрацией глюкозы в крови <350 мг/дл в D+7, и затем их использовали для исследования анальгетической способности соединений.

Соединение 108 вводили перорально по 2, 5 и 10 мг/мл в 0,9% растворе NaCl (50 мкл/10 г) и прегабалин вводили подкожно по 0,5 мг/мл в м (100 мкл/10 г) в D+14 и D+17. После введения соединения в моменты времени +1 ч, +2 ч, +4 ч и +6 ч исследовали зависимость от времени.

Порог механического ответа мышей измеряли с помощью калиброванных нитей Von Frey по методике вверх/вниз, слепой для экспериментатора. Измерения проводили перед инъекцией стрептозотоцина и через 14 дней после нее.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SigmaPlot 12.5. Максимальный возможный эффект в процентах рассчитывали следующим образом:

$$\%MPE = [(Test - Prest) / (cut-off - Prest)] \cdot 100,$$

где значения cut-off, Test и Prest означали соответственно исходное значение, значение в момент времени после введения и значение до введения.

Таблица 7

Анальгетический эффект соединения 108 после введения, выраженный в % от исходного

Обработка	Исходное значение	До введения лекарственного средства	+1 ч	+2 ч	+4 ч	+6 ч
Разбавитель (0,9% NaCl)	100,0±8,6	23,9±3,5	19,8±2,9	22,7±3,1	17,0±2,8	24,7±3,6
Прегабалин	100,0±8,2	21,2±3,4	80,6±12,4	85,7±10,7	45,6±13,0	30,3±4,8
Соединение 108, 2 мг/мл	100,0±5,7	27,8±3,8	74,6±9,1	66,2±9,0	48,9±6,9	27,6± 3,5
Соединение 108, 5 мг/мл	100,0±4,2	22,3±2,9	65,2±7,0	80,1±11,4	48,3±7,0	29,6± 3,5
Соединение 108, 10 мг/мл	100,0±6,6	20,4±2,7	103,5±14,9	112,9±19,1	58,9±11,6	41,0± 8,9

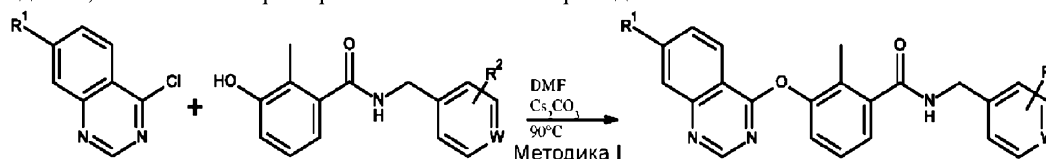
Таблица 8

Анальгетический эффект соединения 32 после введения, выраженный в % МРЕ

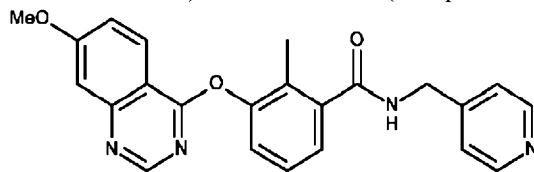
Обработка	+1 ч	+2 ч	+4 ч	+6 ч
Разбавитель (0,9% NaCl)	-5,9±3,2	-2,5±4,9	-10,0±4,8	-0,9±9,4
Прегабалин	76,6±15,4	79,5±13,7	31,0±17,0	10,9±7,5
Соединение 108, 2 мг/мл	63,5±12,5	58,7±12,4	29,7±9,3	1,6±8,6
Соединение 108, 5 мг/мл	53,5±9,2	68,9±14,1	33,2±9,6	16,9±6,5
Соединение 108, 10 мг/мл	105,6±19,1	117,4±20,7	42,3±10,8	20,36±8,8

Сравнительный пример 34. Методика получения аналогов на основе хиназолина 395-397 (т.е. сравнительных соединений 395-397, т.е. СС395, СС396 и СС397).

Следующие методики иллюстрируют получение сравнительных соединений на основе хиназолина по методике I, описанной в примере 2. Схема синтеза приведена ниже.

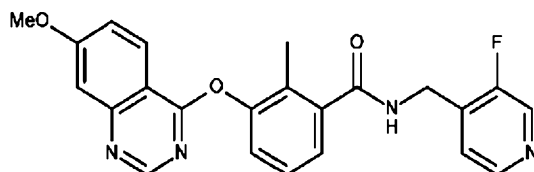


Получение 3-(7-метоксихиназолин-4-ил)окси-2-метил-N-(4-пиридилметил)бензамида (CC395)



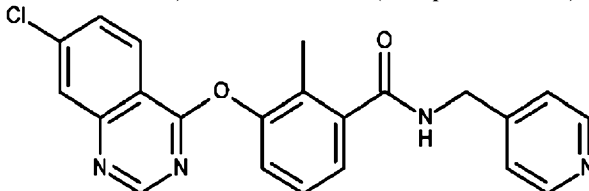
Соединение CC395 синтезировали из промежуточного продукта 81e (0,20 ммоль) и 4-хлор-7-метоксихиназолина (0,20 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 65% выходом (52 мг) по общей методике I.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,08 (t,  $J=5,93$  Hz, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,54-8,52 (m, 2H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 7H), 4,49 (d,  $J=5,94$  Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=401,35$  ( $\text{MH}^+$ ).

Получение N-[(3-фтор-4-пиридил)метил]-3-(7-метоксихиназолин-4-ил)окси-2-метилбензамида (CC396)



Соединение CC396 синтезировали из промежуточного продукта 81f (0,20 ммоль) и 4-хлор-7-метоксихиназолина (0,20 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 44% выходом (37 мг) по общей методике I.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,10 (t,  $J=5,73$  Hz, 1H), 8,63 (bs, 1H), 8,54 (d,  $J=1,68$  Hz, 1H), 8,43-8,42 (m, 1H), 8,34-8,32 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 6H), 4,55 (d,  $J=5,92$  Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,10 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=419,35$  ( $\text{MH}^+$ ).

Получение 3-(7-хлорхиназолин-4-ил)окси-2-метил-N-(4-пиридилметил)бензамида (CC397)



Соединение CC397 синтезировали из промежуточного продукта 81e (0,30 ммоль) и 4,7-дихлорхиназолина (0,30 ммоль) в виде белого порошкообразного вещества с 57% выходом (69 мг) по общей методике I.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (част./млн): 9,10 (t,  $J=6,13$  Hz, 1H), 8,75 (bs, 1H), 8,55-8,53 (m, 2H), 8,47 (d,  $J=8,72$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J=1,97$  Hz, 1H), 7,86 (dd,  $J=1,99$  и 8,66 Hz, 1H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,37-7,35 (m, 2H), 4,49 (d,  $J=6,03$  Hz, 2H), 2,13 (s, 3H); MS (ESI,  $\text{EI}^+$ ):  $m/z=405,25$  ( $\text{MH}^+$ ).

Сравнительный пример 35. Исследования с использованием клеток для сопоставления соединений 32, 44, 108 и сравнительных соединений на основе хиназолина CC395-CC397.

Исследования с использованием клеток соединений CC395-CC397, приведенные выше, для M-NFS-60 и HEK-CSF1R выполнены по методикам, описанным в примере 29 и 30, и проведено сопоставление с их хинолиновыми аналогами 32, 44 и 108.  $\text{IC}_{50}$  приведены ниже в табл. 9.

Таблица 9

Результаты биологических исследований с использованием клеток для определения пролиферации клеток в линиях раковых и нераковых клеток

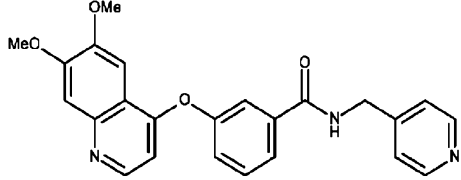
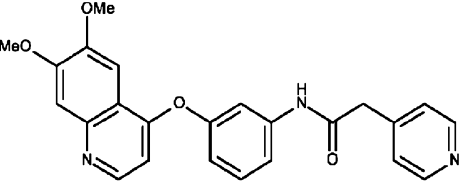
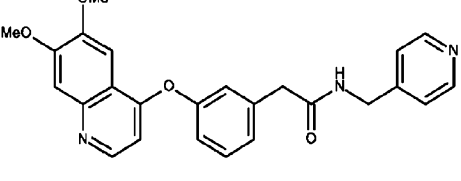
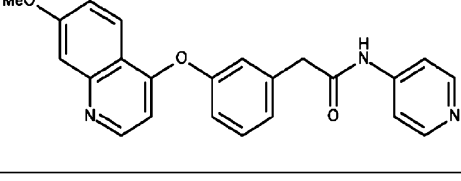
	Структура	M-NFS-60	HEK-CSF1R-STAT5
		IC 50 (нМ)	
CC 395		636	926
32		34	26
CC 396		415	600
44		19	7
CC 397		1260	4147
108		58	29

Установлено, что хинолиновые аналоги 32, 44 и 108 соответственно характеризуются 19-кратным, 22-кратным и 22-кратным увеличением IC<sub>50</sub> по отношению к M-NFS-60, и соответственно 36-кратным, 86-кратным и 145-кратным увеличением IC<sub>50</sub> по отношению к HEK-CSF1R-STAT5 по сравнению со сравнительным примером сравнительных соединений на основе хинолина CC395, CC396 и CC397, поэтому соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают лучшим ингибирующим эффектом по отношению к линиям раковых M-NFS-60 и нераковых HEK-CSF1R-STAT5 клеток.

