

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **026655**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.05.31

(21) Номер заявки
201490630

(22) Дата подачи заявки
2012.09.13

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **6-ЗАМЕЩЕННЫЕ 3-(ХИНОЛИН-6-ИЛТИО)[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПИРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ c-МЕТ ТИРОЗИНКИНАЗЫ**

(31) PCT/CN2011/079695; PCT/
CN2012/079055

(32) 2011.09.15; 2012.07.23

(33) CN

(43) 2014.08.29

(86) PCT/IB2012/054775

(87) WO 2013/038362 2013.03.21

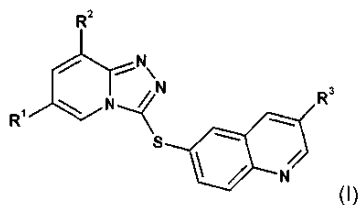
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НОВАРТИС АГ (СН)

(56) WO-A2-2008051808
WO-A1-2010019899
WO-A1-2011020861
WO-A1-2012107500

(72) Изобретатель:
**Чэнь Чао, Дэн Хайбин, Го Хайбин, Хэ
Фэн, Цзян Лэй, Лян Фан, Ми Юань,
Вань Хойсинь, Сюй Яо-Чан, Юй
Хунпин, Чжан Цзи Юэ (Джефф) (СН)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, где заместители определены в описании изобретения; к соединению формулы (I) для применения при лечении человека или животного, в частности заболеваний или состояний, опосредованных c-Мет тирозинкиназой; к применению соединения формулы (I) для производства лекарственного средства для лечения таких заболеваний и к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I), необязательно, в комбинации с дополнительным лекарственным средством.



026655 B1

026655 B1

Изобретение относится к бициклическим соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, к применению таких соединений для лечения человека или животного, в частности пролиферативных заболеваний, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к комбинациям, включающим соединение формулы (I).

Введение

Рецептор фактора роста гепатоцитов, называемый в данном описании как c-Met, представляет собой рецепторную тирозинкиназу, которая, как было показано, сверхэкспрессирует и/или генетически изменяется в различных злокачественных опухолях. В частности, амплификацию гена и ряд c-Met мутаций обнаруживают в различных солидных опухолях, см., например, WO 2007/126799. Кроме того, рецепторная тирозинкиназа c-Met вовлечена в процессы миграции, инвазии и морфогенеза, которые сопровождают эмбриогенез и регенерацию ткани. C-Met также вовлечена в процесс метастазирования. Было приведено несколько доказательств того, что c-Met играет некоторую роль в патогенезе образования опухоли. Рост мутаций функциональной зародышевой линии в c-Met вызывает развитие наследственного папиллярного почечно-клеточного рака (PRCC). Также сообщалось об амплификации или мутациях в c-Met при спорадических формах наследственного папиллярного почечно-клеточного рака, при плоскоклеточном раке головы и шеи, при раке желудочно-кишечного тракта, при раке поджелудочной железы и при раке легких. На выбранных случаях было показано, что такие изменения делают опухоль зависимой от c-Met и/или резистентной к другим целенаправленным терапиям. Повышенные уровни c-Met, вместе с ее уникальным лигандом HGF/SF, очень часто наблюдаются во многих случаях клинически релевантных опухолей. Сообщалось о корреляции между повышенной экспрессией и развитием заболевания, метастазированием и смертностью пациентов при некоторых типах рака, включающих плоскоклеточный рак мочевого пузыря, рак молочной железы и рак желудочно-кишечного тракта, а также лейомиосаркому и глиобластому.

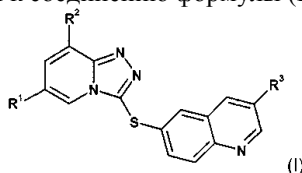
В известном уровне техники описаны ингибиторы c-Met. Например, в WO 2008/008539, WO 2009/091374, WO 2010/019899 и WO 2010/007316 раскрыты некоторые производные триазолопиридина, которые применяют при лечении связанных с c-Met заболеваний. В WO 2008/051808, WO 2010/019899, WO 2010/007316, WO 2009/056692, WO 2010/089506, WO 2010/089507, WO 2010/089508 и WO 2010/089509 раскрыт ряд конденсированных гетероциклических соединений с различными типами 9-10-членных гетероарильных фрагментов, присоединенных через -S- мостик, которые предлагают для лечения c-Met опосредованных заболеваний. Кроме того, в WO 2011/018454 и WO 2011/020861 раскрыты некоторые производные замещенных триазолопиридазинов с фрагментом из оксима или гидразона, присоединенным к способному к замещению фрагменту из хинолина, которые применяют при лечении c-Met опосредованных расстройств.

Сущность изобретения

Задачей настоящего изобретения является создание дополнительных соединений, которые модулируют и, в частности, ингибируют c-Met. К настоящему времени обнаружено, что описанные в данном описании соединения формулы (I) являются ингибиторами c-Met и имеют ряд терапевтических применений. Например, соединения формулы (I) подходят для применения при лечении заболеваний, зависящих от c-Met активности, особенно солидных опухолей или их метастаз. В силу способности ингибировать c-Met, соединения изобретения могут также применяться в качестве противовоспалительных средств, например, при лечении воспалительного состояния, обусловленного инфекцией.

Предпочтительно, чтобы соединения изобретения являлись метаболически стабильными, нетоксичными и оказывали минимум побочных эффектов. Кроме того, предпочтительные соединения изобретения должны существовать в физической форме, которая является стабильной, негигроскопичной и из которой можно легко изготовить соответствующий лекарственный препарат. Один аспект изобретения относится к соединениям формулы (I), обладающим активностью, которая, по меньшей мере, аналогична или значительно превосходит активность соединений известного уровня техники или других подобных соединений. Другой аспект изобретения относится к соединениям формулы (I), обладающим высокой селективностью в отношении киназы. В частности, предпочтительные соединения должны обладать высокой аффинностью в отношении c-Met рецептора и характеризоваться функциональной антагонистической активностью, имея при этом низкую аффинность в отношении других рецепторов киназы или в отношении мишеней, по поводу которых известно, что они могут вызывать побочные эффекты. В одном аспекте изобретения предпочтительные соединения характеризуются относительно низкой антагонистической активностью в отношении фермента PDE3 человека, чем родственные производные. Кроме того, соединения изобретения являются метаболически стабильными, в частности, в отношении разложения под ферментативным воздействием альдегидоксидазы. Предпочтительные соединения изобретения обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами, такими как высокое in-vivo воздействие и/или растворимость и особенно высокая метаболическая стабильность, и/или они не образуют метаболиты с неблагоприятными фармакологическими свойствами. Особенно предпочтительные соединения изобретения характеризуются благоприятными характеристиками в более чем в одном из описанных в данном описании исследованиях.

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где R¹ представляет собой 1-метил-1Н-пиразол-4-ил;

R² выбран из водорода и фтора;

R³ представляет собой гетероцикл¹, где гетероцикл¹ имеет значения, как определено в данном описании, или его фармацевтически приемлемой соли.

Определения

Если не указано иное, то в данном описании изобретения могут применяться следующие общие определения.

Если не указано иное, термин "соединение изобретения", или "соединения изобретения", или "соединение настоящего изобретения", или "соединения настоящего изобретения" относится к соединениям формулы (I) и ее подформулам, их пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям соединений и/или пролекарствам, гидратам или сольватам соединений, фармацевтически приемлемым солям и/или пролекарствам, а также всем стереоизомерам (включая диастереомеры и энантиомеры), таутомерам и изотопно меченым соединениям (включая замещение дейтерием), а также по природе образованным фрагментам (например, полиморфам, сольватам и/или гидратам).

Используемые в данном описании термины "включающий", "содержащий" и "состоящий" применяются в их открытом неограничивающем смысле.

При использовании формы множественного числа (например, соединения, соли) она включает и форму единственного числа (например, одно соединение, одна соль). Слово "соединение" не исключает присутствия (например, в фармацевтической композиции) более чем одного соединения формулы (I) (или его соли).

Как используется в данном описании (в частности, в контексте пунктов формулы изобретения) формы единственного числа охватывают как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в тексте не указано иное или если это явно не противоречит контексту.

Все описанные в данном описании способы могут осуществляться в любом подходящем порядке, если в тексте не указано иное или если это явно не противоречит контексту. Предполагается, что использование в данном описании всех без исключений примеров или соответствующего выражения иллюстративного типа (например, "такой как") имеет своей целью только более подробное описание изобретения, и никоим образом не является ограничением объема изобретения, определяемого пунктами формулы изобретения.

Используемый в данном описании термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. В конкретном варианте осуществления изобретения, галоген представляет собой фтор или хлор. Предпочтительно галоген представляет собой фтор.

Используемый в данном описании термин "гетероатомы" относится к атомам азота (N), кислорода (O) или серы (S), в частности азота или кислорода.

Любая нециклическая углеродсодержащая группа или фрагмент с более чем 1 атомом углерода могут быть линейными или разветвленными.

Используемый в данном описании термин "алкил" относится к линейной или разветвленной алкильной группе. Например, (C₁-C₄)алкил включает метил, этил, н-пропил или изопропил и н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

Используемый в данном описании термин "циклоалкил" относится к насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим углеводородным группам, имеющим 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8- кольцевых атомов углерода, предпочтительно от 3 и до 6 включительно кольцевых атомов углерода. Примеры моноциклических углеводородных групп включают, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил и циклогексенил, и подобные.

Термин "гетероцикл¹" относится к группе, выбранной из пиперазин-1-ила, морфолин-4-ила, 4-метоксипиперидин-1-ила, 4-гидроксипиперидин-1-ила, 3,5-диметилпиперазин-1-ила и 4-метилпиперазин-1-ила.

Варианты осуществления

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату,

где R¹ выбран из 1-метил-1Н-пиразол-4-ила;

R² представляет собой водород или фтор;

R³ представляет собой гетероцикл¹, где гетероцикл¹ выбран из пиперазин-1-ила, морфолин-4-ила, 4-метоксипиперидин-1-ила, 4-гидроксипиперидин-1-ила, 3,5-диметилпиперазин-1-ила и 4-метилпиперазин-1-ила.

В данном описании описаны различные варианты осуществления настоящего изобретения. Следует иметь в виду, что характерные признаки, указанные в каждом варианте осуществления, могут быть объединены с другими указанными характерными признаками с получением дополнительных вариантов осуществления.

В конкретном варианте осуществления изобретение относится к одному или более индивидуальным соединениям, которые перечислены в разделе примеров ниже, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

В другом варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I), выбранному из следующих соединений:

№ 24 6-[8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил]-3-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолина,

№ 27 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(пиперазин-1-ил)хинолина,

№ 40 3-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолина,

№ 42 3-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолина,

№ 43 3-(4-метоксипиперидин-1-ил)-6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолина,

№ 44 6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(4-метоксипиперидин-1-ил)хинолина,

№ 49 1-(6-((6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пиперидин-4-ола,

№ 50 1-(6-((8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пиперидин-4-ола,

№ 69 4-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)морфолина,

№ 70 4-(6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)морфолина,

№ 74 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил]хинолина.

Дополнительные определения

Используемый в данном описании термин "изомеры" относится к различным соединениям, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но отличаются расположением и конфигурацией атомов. Также используемый в данном описании термин "оптический изомер" или "стереоизомер" относится к любой из различных стереоизомерных конфигураций, которые могут существовать для данного соединения настоящего изобретения, и включает геометрические изомеры. Следует иметь в виду, что заместитель может быть присоединен к хиральному центру углеродного атома. Термин "хиральный" относится к молекулам, которые при наложении не обладают свойством совмещения с их зеркальным отображением, в то время как термин "ахиральный" относится к молекулам, которые при наложении совмещаются с их зеркальным отображением. Поэтому изобретение включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения. "Энантиомеры" представляют собой пару стереоизомеров, зеркальные отражения которых при наложении не совмещаются друг с другом. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой "рацемическую" смесь. Термин используют для обозначения рацемической смеси, когда это уместно. "Диастереоизомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отражениями друг друга. Абсолютную стереохимию указывают в соответствии с R-S системой Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение является чистым энантиомером, стереохимия при каждом хиральном углероде может быть указана либо как R, либо как S. Разделенные соединения, чья абсолютная конфигурация является неизвестной, могут быть обозначены как (+) или (-), в зависимости от направления (правостороннего или левостороннего), в котором они вращают плоскополяризованный свет при длине волны линии D натрия. Описанные в изобретении конкретные соединения содержат один или более асимметрических центров или осей и могут поэтому образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или как (S)-.