Сравнительный пример 36. Аналоги 398-401 (т.е. соединение 398 и сравнительные соединения 399-401, т.е. CC399, CC400 и CC401).

Аналоги 398-401 получены для иллюстрации неэквивалентности связывающей группы CONH. Результаты биологических исследований приведены ниже в таблице.

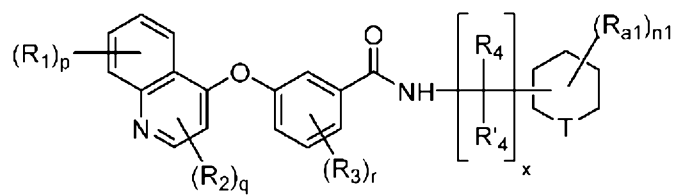
Результаты биологических исследований с использованием клеток для определения пролиферации клеток в линиях раковых и нераковых клеток

	Структура	M-NFS-60	HEK-CSF1R-STAT5
		IC 50 (нМ)	
398		198	58
CC399		5213	3539
CC400		4215	2266
CC401		7512	3846

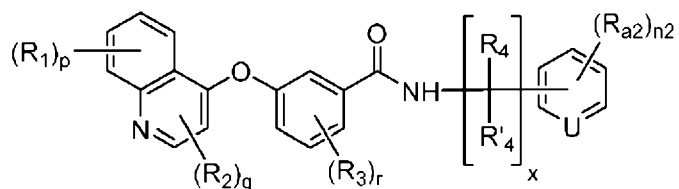
Установлено, что карбоксамид 398 соответственно характеризуется 26-кратным, 21-кратным и 38-кратным уменьшением IC<sub>50</sub> по отношению к M-NFS-60, и соответственно 61-кратным, 39-кратным и 67-кратным уменьшением IC<sub>50</sub> по отношению к HEK-CSF1R-STAT5 по сравнению со сравнительными соединениями CC399, CC400 и CC401, поэтому соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают лучшим ингибирующим эффектом по отношению к линиями раковых M-NFS-60 и нераковых HEK-CSF1R-STAT5 клеток.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

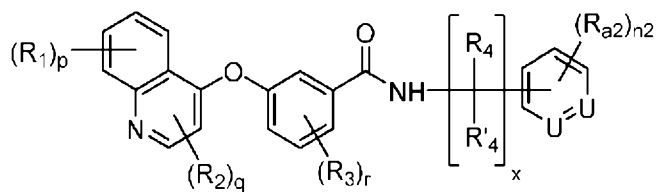
1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где указанное соединение описывается формулами (IIa)-(IXa) [соединения (C) класса (I), приведенные ниже]



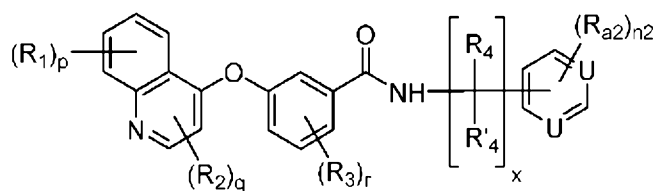
формула (IIa)



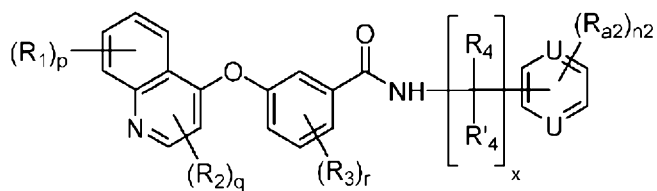
формула (IIIa)



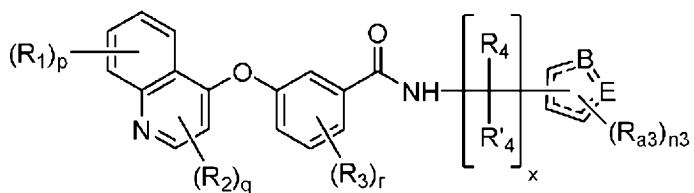
формула (IVa)



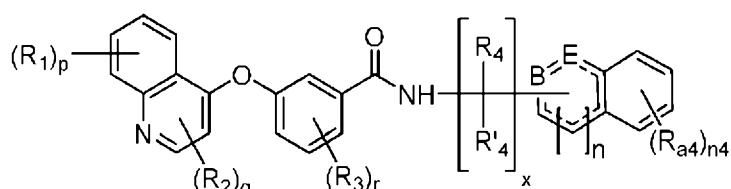
формула (Va)



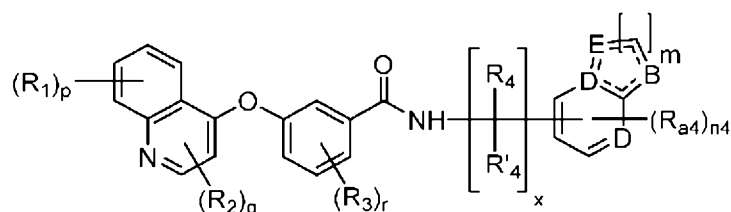
формула (VIa)



формула (VIIa)



формула (VIIIa)



формула (IXa)

где пунктирная связь означает необязательную двойную связь и

каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $CF_3$ ,  $OR_{21}$ ,  $SR_{21}$ ,  $N(R_{21})_2$ ,  $C(O)OR_{21}$  и  $CON(R_{21})_2$ , где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил обязательно содержат один или большее количество заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл,  $CF_3$ ,  $COR_{21}$ ,  $CON(R_{21})_2$ ,  $C(O)OR_{21}$ ,  $N(R_{21})_2$ ,  $CN$  или  $OR_{21}$ , и каждый необязательный алкильный, циклоалкильный, гетероциклический заместитель дополнительно необязательно замещен гетероциклом; и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, и где указанные алкильный и циклоалкильный заместители необязательно замещены галогеном; каждый из  $p$  является целым числом в диапазоне от 0 до 4; каждый из  $q$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-15}$  алкил,  $OR_{21}$  и  $N(R_{21})_2$ ; и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой водород или  $C_{1-15}$  алкил; каждый из  $r$  является целым числом в диапазоне от 0 до 3; при условии, что, если  $R_3=NR_{21}$ , то  $R_3$  и  $NH$  вместе могут образовывать насыщенный или ненасыщенный циклический фрагмент;

каждый из  $R_4$  и  $R'_4$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил, и  $x$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

$T$  представляет собой  $CH_2$ ;

каждый из  $U$  независимо в каждом случае выбран из группы, включающей  $C$ -галоген,  $C-R$ ,  $O$  или  $N$ ;  $R$  выбран из группы, включающей водород,  $OR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $C_{1-10}$  алкил или циклоалкил, где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород и  $C_{1-4}$  алкил;

каждый из  $D$  независимо в каждом случае выбран из группы, включающей  $C$ ,  $C-R$  или  $N$ , где  $R$  представляет собой водород;

$m$  является целым числом, равным 1 или 2;

$n$  является целым числом, равным 0 или 1;

каждый из  $R_{a1}$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой водород; каждый из  $n1$  представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 5;

каждый из  $R_{a2}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих:  $C_{1-15}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $OR_{11}$ ,  $SR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$  и  $CON(R_{11})_2$ , и каждый алкильный, циклоалкильный, арильный, гетероциклический, гетероарильный заместитель дополнительно необязательно замещен следующими: галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил,  $N(R_{11})_2$ ,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$ ,  $CON(R_{11})_2$  или  $OR_{11}$ , и где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, где указанные алкильный, циклоалкильный, гетероциклический заместители обязательно замещены галогеном; каждый из  $n2$  представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 4;

каждый из  $B$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, включающей  $C-R$ ,  $O$ ,  $N$ ,  $S$  и  $NR_7$ , где  $R$  выбран из группы, включающей водород или  $C_{1-10}$  алкил, который необязательно замещен атомом галогена, и где  $R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-6}$  алкила;

каждый из  $E$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, включающей  $C-R$ ,  $O$ ,  $N$ ,  $S$  и  $NR_7$ , где  $R$  выбран из группы, включающей водород или  $C_{1-10}$  алкил, который необязательно замещен атомом галогена, и где  $R_7$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-6}$  алкила;

каждый из  $R_{a4}$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой  $C_{1-15}$  алкил; каждый из  $n4$  представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2;

каждый из  $R_{a3}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из сле-

дующих:  $C_{1-15}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил, галоген,  $CF_3$ ,  $OR_{11}$ ,  $SR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$  и  $CON(R_{11})_2$ , и каждый алкильный, циклоалкильный, арильный, гетероциклический, гетероарильный заместитель дополнительно необязательно замещен следующими: галоген, алкил, циклоалкил,  $N(R_{11})_2$ ,  $CN$  или  $OR_{11}$ , и где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил и гетероцикл, где указанный алкильный, циклоалкильный и гетероциклический заместители необязательно замещены галогеном; каждый из  $n_3$  представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 2;