В зависимости от выбора исходных веществ и методик, соединения могут присутствовать в форме одного из возможных изомеров или в виде их смесей, например в виде чистых оптических изомеров, или в виде смесей изомеров, таких как рацематы и диастереомерные смеси, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, в том числе рацемические смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или могут быть разделены традиционными методами. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию.

Предполагается, что все таутомерные формы также входят в объем изобретения.

Заместители при атомах с ненасыщенными связями могут, если это возможно, присутствовать в цис-(Z)- или транс-(E)-форме. Предпочтительно оксимы настоящего изобретения имеют транс-(E)-форму.

Любой асимметрический атом (например, углерод или другой подобный атом) соединения(ий) настоящего изобретения может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В конкретных вариантах осуществления каждый асимметрический атом имеет по меньшей мере 50% энантиомерный избыток, по меньшей мере 60% энантиомерный избыток, по меньшей мере 70% энантиомерный избыток, по меньшей мере 80% энантиомерный избыток, по меньшей мере 90% энантиомерный избыток, по меньшей мере 95% энантиомерный избыток или по меньшей мере 99% энантиомерный избыток (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, присутствовать в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Соответственно используемое соединение настоящего изобретения может находиться в форме одного из возможных изомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например в виде, по существу, чистых геометрических (цис или транс) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий входящих в них компонентов на чистые или по существу чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например хроматографией и/или фракционной кристаллизацией.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы известными методами, например путем разделения их диастереомерных солей, полученных взаимодействием с оптически активной кислотой или основанием, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, для разделения соединений настоящего изобретения на их оптические антиподы, может быть использован основной фрагмент, например, в результате фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-птолуолвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты могут быть также разделены хиральной хроматографией, например высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с хиральным адсорбентом.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений настоящего изобретения и которые обычно не являются биологически или в других отношениях нежелательными. Во многих случаях, соединения настоящего изобретения способные образовывать соли кислоты и/или основания в силу присутствия аминогрупп и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например ацетатные, аспартатные, бензоатные, безилатные, бромидные/гидробромидные, бикарбонатные/карбонатные, бисульфатные/сульфатные, камфорсульфонатные, хлоридные/гидрохлоридные, хлортеофиллонатные, цитратные, этандисульфатные, фумаратные, глюцептатные, глюконатные, глюкуроонатные, гиппуратные, гидройодидные/йодидные, изеттионатные, лактатные, лактобионатные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, манделатные, мезилатные, метилсульфатные, нафтоатные, напсилатные, никотинатные, нитратные, октадеканатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, фосфатные/гидрофосфатные/дигидрофосфатные, полигалактуронатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, субсалицилатные, тартратные, тозилатные и трифторацетатные соли.

Неорганические кислоты, соли которых могут быть получены, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и подобные.

Органические кислоты, соли которых могут быть получены, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и подобные. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть образованы взаимодействием с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, соли которых могут быть получены, включают, например, соли аммония и соли металлов из групп I-XII периодической таблицы элементов. В конкретных вариантах осуществления получают соли натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая природные замещенные амины, циклические амины, ионообменные смолы с основными группами и подобные. Конкретные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтиламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и

трометамин.

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из основного или кислотного фрагмента традиционными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены взаимодействием этих соединений в форме свободной кислоты со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K, или подобные), или взаимодействием этих соединений в форме свободного основания со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно проводят в воде или в органическом растворителе, или в смеси и того и другого. Обычно желательно использование неводной среды, такой как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, когда это возможно. Перечень дополнительных подходящих солей можно найти, например, в монографии "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в руководстве "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Кроме того, предполагается, что любая приведенная в данном описании формула представляет как немеченные изотопом формы, так и меченные изотопом формы соединений. Меченные изотопом соединения имеют структуры, изображаемые приведенными в данном описании формулами, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Изобретение включает различные меченные изотопом соединения, определенные в данном описании, например соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие меченные изотопом соединения применяют при метаболических исследованиях (с ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например, с ^2H или ^3H), в методах детектирования или визуализации, таких как позитрон-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе при исследованиях распределения в тканях лекарственного средства или субстрата, или при радиоактивном лечении пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение могут, в частности, подходить для исследований с помощью позитрон-эмиссионной томографии или однофотонной эмиссионной компьютерной томографии.

Меченные изотопом соединения формулы (I) обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогично описанным в данном описании в разделах примеров и способов синтеза, используя соответствующие меченные изотопом реагенты вместо используемого ранее немеченого изотопом реагента.

Кроме того, замещение на более тяжелые изотопы, в частности дейтерий (то есть ^2H или D), может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например повышенным *in vivo* периодом полувыведения или уменьшенной дозировкой или улучшением терапевтического индекса. Следует иметь в виду, что дейтерий в этом контексте рассматривается в качестве заместителя соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью фактора изотопного обогащения. Используемый в данном описании "фактор изотопного обогащения" означает соотношение между содержанием конкретного изотопа и распространенностью его в природе. Если заместитель в соединении настоящего изобретения обозначен как дейтерий, то такое соединение имеет фактор изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% введения дейтерия в каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% введения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% введения дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% введения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% введения дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% введения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% введения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% введения дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% введения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% введения дейтерия).

Кроме того, соединения настоящего изобретения, включая их соли, могут быть также получены в форме их гидратов, или включать другие растворители, используемые при их кристаллизации. Соединения настоящего изобретения могут, в силу своих свойств или специально, образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе с водой); поэтому предполагается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения настоящего изобретения (включая его фармацевтически приемлемые соли) с одной или более молекулами растворителя. Такие растворители представляют собой широко применяемые в фармацевтике растворители, по поводу которых известно, что они не являются токсичными для реципиента, например вода, этанол и подобные. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является вода.