указанный циклоалкил представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую 3-7 элементов кольца в одном кольце; указанный гетероцикл представляет собой насыщенный, частично насыщенный или полностью насыщенный моноцикл, бицикл или трицикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из числа O или N; указанный арил представляет собой фенил, нафтил или антраценил, необязательно карбоциклически сконденсированный с циклоалкилом или гетероциклом, содержащим 5-7 элементов кольца; указанный гетероарил представляет собой моноциклическую кольцевую структуру, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, или бициклическую ароматическую группу, содержащую от 8 до 10 атомов, содержащую 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа O или N.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват,

где T представляет собой  $CH_2$ ;

каждый из U независимо в каждом случае выбран из группы, включающей C-галоген, C-R, O или N; предпочтительно R означает водород или  $C_{1-4}$  алкил, более предпочтительно U независимо в каждом случае выбран из группы, включающей C-R или N и R означает водород;

D независимо и в каждом случае выбран из группы, включающей C, C-R или N, и R означает водород;

$R_{a1}$  означает водород;

каждый из  $R_{a2}$  независимо выбран из группы, состоящей из следующих: галоген,  $OR_{11}$ ,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $SR_{11}$ ,  $N(R_{11})_2$ ,  $COOR_{11}$ ,  $CO(R_{11})_2$  и  $CON(R_{11})_2$ , и где каждый из  $R_{11}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-4}$  алкил, циклоалкил и гетероцикл; еще более предпочтительно, если каждый из  $R_{a2}$  независимо выбран из группы, состоящей из следующих: галоген,  $OC_{1-4}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $CF_3$ ,  $CN$ ,  $COOH$ ,  $COO(C_{1-4}$  алкил),  $CO$ (гетероцикл),  $CO(C_{1-4}$  алкил),  $CONH(C_{1-4}$  алкил) и  $CONH$ (циклоалкил); и каждый из  $n_2$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

каждый из V независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: C-R, O и  $NR_7$ , где  $R_7$  выбран из группы, состоящей из следующих: водород или  $C_{1-4}$  алкил и R означает водород или  $C_{1-4}$  алкил;

каждый из  $R_{a4}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила; и каждый из  $n_4$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

каждый из  $R_{a3}$  независимо выбран из группы, состоящей из следующих:  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил; каждый из  $n_3$  является целым числом в диапазоне от 0 до 2.

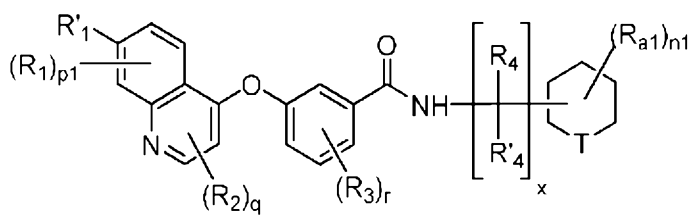
3. Соединение (C) по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват,

где каждый из  $R_1$  и  $R_2$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-6}$  алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероарил,  $CF_3$ ,  $OR_{21}$ ,  $SR_{21}$ ,  $N(R_{21})_2$ ,  $C(O)OR_{21}$  и  $CON(R_{21})_2$ , где указанный алкил, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил необязательно содержат один или большее количество заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: галоген,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{2-5}$  алкенил,  $C_{2-5}$  алкинил, циклоалкил, гетероцикл,  $CF_3$ ,  $COR_{21}$ ,  $CON(R_{21})_2$ ,  $C(O)OR_{21}$ ,  $N(R_{21})_2$ ,  $CN$  или  $OR_{21}$ , и каждый необязательный алкильный заместитель дополнительно необязательно замещен гетероциклом; и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород,  $C_{1-6}$  алкил и циклоалкил, и где указанные алкильный и циклоалкильный заместители необязательно замещены галогеном; каждый из r является целым числом в диапазоне от 0 до 4; каждый из q является целым числом в диапазоне от 0 до 2;

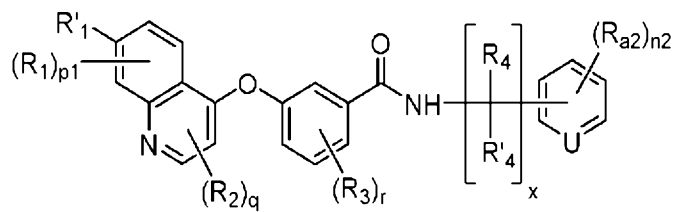
каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-15}$  алкил,  $OR_{21}$  и  $N(R_{21})_2$ ; где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород и  $C_{1-15}$  алкил; каждый из g является целым числом в диапазоне от 0 до 3; при условии, что, если  $R_3=NR_{21}$ , то  $R_3$  и NH вместе могут образовывать насыщенный или ненасыщенный циклический фрагмент;

каждый из  $R_4$  и  $R'_4$  независимо друг от друга и в каждом случае выбраны из группы, состоящей из следующих: водород и  $C_{1-6}$  алкил, и x является целым числом в диапазоне от 0 до 2.

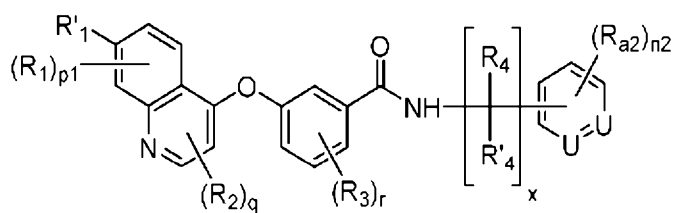
4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где указанное соединение описывается формулами (IIa-a)-(IXa-a) [соединения (C) класса (I), приведенные ниже]



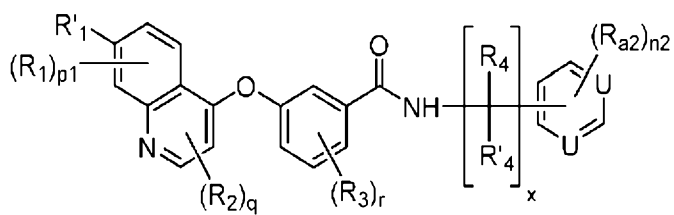
формула (IIa-a)



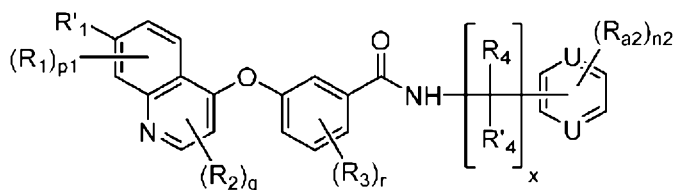
формула (IIIa-a)



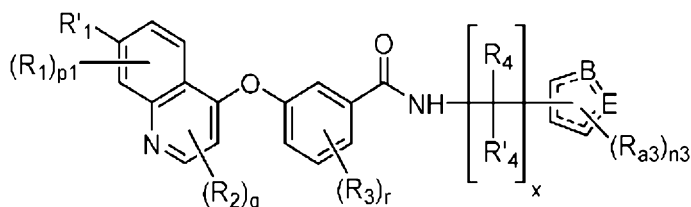
формула (IVa-a)



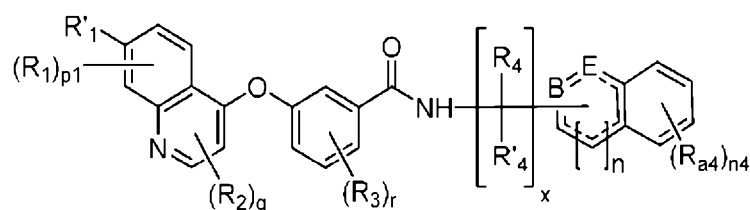
формула (Va-a)



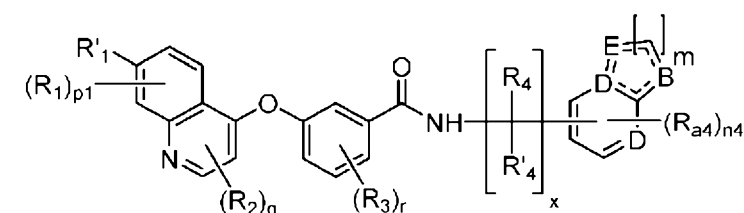
формула (VIa-a)



формула (VIIa-a)



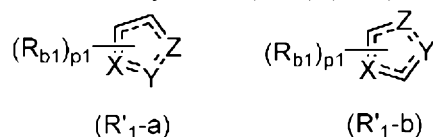
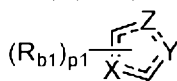
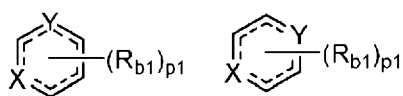
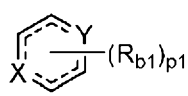
формула (VIIIa-a)



формула (IXa-a)

где  $R_1, R_2, R_3, R_4, R'_4, R_{a1}, R_{a2}, R_{a3}, R_{a4}, T, U, B, E, D, q, r, x, n1, n2, n3, n4, m, n$  являются такими, как определено в п.1;

$R'_1$  выбран из группы, состоящей из следующих: (R'<sub>1</sub>-a)-(R'<sub>1</sub>-d):

(R'<sub>1</sub>-a)(R'<sub>1</sub>-b)(R'<sub>1</sub>-c)(R'<sub>1</sub>-d)

где каждый из X, Y и Z независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, включающей C-R, O, N, S и NR<sub>7</sub>, где R выбран из группы, включающей водород или C<sub>1-6</sub> алкил, который необязательно замещен атомом галогена, где R<sub>7</sub> выбран из группы, состоящей из следующих: водород, C<sub>1-6</sub> алкил, циклоалкил, гетероцикл и CF<sub>3</sub>, и каждый алкильный, циклоалкильный или гетероциклический заместитель дополнительно необязательно замещен гетероциклом;

каждый из R<sub>b1</sub> независимо и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген, C<sub>1-6</sub> алкил, циклоалкил, гетероцикл, CN, CF<sub>3</sub>, COR<sub>11</sub>, CON(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>11</sub> и OR<sub>11</sub>, где указанный алкил, циклоалкил и гетероцикл необязательно замещен гетероциклом, и где каждый из R<sub>11</sub> независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген и C<sub>1-6</sub> алкил; каждый из p<sub>1</sub> является целым числом в диапазоне от 0 до 3;

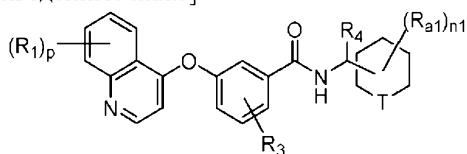
пунктирная связь означает необязательную двойную связь;

где указанный циклоалкил представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую 3-7 элементов кольца в одном кольце; указанный гетероцикл представляет собой насыщенный, частично насыщенный или полностью насыщенный моноцикл, бицикл или трицикл, содержащий от 3 до 12 атомов углерода и 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из

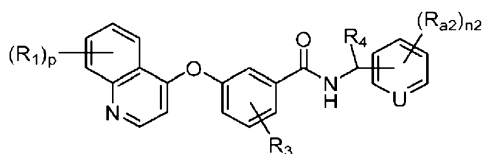
числа O или N; указанный арил представляет собой фенил, нафтил или антраценил, необязательно карбоциклически сконденсированный с циклоалкилом или гетероциклилом, содержащим 5-7 элементов кольца; указанный гетероарил представляет собой моноциклическую кольцевую структуру, содержащую 5 или 6 кольцевых атомов, или бициклическую ароматическую группу, содержащую от 8 до 10 атомов, содержащую 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа O или N.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R'_4$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $r$ ,  $x$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ ,  $T$ ,  $U$ ,  $V$ ,  $E$ ,  $D$ ,  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $n_4$ ,  $m$ ,  $n$  являются такими, как определено в п.3.

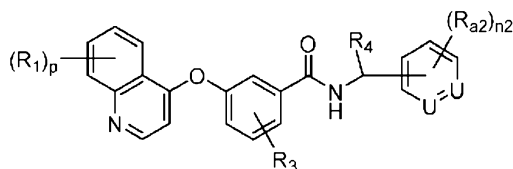
6. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где указанное соединение описывается формулами (IIa-1)-(IXa-1) [соединения (C) класса (I), приведенные ниже]



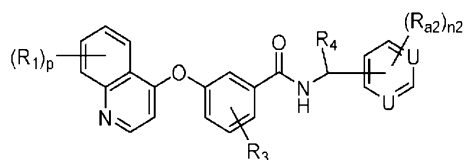
формула (IIa-1)



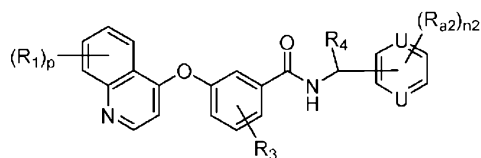
формула (IIIa-1)



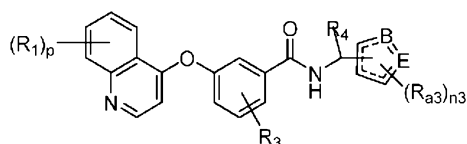
формула (IVa-1)



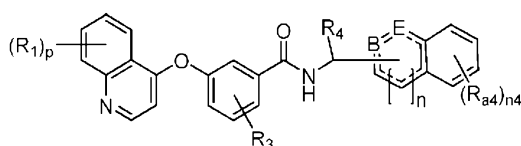
формула (Va-1)



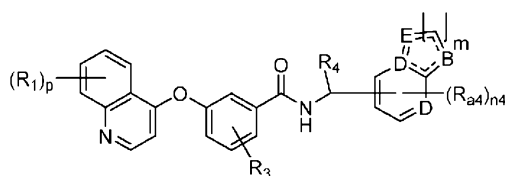
формула (VIa-1)



формула (VIIa-1)



формула (VIIIa-1)



формула (IXa-1)

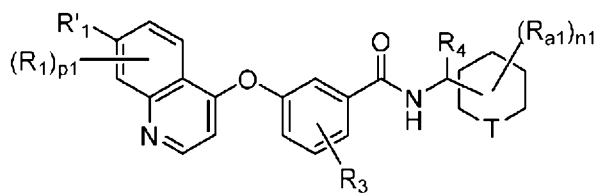
где  $R_1$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ , T, U, B, E, D, p, n1, n2, n3, n4, m, n являются такими, как определено в п.5, и пунктирная связь означает необязательную двойную связь и

каждый из  $R_4$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил;

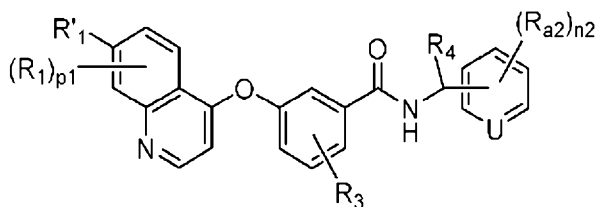
каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $OR_{21}$ , и  $N(R_{21})_2$ , и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае означает водород,  $C_{1-4}$  алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил.

7. Соединение (C), описываемое общими формулами (IIa-1)-(IXa-1) и по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где  $R_1$ , p,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ , T, U, B, E, D, n1, n2, n3, n4, m, n являются такими, как определено в п.3.

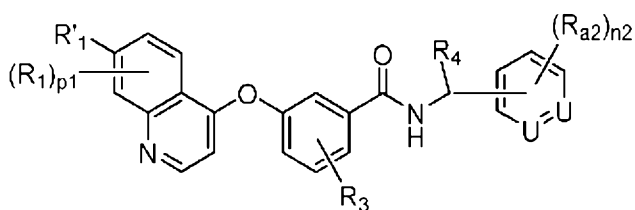
8. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где указанное соединение описывается формулами (IIa-1)-(IXa-1) [соединения (C) класса (I), приведенные ниже]



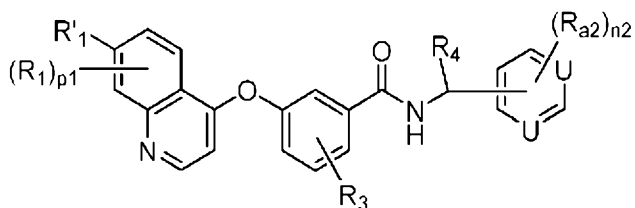
формула (IIa-a1)



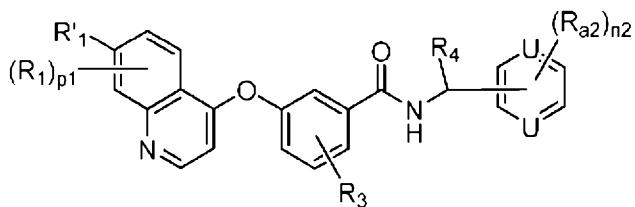
формула (IIIa-a1)



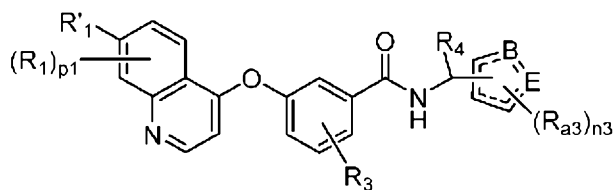
формула (IVa-a1)



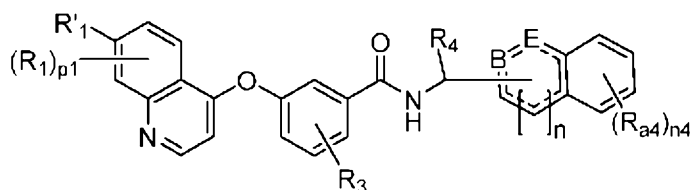
формула (Va-a1)