Фармацевтически приемлемые сольваты согласно изобретению включают сольваты, в случае которых растворитель кристаллизации может быть изотопно замещенным, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMCO.

Соединения настоящего изобретения, включая их гидраты и сольваты, могут, в силу своих свойств или специально, образовывать полиморфы.

Соединения изобретения, то есть соединения формулы (I), которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов при образовании водородных связей, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими образователями сокристаллов. Эти сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) по известным методикам образования сокристаллов. Такие методики включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или контактирование в растворе соединений формулы (I) с образователем сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение полученных таким образом сокристаллов. Подходящие образователи сокристаллов включают образователи сокристаллов, описанные в WO 2004/078163. Следовательно, изобретение полностью относится к сокристаллам, включающим соединение формулы (I).

Используемый в данном описании термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает все без исключения растворители, дисперсионные среды, покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты (например, антибактериальные средства, противогрибковые средства), изотонические вещества, средства, замедляющие всасывание, соли, консерванты, стабилизаторы лекарственного средства, связующие, эксципиенты, дезинтегрирующие средства, лубриканты, подсластители, ароматизаторы, красители и подобные, и их комбинации, которые известны специалистам в данной области (см., например, монографию Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, p. 1289-1329). В терапевтических или фармацевтических композициях предполагается применение любого традиционного носителя, за исключением случаев, когда он является несовместимым с активным ингредиентом.

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения настоящего изобретения относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое может вызывать биологическую или лечебную ответную реакцию у субъекта, например снижение или ингибирование активности фермента или белка, или облегчение симптомов, улучшение состояний, замедление или отсрочку развития заболевания или предотвращение заболевания, и другие подобные ответные реакции. В одном неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое при введении субъекту является эффективным для (1), по меньшей мере, частичного облегчения, ингибирования, предотвращения и/или улучшения состояния или расстройства, или заболевания, (i) опосредованного с-Met или (ii) связанного с с-Met активностью, или (iii) характеризующегося активностью с-Met (нормальной или аномальной); или (2) снижения или ингибирования с-Met; или (3) снижения или ингибирования экспрессии с-Met. В другом неограничивающем варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения настоящего изобретения, которое при введении в клетку или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным, по меньшей мере, для частичного снижения или ингибирования активности с-Met; или, по меньшей мере, для частичного снижения или ингибирования экспрессии с-Met.

Используемый в данном описании термин "субъект" относится к животному. Обычно животным является млекопитающее. Термин "субъект" также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), обезьянам, коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и подобным. В конкретных вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

Используемый в данном описании термин "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относится к ослаблению или подавлению данного состояния, симптома или расстройства, или заболевания, или к значительному снижению исходного уровня биологической активности или биологического процесса.

Используемый в данном описании термин "лечить" или "лечение" любого заболевания или расстройства относится, в одном варианте осуществления к улучшению состояния при заболевании или расстройстве (то есть к замедлению или купированию или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления "лечить" или "лечение" относится к смягчению или улучшению по меньшей мере одного физического параметра, включая параметры, которые являются незаметными для пациента. В еще одном варианте осуществления "лечить" или "лечение" относится к модулированию заболевания или расстройства, либо физически, (например, путем стабилизации явного симптома), физиологически, (например, путем стабилизации физического параметра), либо и тем и другим образом. В еще одном варианте осуществления "лечить" или "лечение" относится к предотвращению или отсрочке начала или развития, или прогрессирования заболевания или расстройства.

В контексте изобретения субъект "нуждается" в лечении, если такой субъект может получить пользу в результате такого лечения с биологической, медицинской точки зрения или с точки зрения качества жизни.

Используемый в данном описании термин "заболевание" включает расстройство или состояние.

В контексте настоящего изобретения "заболевания, опосредованные с-Met тирозинкиназой" являются, в частности, такими расстройствами, на которые оказывает лечебное воздействие (например, от облегчения одного или более симптомов, отсрочки начала заболевания до временного или полного изле-

чения заболевания) ингибирование протеинтирозинкиназы, в частности, и ингибирование с-Met киназы. Эти расстройства включают пролиферативные заболевания, такие как опухолевые заболевания и рак. Эти расстройства дополнительно включают воспалительные состояния, такие как воспалительные состояния вследствие инфекции. В частности, предполагается применять с-Met ингибиторы для лечения (солидных) опухолей, вызываемых высокой активностью сигнального пути с-Met. Met активизирующие киназные мутации, фокальная амплификация гена Met и высокая экспрессия его родственного лиганда, HGF, могут также приводить к высокой активации сигнального пути с-Met, что, в свою очередь, приводит к трансформации опухоли.

Показания к применению

Соединения формулы (I) в свободной форме или в форме соли характеризуются важными фармакологическими свойствами, например свойствами ингибирования с-Met киназы, выявленными, например, при приведенных в данном описании *in vitro* и *in vivo* испытаниях, и поэтому они предлагаются для применения в терапии.

Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое применяют в медицине.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, которое применяют при лечении одного или более расстройств или заболеваний, опосредованных с-Met тирозинкиназой, предпочтительно которое применяют при лечении пролиферативного заболевания или воспалительного состояния.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения одного или более расстройств или заболеваний, опосредованных с-Met тирозинкиназой, предпочтительно для лечения пролиферативного заболевания или воспалительного состояния.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения связанного с с-Met расстройства или заболевания у субъекта, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно расстройство или состояние, подвергаемое лечению, представляет собой пролиферативное заболевание, такое как рак или воспалительное состояние.

В дополнительном варианте осуществления, связанном с несколькими из приведенных выше способов, после введения субъекту соединения, эти способы могут дополнительно включать проведение наблюдения за улучшением состояния или замедлением развития или метастазирования рака.