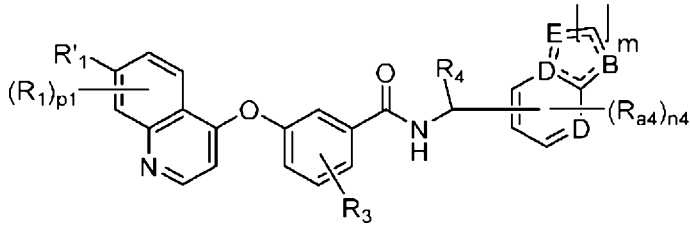
формула (VIa-a1)



формула (VIIa-a1)



формула (VIIIa-a1)



формула (IXa-1)

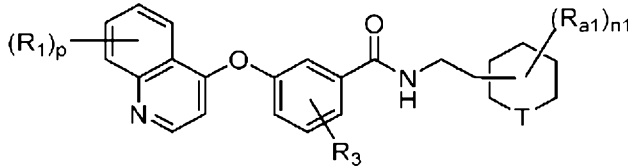
где  $R_1$ ,  $R'_1$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ ,  $T$ ,  $U$ ,  $B$ ,  $E$ ,  $D$ ,  $p_1$ ,  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $n_4$ ,  $m$ ,  $n$  являются такими, как определено в п.4, и пунктирная связь означает необязательную двойную связь и

каждый из  $R_4$  независимо друг от друга и в каждом случае представляет собой водород или  $C_{1-4}$  алкил;

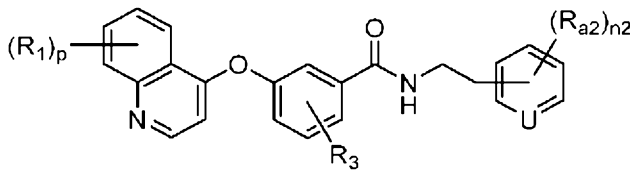
каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $OR_{21}$  и  $N(R_{21})_2$ , и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае означает водород или  $C_{1-4}$  алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил.

9. Соединение (C) по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где  $R_1$ - $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ ,  $T$ ,  $U$ ,  $B$ ,  $E$ ,  $D$ ,  $n_1$ ,  $n_2$ ,  $n_3$ ,  $n_4$ ,  $m$ ,  $n$  являются такими, как определено в п.3.

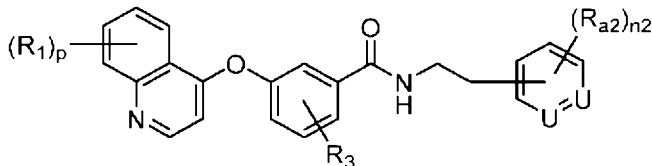
10. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где указанное соединение описывается формулами (Xa-1)-(XVIIa-1) [соединения (C) класса (I), приведенные ниже]



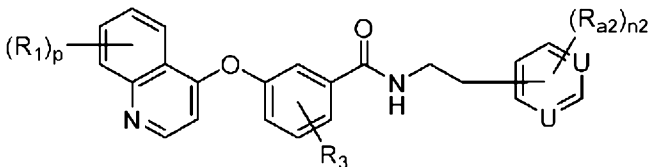
формула (Xa-1)



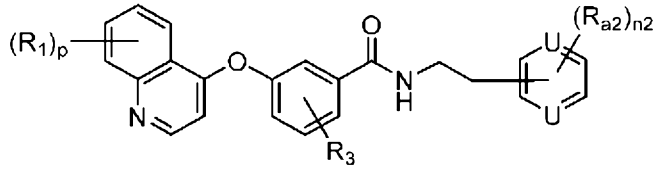
формула (XIa-1)



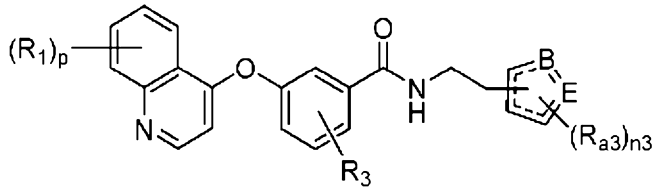
формула (XIIa-1)



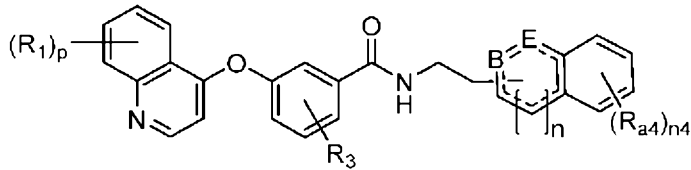
формула (XIIIa-1)



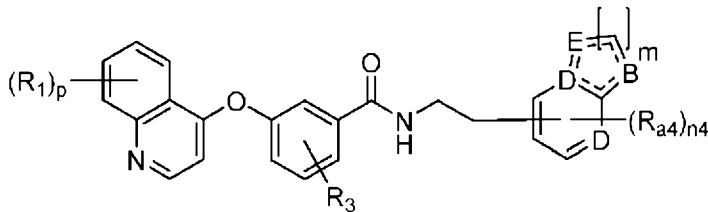
формула (XIVa-1)



формула (XVa-1)



формула (XVIa-1)



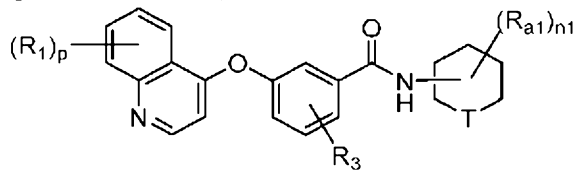
формула (XVIIa-1)

где  $R_1$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ , T, U, B, E, D, p, n1, n2, n3, n4, m, n являются такими, как определено в п.1, и пунктирная связь означает необязательную двойную связь, и

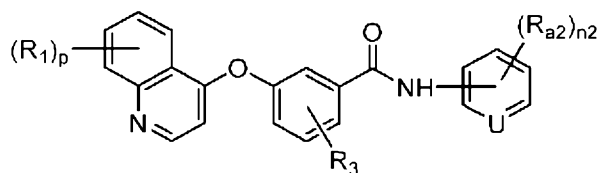
каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $OR_{21}$  и  $N(R_{21})_2$ , и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае означает водород или  $C_{1-4}$  алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил.

11. Соединение (C) по п.10 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где  $R_1$ , p,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ , T, U, B, E, D, n1, n2, n3, n4, m, n являются такими, как определено в п.3.

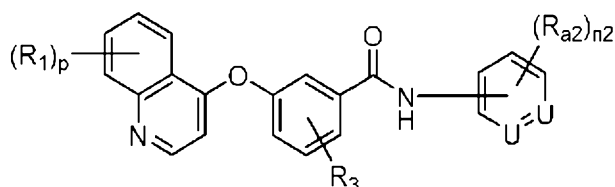
12. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где указанное соединение описывается формулами (XVIIa-1)-(XXVa-1) [соединения (C) класса (I), приведенные ниже]



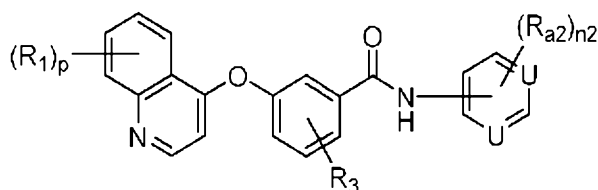
формула (XVIIIa-1)



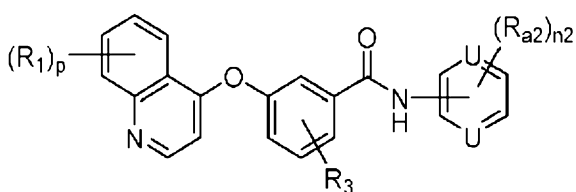
формула (XIXa-1)



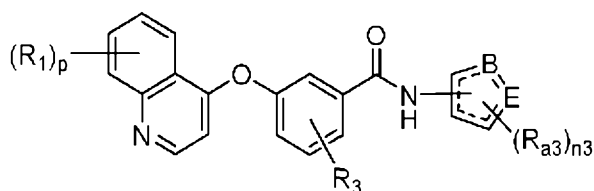
формула (XXa-1)



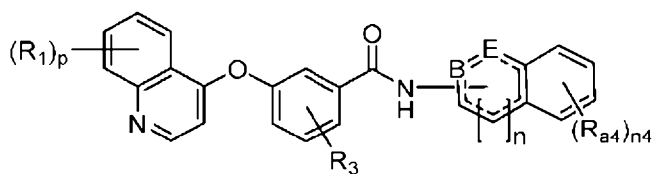
формула (XXIa-1)



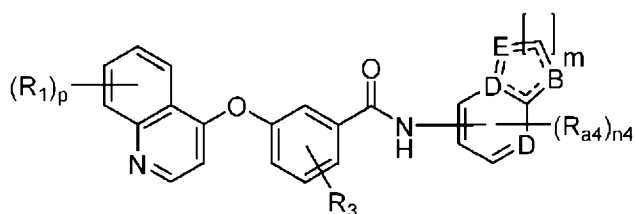
формула (XXIIa-1)



формула (XXIIIa-1)



формула (XXIVa-1)



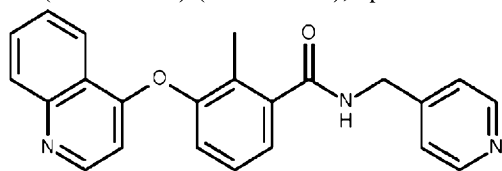
формула (XXVa-1)

где  $R_1$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ , T, U, B, E, D, p, n1, n2, n3, n4, m, n являются такими, как определено в п.1, и пунктирная связь означает необязательную двойную связь и

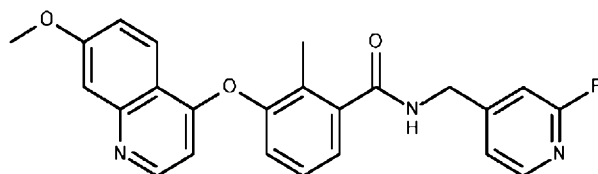
каждый из  $R_3$  независимо друг от друга и в каждом случае выбран из группы, состоящей из следующих: водород, галоген,  $C_{1-4}$  алкил,  $OR_{21}$  и  $N(R_{21})_2$ , и где каждый из  $R_{21}$  независимо друг от друга и в каждом случае означает водород или  $C_{1-4}$  алкил, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил.