В одном варианте осуществления изобретения субъектов, которых планируют подвергнуть лечению с использованием соединения изобретения, предварительно отбирают путем проведения анализа с помощью биомаркера для выявления пациентов, имеющих указанные выше опухоли, вызванные высокой активностью сигнального пути с-Met.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения соединения настоящего изобретения применяют для лечения опухолей, резистентных к существующим методам химиотерапии.

Соединения формулы (I), кроме того, применяют для лечения заболеваний, ассоциируемых с с-Met-связанным состоянием.

Как указывалось выше, расстройства или заболевания, опосредованные или связанные с с-Met тирозинкиназой, относятся, в частности, к пролиферативному заболеванию или воспалительному состоянию. Пролиферативные заболевания и воспалительные состояния описываются более подробно ниже.

А. Пролиферативные заболевания.

Пролиферативные заболевания включают онкологические заболевания, где онкологическое заболевание выбрано из группы, состоящей из рака мозга, рака желудка, рака половых органов, рака мочеиспускательного канала, рака предстательной железы, рака мочевого пузыря (поверхностного и инвазивного), рака молочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки, колоректального рака, глиомы (в том числе глиобластомы, анапластической астроцитомы, олигоастроцитомы, олигодендроглиомы), рака пищевода, рака желудка и/или гастроэзофагеального рака (ГЭ), гастроинтестинального рака, рака печени, печеночно-клеточного рака (НСС), включая детский печеночно-клеточный рак, рака головы и шеи (включая плоскоклеточный рак головы и шеи, рак носоглотки (NPC)), карциномы из клеток Гюртле, эпителиального рака, рака кожи, меланомы (включая злокачественную меланому), мезотелиомы, лимфомы, миеломы (включая множественную миелому), лейкозов, рака легкого (включая немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) (включая все гистологические подтипы: аденокарциному, плоскоклеточный рак, бронхоальвеолярный рак, крупноклеточный рак и аденоплоскоклеточный смешанный тип), мелкоклеточный рак легкого), рака яичников, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака почки (включая, но не ограничиваясь ими, папиллярный почечно-клеточный рак (PRCC)), рака кишечника, почечно-клеточного рака (включая наследственный и спорадический папиллярный почечно-клеточный рак, типа I и типа II, и светлоклеточный почечно-клеточный рак); сарком, в частности остеосарком, светлоклеточных сарком и сарком мягких тканей (включая альвеолярные и эмбриональные рабдомиосаркомы, альвеолярные саркомы мягких тканей); рака щитовидной железы (папиллярного и других подтипов).

В одном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака желудка, рака толстой

кишки, рака печени, рака половых органов, рака мочеиспускательного канала, меланомы или рака предстательной железы. В конкретном варианте осуществления раком является рак печени или рак пищевода.

В одном варианте осуществления рак, в частности, относится к солидным опухолям и их метастазам, например наследственному папиллярному почечно-клеточному раку (PRCC), спорадическим формам наследственного папиллярного почечно-клеточного рака, раку головы и шеи, плоскоклеточному раку, раку желудка, раку поджелудочной железы, раку легкого, раку мочевого пузыря, раку молочной железы, лейомиосаркоме, глиобластоме, меланоме и альвеолярной саркоме мягких тканей.

Кроме того, соединения формулы (I) применяются, в частности, при лечении рака толстой кишки, включая метастазы, например, в печени, и немелкоклеточного рака легких.

Соединения формулы (I) могут также применяться при лечении наследственного папиллярного почечно-клеточного рака (Schmidt, L. et al. Nat. Genet. 16, 68-73, 1997) и других пролиферативных заболеваний, при которых c-Met сверхэкспрессирует или конститутивно активируется в результате мутаций (Jeffers and Vande Woude. Oncogene 18, 5120-5125, 1999; и приведенные в публикации ссылки) или хромосомных перестроек (например, TPR-MET; Cooper et al. Nature 311, 29-33, 1984; Park, et al. Cell 45, 895-904, 1986).

В. Воспалительные состояния.

Воспалительные состояния в контексте настоящего изобретения включают воспалительное состояние, обусловленное инфекцией. В одном варианте осуществления способ лечения может подавлять патогенную инфекцию. В конкретном варианте осуществления инфекцией является бактериальная инфекция, например заражение листерией. См., например, публикацию Shen et al. Cell 103: 501-10, (2000), в соответствии с которой поверхностный белок бактерий активирует c-Met киназу в результате связывания с внеклеточным доменом рецептора, тем самым имитируя действие родственного лиганда HGF/SF. Соединения формулы (I), кроме того, применяют при лечении других воспалительных расстройств и состояний, приведенных в данном описании или являющихся хорошо известными.

Фармацевтические композиции.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента, вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания, например пролиферативного заболевания или воспалительного состояния, например солидной опухоли у теплокровных животных, включая людей, содержащей эффективную при лечении указанного заболевания дозу описанного выше соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли такого соединения вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Такая фармацевтическая композиция может быть сформулирована для конкретных способов введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение и ректальное введение, и другие способы введения. Кроме того, фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть получены в твердой форме (включая, но без ограничения, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, но без ограничения, растворы, суспензии или эмульсии). Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные инертные разбавители, лубриканты или буферные вещества, а также эксципиенты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы и буферы, и другие вещества.

Обычно фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе:

- a) с разбавителями, например лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;
- b) с лубрикантами, например оксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; для таблеток также
- c) со связующими, например алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантовой камедью, метилцеллюлозой, натрийкарбоксиметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном; если желательно
- d) с дезинтегрантами, например крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или с шипучими смесями и/или
- e) с абсорбентами, окрашивающими веществами, веществами, корректирующими вкус и запах, и подсластителями.