13. Соединение (C) по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где  $R_1$ ,  $R_{a1}$ ,  $R_{a2}$ ,  $R_{a3}$ ,  $R_{a4}$ , T, U, V, E, D, n1, n2, n3, n4, m, n являются такими, как определено в п.3.

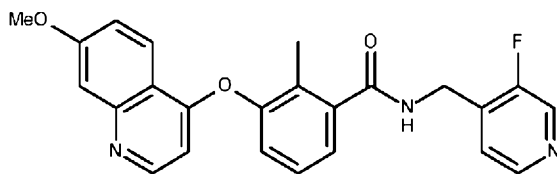
14. Соединение (C) по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват, где соединение формулы (IIIa-1) представляет собой соединение формул (LXI), (LXIII), (LXXII), (LXXIV)-(LXXXV), (LXXXVI), (CXIII), (CLXXXVI), (CLXXXVIII), (CXC)-(CXCVI), (CXCVII-6)-(CXCVII-7), (CXCVII-16)-(CXCVII-17), (CXCVII-19)-(CXCVII-20), (CXCVII-27), (CXCVII-33)-(CXCVII-35) или (CXCVII-37)-(CXCVII-38), приведенных ниже



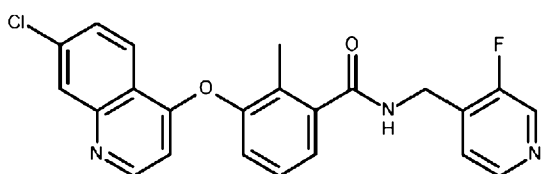
формула (LXI)



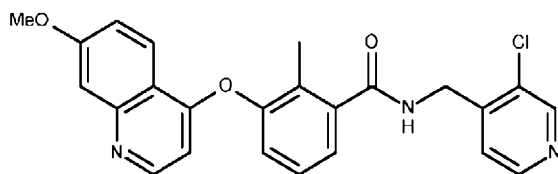
формула (LXIII)



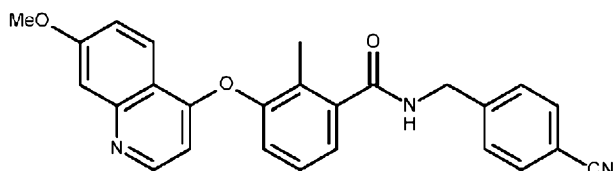
формула (LXXII)



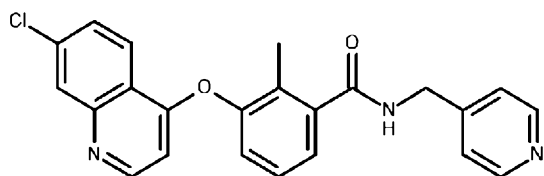
формула (LXXIV)



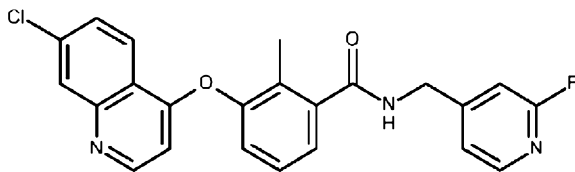
формула (LXXV)



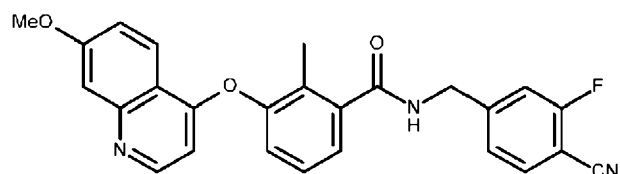
формула (LXXXVI)



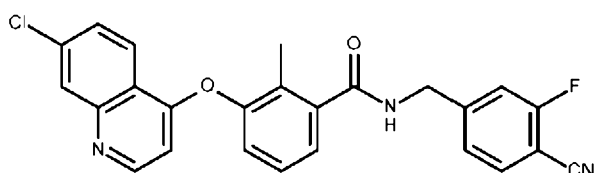
формула (CXIII)



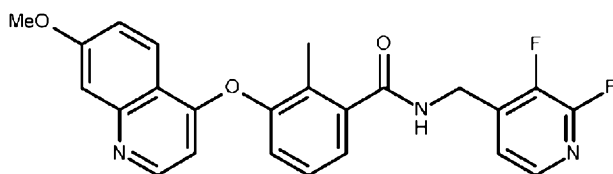
формула (CLXXXVI)



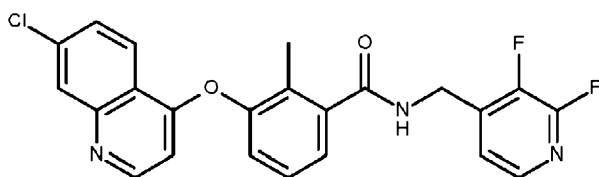
формула (CLXXXVII)



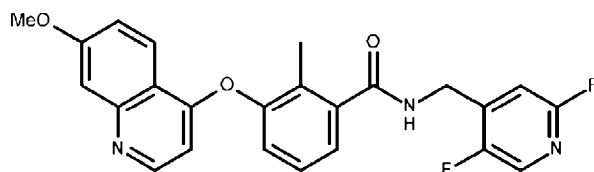
формула (CLXXXVIII)



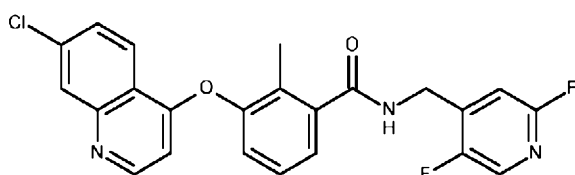
формула (CXC)



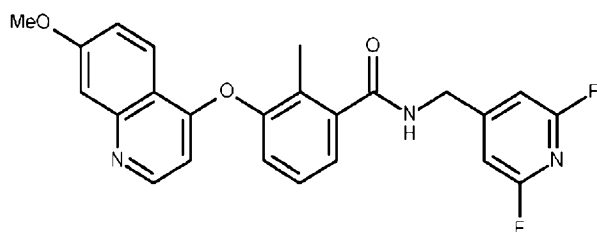
формула (CXCI)



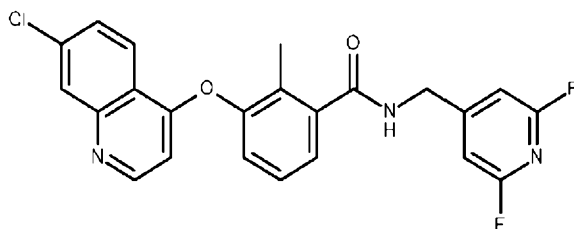
формула (CXCII)



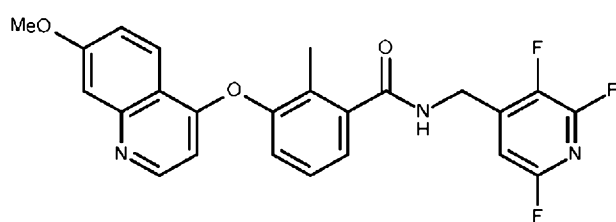
формула (CXCIII)



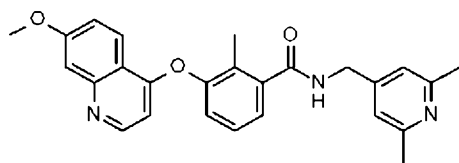
формула (CXCIV)



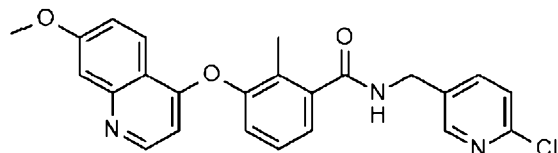
формула (CXCIV)



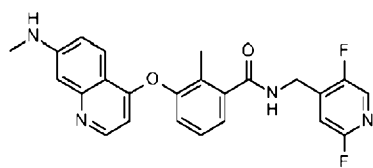
формула (CXCVI)



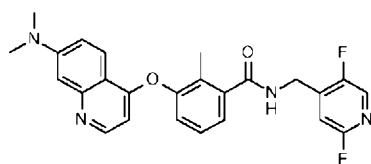
формула (CXCVIII-6)



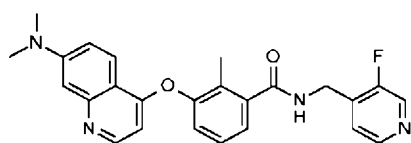
формула (CXCVIII-7)



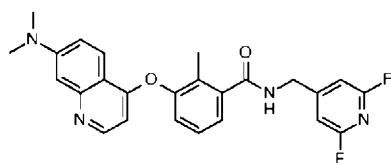
формула (CXCVIII-16)



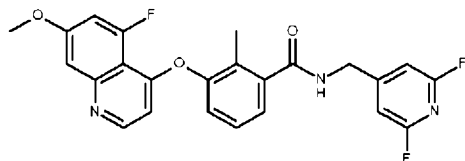
формула (CXCVIII-17)



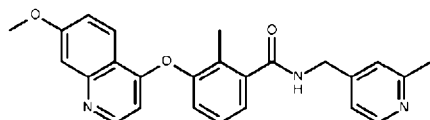
формула (CXCVIII-19)



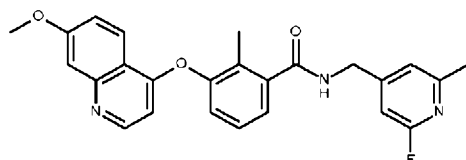
формула (CXC VIII-20)



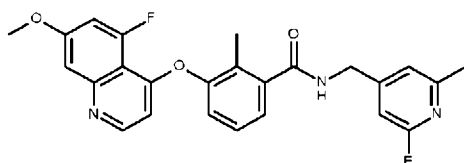
формула (CXC VIII-27)



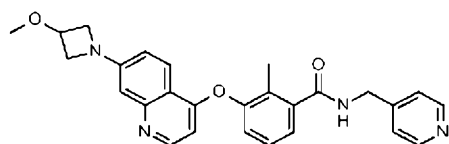
формула (CXC VIII-33)



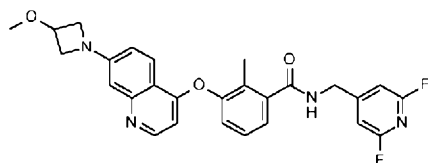
формула (CXC VIII-34)



формула (CXC VIII-35)

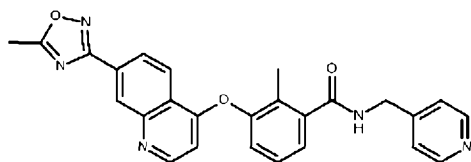


формула (CXC VIII-37)

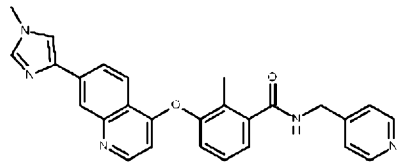


формула (CXC VIII-38)

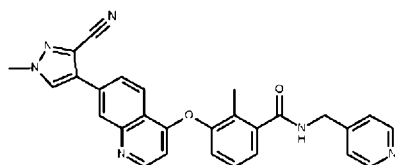
15. Соединение (С) по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемый сольват или стереоизомер, где соединение формулы (Ша-а1) представляет собой соединение формул (CXC VIII-3), (CXC VIII-7), (CXC VIII-11), (CXC VIII-16), (CXC VIII-19)-(CXC VIII-21), (CXC VIII-23)-(CXC VIII-26), (CXC VIII-28)-(CXC VIII-31), (CXC VIII-33)-(CXC VIII-39), (CXC VIII-42)-(CXC VIII-47), (CXC VIII-49), (CXC VIII-51)-(CXC VIII-53), (CXC VIII-56), (CXC VIII-59), (CXC VIII-62), (CXC VIII-66), (CXC VIII-67), (CXC VIII-70), (CXC VIII-71), (CXC VIII-73)-(CXC VIII-75), (CXC VIII-81)-(CXC VIII-86) или (CXC VIII-88)-(CXC VIII-90), приведенных ниже



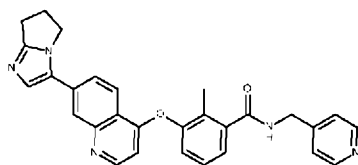
формула (CXC VIII-3)



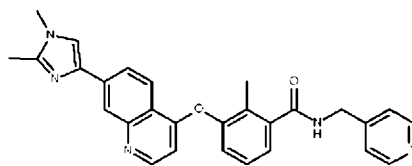
формула (CXC VIII-7)



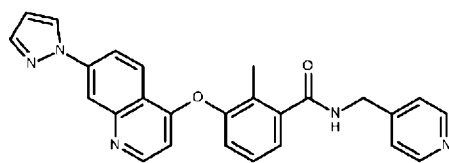
формула (CXC VIII-11)



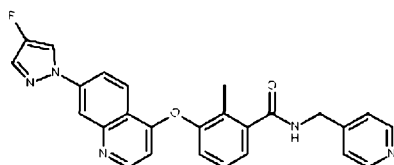
формула (CXC VIII-16)



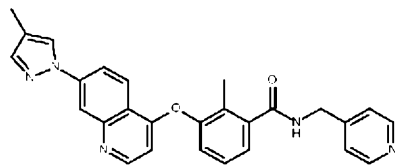
формула (CXC VIII-19)



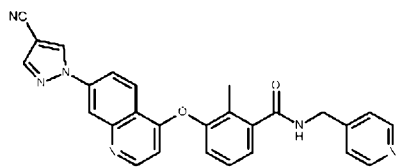
формула (CXC VIII-20)



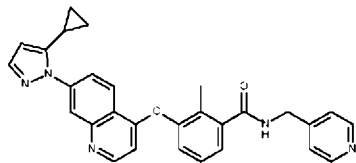
формула (CXC VIII-21)



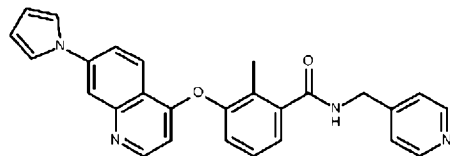
формула (CXC VIII-23)



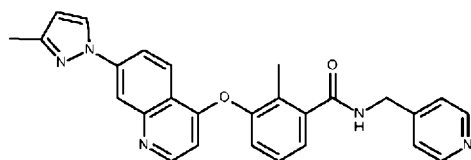
формула (CXC VIII-24)



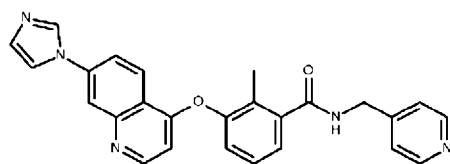
формула (CXC VIII-25)



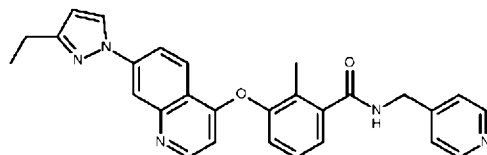
формула (CXC VIII-26)



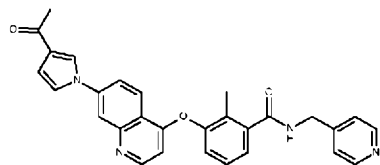
формула (CXC VIII-28)



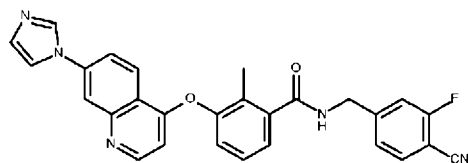
формула (CXC VIII-29)



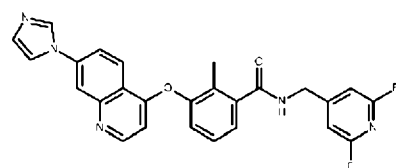
формула (CXC VIII-30)



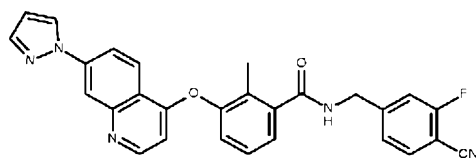
формула (CXC VIII-31)



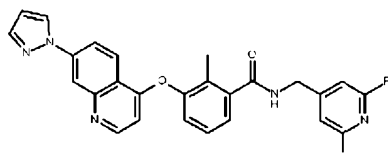
формула (CXC VIII-33)



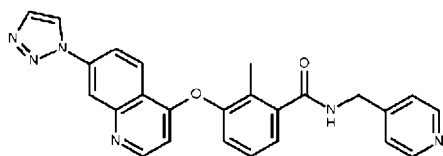
формула (CXC VIII-34)