Подходящие композиции для перорального введения включают эффективное количество соединения изобретения в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, получают любым известным способом изготовления фарма-

цветических композиций, и такие композиции могут содержать одно или более веществ, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, окрашивающих веществ и консервантов для получения имеющих фармацевтически привлекательный внешний вид и приятных на вкус препаратов. Таблетки могут содержать активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми эксципиентами, которые используют при производстве таблеток. Этими эксципиентами являются, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие средства, например кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, например крахмал, желатин или гуммиарабик; и лубриканты, например стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут не иметь покрытия или на них может быть нанесено покрытие известными методами. На таблетки может быть нанесено либо пленочное покрытие, либо энтеросолюбильное покрытие, известными в данной области методами. На таблетки может быть нанесено покрытие или они могут быть получены соответствующим способом для замедленного высвобождения и всасывания в желудочно-кишечном тракте и вследствие этого обеспечивать устойчивое воздействие в течение более длительного периода. Например, может быть использован материал, замедляющий высвобождение лекарственного средства, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Композиции для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Конкретные инъекционные композиции представляют собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории преимущественно изготавливают из жировых эмульсий или суспензий. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или содержать эксципиенты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества или эмульгаторы, промоторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферы. Кроме того, они могут также содержать другие терапевтически важные вещества. Указанные композиции получают традиционными методами смешения, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и они содержат приблизительно 0,1-75% или содержат приблизительно 1-50% активного ингредиента.

Подходящие композиции для трансдермального введения включают эффективное количество соединения изобретения с подходящим носителем. Носители, подходящие для трансдермального введения, включают всасываемые фармакологически приемлемые растворители для облегчения прохождения активного ингредиента через кожу пациента. Например, трансдермальные устройства имеют форму поддерживающей повязки, включающей поддерживающий элемент, резервуар, содержащий соединение, необязательно, с носителями, необязательно, регулируемую скорость мембрану для доставки соединения к коже пациента с регулируемой и заданной скоростью в течение длительного периода времени, и средства для закрепления устройства на коже.

Подходящие композиции для местного введения, например для кожи и глаз, включают водные растворы, суспензии, мази, кремы, гели или распыляемые композиции, например, для введения в виде аэрозолей или в другом подобном виде. Такие системы для местного введения могут, в частности, использоваться для нанесения на кожу, например, при лечении рака кожи, например для профилактического использования в солнцезащитных кремах лосьонах, спреях и подобном. Следовательно, они особенно подходят для использования в композициях для местного применения, включающих хорошо известные в данной области косметические композиции. Такие композиции могут содержать солибилизаторы, стабилизаторы, средства, повышающие тоничность, буферы и консерванты.

Используемое в изобретении местное введение может также относиться к ингаляции или к интраназальному введению. Композиции могут быть удобно введены в форме сухого порошка (либо самого по себе, в виде смеси, например сухой смеси с лактозой, либо в виде частиц со смешанным компонентом, например с фосфолипидами) с помощью ингалятора сухого порошка или с помощью подачи струи аэрозоля из находящегося под повышенным давлением контейнера, насосом, с помощью спрея, ингалятора или небулайзера, при использовании или без использования подходящего пропеллента.

Настоящее изобретение дополнительно обеспечивает безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, включающие соединения настоящего изобретения в качестве активных ингредиентов, так как вода может способствовать разложению некоторых соединений.

Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы изобретения могут быть получены путем использования безводных или с низким содержанием влаги ингредиентов и условий с низким содержанием влаги или с низкой влажностью. Безводная фармацевтическая композиция может быть получена и может храниться таким образом, чтобы сохранялись ее безводные свойства. Соответственно безводные композиции расфасовывают с использованием веществ, по поводу которых известно, что они предотвращают возможность воздействия воды, и в силу этого они могут быть включены в подходящие фармацевтические наборы. Примеры подходящей упаковки включают, но не ограничиваясь ими, герметизированные упаковки из фольги, пластмасс, контейнеры с разовой дозой (например, ампулы), блистерные упаковки и контурные упаковки.

Изобретение дополнительно обеспечивает фармацевтические композиции и дозированные формы, которые включают одно или более веществ, которые снижают скорость разложения соединения настоящего изобретения, используемого в качестве активного ингредиента. Такие вещества, которые называются в данном описании "стабилизаторами", включают, но не ограничиваясь ими, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, буферы pH или солевые буферы и другие подобные вещества.

Дозирование.

Фармацевтическая композиция или комбинация настоящего изобретения может представлять собой разовую дозу приблизительно 1-1000 мг активного(ых) ингредиента(ов) для субъекта массой приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная доза соединения, фармацевтической композиции или ее комбинаций зависит от биологического вида субъекта, массы тела, возраста и индивидуального состояния, подвергаемого лечению расстройства или заболевания или их тяжести, способа введения; функции почек и печени пациента; и конкретного используемого соединения. Обычный терапевт, врач-клиницист или ветеринар может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предотвращения, лечения или ингибирования прогресса расстройства или заболевания. Для оптимальной точности определения диапазона концентрации лекарственного средства, при котором достигается эффективность при отсутствии токсичности, необходимы данные по кинетике доступности лекарственного средства для заданных мест в организме. Кинетические исследования включают изучение распределения, равновесия и выведения лекарственного средства.

Указанные выше характеристики дозирования демонстрируются при *in vitro* и *in vivo* испытаниях с использованием преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян, или их изолированных органов, тканей и препаратов. Соединения настоящего изобретения могут применяться *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo*, энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Доза *in vitro* может находиться в диапазоне концентраций от 10^{-3} до 10^{-9} моль. Терапевтически эффективное количество *in vivo* может зависеть от способа введения, и оно составляет приблизительно 0,1-500 мг/кг или приблизительно 1-100 мг/кг.

Комбинации.

Соединение настоящего изобретения может быть использовано в комбинированной терапии, то есть введено или одновременно с одним или более другими терапевтическими средствами, или до или после их введения. Соединение настоящего изобретения может быть введено отдельно одним и тем же или отличающимся способом введения или вместе в одной и той же фармацевтической композиции с другими средствами.

В одном варианте осуществления изобретение предлагает продукт, включающий соединение формулы (I) и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредованного с-Met тирозинкиназой. Продукты, предлагаемые в качестве комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) вместе в одной и той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (I) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство(а) в раздельной форме, например в форме фармацевтического набора.

Соответственно в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации, включающей терапевтически эффективное количество определенного в настоящем изобретении соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или более дополнительных терапевтически активных средств.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) и другое(ие) терапевтическое(ие) средство (а). Необязательно, фармацевтическая композиция может содержать описанный выше фармацевтически приемлемый эксципиент. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей (i) терапевтически эффективное количество определенного в данном описании соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, (ii) один или более фармацевтически приемлемых носителей и (iii) одно или более дополнительных терапевтически активных средств.

В одном варианте осуществления изобретение предлагает фармацевтический набор, включающий две или более раздельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I). В одном варианте осуществления фармацевтический набор включает средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенный на несколько частей флакон или разделенный на несколько частей пакет из фольги. Примером такого фармацевтического набора является блистерная упаковка, обычно используемая для упаковки таблеток, капсул и других подобных дозированных форм.

Фармацевтический набор изобретения может быть использован для введения различных дозированных форм, например пероральных и парентеральных, для введения раздельных композиций с различ-

ными интервалами дозирования или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для облегчения соблюдения режима терапии, фармацевтический набор изобретения обычно содержит инструкции по введению.

В комбинированных терапиях по изобретению соединение изобретения и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или получены одними и теми же или различными производителями. Кроме того, соединение изобретения и другое терапевтическое средство могут быть объединены вместе в комбинированную терапию: (i) до того, как комбинированный продукт поступил к врачам (например, в случае фармацевтического набора, включающего соединение изобретения и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под руководством врача) непосредственно перед введением; (iii) самим пациентом, например, в процессе последовательного введения соединения изобретения и другого терапевтического средства.

Соединение формулы (I) может быть, кроме того или дополнительно, введено, в частности, при противоопухолевой терапии в комбинации с химиотерапией, лучевой терапией, иммунотерапией, фотодинамической терапией, хирургическим вмешательством, имплантатами, например, с кортикостероидами или гормонами, или с их комбинацией. В контексте других описанных выше стратегий лечения, возможны в равной степени, как длительный курс лечения, так и адъювантная терапия. Другие возможные терапии представляют собой терапию для поддержания состояния пациента после обратного развития опухоли, или даже хеопревентивную терапию, например, у пациентов с риском развития опухоли.

В общем, соединение формулы (I) может быть использовано в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваясь ими, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; антиандрогены; агонисты гонадорелина; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; активные соединения по отношению к микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; антибластные антиметаболиты; соединения платины; соединения, целенаправленно снижающие активность протеинкиназы или липидкиназы; соединения, целенаправленно снижающие/ингибирующие активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; дополнительные анти-ангиогенные соединения; соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток; соединения, действие которых направлено на VEGF и/или VEGFR; ингибиторы циклооксигеназы; бисфосфонаты; ингибиторы mTOR; ингибиторы гепаразазы; модификаторы биологического отклика; ингибиторы теломеразы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы протеасомы; ингибиторы матриксной металлопротеиназы (MMP); соединения, используемые при лечении гематологических злокачественных заболеваний; соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность FMS-подобных тирозинкиназных рецепторов (Flt-3R); ингибиторы Hsp90; ингибиторы белка кинезина веретенообразного тела; ингибиторы MEK; средства, связывающие ген эндотелиальной дифференциации; противолейкозные соединения; ингибиторы рибонуклеотидредуктазы; антипролиферативные антитела; ингибиторы S-аденозилметионин-декарбоксилазы; ангиостатические стероиды; антагонисты рецептора соматостатина; кортикостероиды; другие химиотерапевтические препараты (определенные ниже); и фотосенсибилизирующие соединения.

Используемый в данном описании термин "ингибитор ароматазы" относится к соединению, которое ингибирует продуцирование эстрогена, то есть конверсию субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол соответственно. Термин включает, но не ограничиваясь ими, стероиды, в частности атаместан, эксеместан и форместан и, в частности, нестероиды, в частности аминоклотетимид, роглетимид, пиридоглотетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Эксеместан может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой АРОМАЗИН. Форместан может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ЛЕНТАРОН. Фадрозол может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой AFEMA. Анастрозол может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой АРИМИДЕКС. Летрозол может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ФЕМАРА или ФЕМАР. Аминоклотетимид может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ОРИМЕТЕН. Комбинация по изобретению, включающая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор ароматазы, применяется, в частности, для лечения гормон рецептор-положительных опухолей, например опухолей молочной железы.

Используемый в данном описании термин "антиэстроген" относится к соединению, которое является антагонистом в отношении действия эстрогенов на уровне эстрогенного рецептора. Термин включает, но не ограничиваясь ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифена гидрохлорид. Тамоксифен может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой НОЛВАДЕКС. Ралоксифена гидрохлорид может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ЭВИСТА. Фулвестрант может быть получен, как это описано в US 4659516, или он может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ФАЗЛОДЕКС. Комбинация изобретения, включающая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой антиэстроген, применяется, в частности, для лечения гор-

мон рецептор-положительных опухолей, например опухолей молочной железы.

Используемый в данном описании термин "антиандроген" относится к любому соединению, которое способно ингибировать биологическое действие андрогенных гормонов, и включает, но не ограничиваясь ими, бикалутамид (КАСОДЕКС), который может быть получен, например, как описано в US 4636505.

Используемый в данном описании термин "агонист гонадорелина" включает, но не ограничиваясь ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат. Гозерелин описан в US 4100274 и может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ЗОЛАДЕКС. Абареликс может быть получен, например, как описано в US 5843901.

Используемый в данном описании термин "ингибитор топоизомеразы I" включает, но не ограничиваясь ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148 (соединение A1 в WO99/17804). Иринотекан может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой КАМПТОСАР. Топотекан может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ГИКАМТИН.

Используемый в данном описании термин "ингибитор топоизомеразы II" включает, но не ограничиваясь ими, антрациклины, такие как доксорубин (включая липосомальную композицию, например CAELYX), даунорубин, эпирубин, идарубин и неморубин, антрахиноны митоксантрон и лозоксантрон, и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ЭТОПОФОС. Тенипозид может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой VM 26-BRISTOL. Доксорубин может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой АДРИБЛАСТИН или АДРИАМИЦИН. Эпирубин может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ФАРМОРУБИЦИН. Идарубин может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ЗАВЕДОС. Митоксантрон может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой НОВАНТРОН.