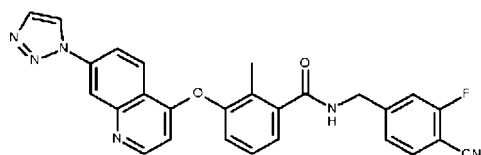
формула (CXC VIII-35)



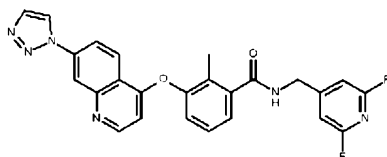
формула (CXC VIII-36)



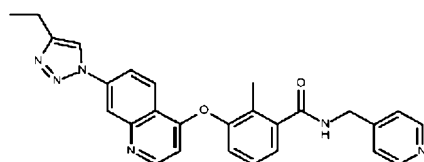
формула (CXC VIII-37)



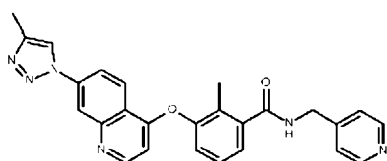
формула (CXC VIII-38)



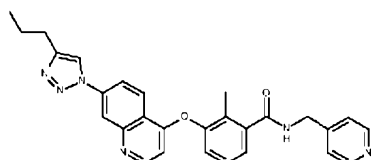
формула (CXC VIII-39)



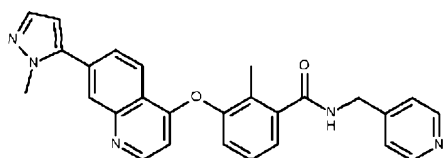
формула (CXC VIII-42)



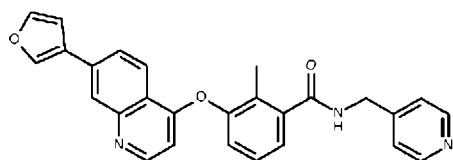
формула (CXC VIII-43)



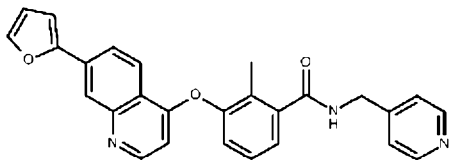
формула (CXC VIII-44)



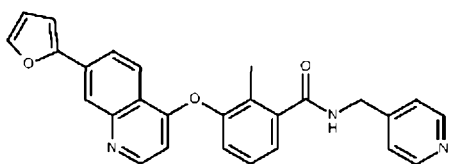
формула (CXC VIII-45)



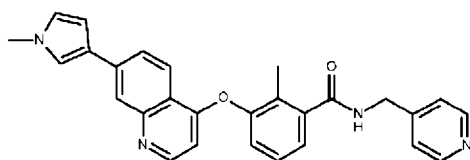
формула (CXC VIII-46)



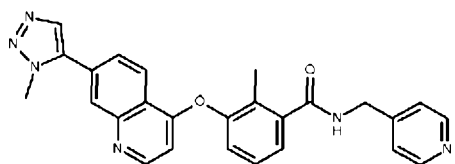
формула (CXC VIII-47)



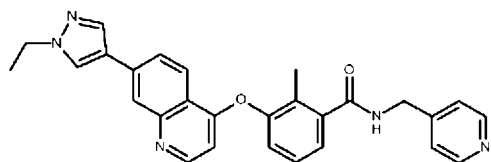
формула (CXC VIII-49)



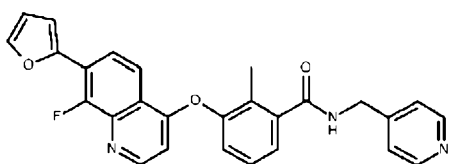
формула (CXC VIII-51)



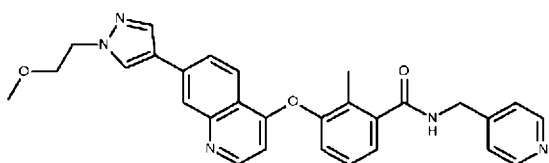
формула (CXC VIII-52)



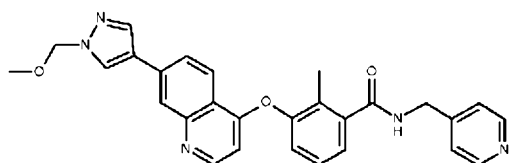
формула (CXC VIII-53)



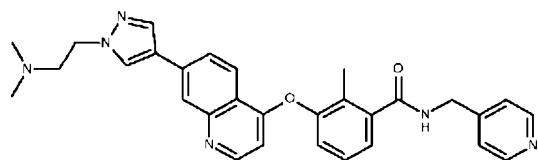
формула (CXC VIII-56)



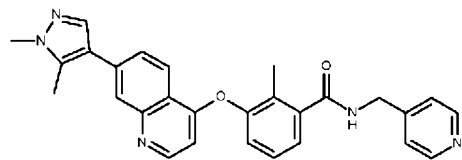
формула (CXC VIII-59)



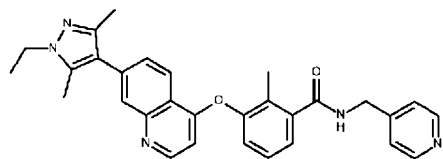
формула (CXC VIII-62)



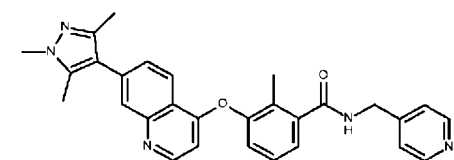
формула (CXC VIII-66)



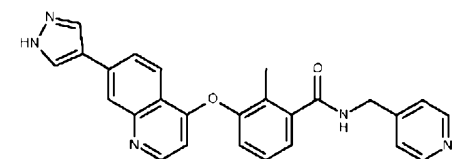
формула (CXC VIII-67)



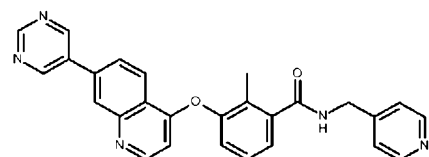
формула (CXC VIII-70)



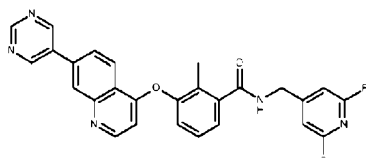
формула (CXC VIII-71)



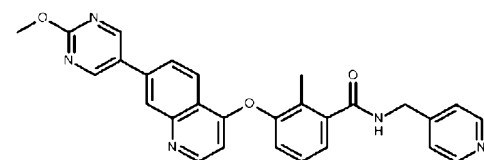
формула (CXC VIII-73)



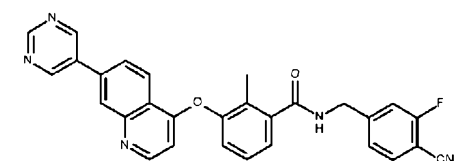
формула (CXC VIII-74)



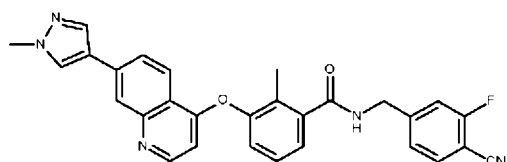
формула (CXC VIII-75)



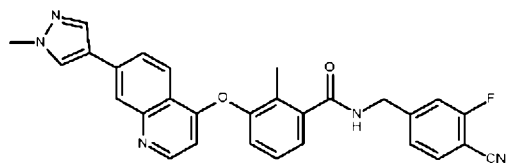
формула (CXC VIII-81)



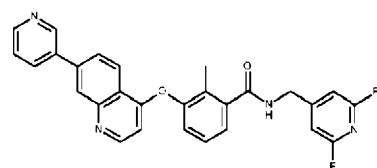
формула (CXC VIII-82)



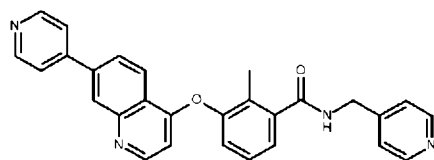
формула (CXC VIII-83)



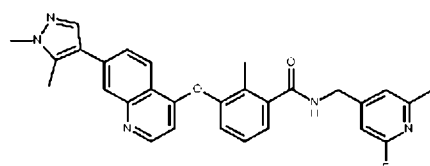
формула (CXC VIII-84)



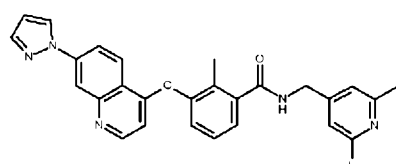
формула (CXC VIII-85)



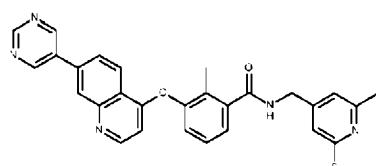
формула (CXC VIII-86)



формула (CXC VIII-88)



формула (CXC VIII-89)



формула (CXC VIII-90)

16. Фармацевтическая композиция, содержащая носитель и в качестве активного ингредиента соединение (С), определенное в любом из пп.1-15.

17. Применение соединения (С), определенного в любом из пп.1-15, в качестве лекарственного средства.