Термин "активные соединения по отношению к микротрубочкам" относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, соединениям, дестабилизирующим микротрубочки, и ингибиторам полимеризации тубулина, включающим, но не ограничиваясь ими, таксаны, например паклитаксел и доцетаксел, алкалоиды барвинка, например винбластин, в частности винбластина сульфат, винкристин, в частности винкрестина сульфат, и винорелбин, дискодермолиты, колхицин и эпотилоны и их производные, например эпотилон В или D или их производные. Паклитаксел может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ТАКСОЛ. Доцетаксел может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ТАКСОТЕР. Винбластина сульфат может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ВИНБЛАСТИН. Винкрестина сульфат может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ФАРМИСТИН. Дискодермолит может быть получен, например, как описано в US 5010099. Кроме того, изобретение охватывает производные эпотилона, которые раскрыты в WO 98/10121, US 6194181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 и WO 00/31247. Особенно предпочтительными являются эпотилон А и/или В.

Используемый в данном описании термин "алкилирующее соединение" включает, но не ограничиваясь ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или глиадел). Циклофосфамид может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ЦИКЛОСТИН. Ифосфамид может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ГОЛОКСАН.

Термин "ингибиторы гистондеацетилазы" или "ингибиторы HDAC" относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Термин включает соединения, раскрытые в WO 02/22577, в частности N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-гидроксиэтил)]2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид и их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, термин, в частности, включает субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA). Соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность гистондеацетилазы (HDAC), такие ингибиторы, как бутират натрия и субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Специфические ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (раньше имел название FR901228), трихостатин А и соединения, раскрытые в US 6552065, в частности N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-гидроксиэтил)]2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, в частности лактатную соль.

Термин "антибластный антиметаболит" включает, но не ограничиваясь ими, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азациитидин и децитабин,

метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой КСЕ-ЛЮДА. Гемцитабин может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ГЕМЗАР.

Используемый в данном описании термин "соединение платины" включает, но не ограничиваясь ими, карбоплатин, цисплатин, цисплатину и оксалиплатин. Карбоплатин может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой КАРБОПЛАТ. Оксалиплатин может быть введен, например, в форме, в которой его продают на рынке, например, под торговой маркой ЭЛОКСАТИН.

Используемый в данном описании термин "соединения, целенаправленно снижающие активность протеинкиназы или липидкиназы" включает, но не ограничиваясь ими, другие ингибиторы серинкиназы и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, в частности, также другие ингибиторы c-Met тирозинкиназы, например:

а) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность рецептора фактора роста, выделенного из тромбоцитов (PDGFR), такие как соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность PDGFR, в частности соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, например производное N-фенил-2-пиримидинамина, например иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111;

б) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR);

с) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность рецептора инсулиноподобного фактора роста I (IGF-IR), такие как соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность IGF-IR, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность IGF-I рецептора, такие как соединения, которые раскрыты в WO 02/092599, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен IGF-I рецептора или его факторов роста;

д) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность семейства Trk-рецепторных тирозинкиназ, или ингибиторы семейства эфрин-рецепторных киназ;

е) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность семейства Axl-рецепторных тирозинкиназ;

ф) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность Ret-рецепторной тирозинкиназы;

г) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность Kit/SCFR рецепторной тирозинкиназы, например иматиниб;

h) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность C-kit рецепторные тирозинкиназы -(часть PDGFR семейства), такие как соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность семейства c-Kit рецепторных тирозинкиназ, в частности соединения, которые ингибируют c-Kit рецептор, например иматиниб;

i) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность представителей c-Abl семейства, продуктов слияния их генов (например, BCR-Abl киназы) и мутантов, такие как соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов слияния их генов, например производное N-фенил-2-пиримидинамина, например иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 фирмы ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825)

ж) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназ C (PKC) и семейства Raf серинкиназ/треонинкиназ, представителей семейства MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt и Ras/MAPK и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), и они, в частности, представляют собой производные стауроспорина, раскрытые в US 5093330, например мидостаурин; примеры дополнительных соединений включают, например, UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; лимофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; соединения изохинолина, такие как соединения, раскрытые в WO 00/09495; FTIs; PD184352 или QAN697 (ингибитор PI-3K) или BEZ235 (ингибитор PI-3K) или AT7519 (ингибитор CDK);

к) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность ингибиторов протеин-тирозинкиназы, такие как соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая иматиниба мезилат (ГЛИВЕК) или тирфостин. Тирфостин представляет собой предпочтительно низкомолекулярное соединение (M_r<1500) или его фармацевтически приемлемую соль, в частности соединение, выбранное из соединений класса бензилиденмалонитрилов или S-арилбензолмалонитрилов или класса бисубстратных хинолинов, более конкретно, любое соединение, выбранное из группы, состоящей из тирфостина A23/RG-50810; AG99; тирфостина AG213; тирфостина AG1748; тирфостина AG490; тирфостина B44; (+) энантиомера тирфостина B44; тирфостина AG555; AG494; тирфостина AG556, AG957 и адафостина адамантильного эфира (4-{[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостина);

л) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность семейства рецепторных тирозинкиназ эпидермального фактора роста (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеро-

димеров) и их мутантов, такие как соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность семейства рецепторов эпидермального фактора роста, в частности, представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства рецепторных тирозинкиназ EGF, например рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связывают EGF или EGF родственные лиганды, и представляют собой, в частности, соединения, белки или моноклональные антитела, в общем виде и конкретно раскрытые в WO 97/02266, например соединение примера 39, или в EP 0564409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0566226, EP 0787722, EP 0837063, US 5747498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 и, в частности, WO 96/30347 (например, соединение, известное как CP 358774), WO 96/33980 (например, соединение ZD 1839) и WO 95/03283 (например, соединение ZM105180); например, трастузумаб (герцептинTM), цетуксимаб (эрбитуксTM), иресса, тарцева, OSI-774, ST-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3, и производные 7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина, которые раскрыты в WO 03/013541; и

м) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность с-Met рецептора, такие как соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность с-Met, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность с-Met рецептора, или антитела, которые целенаправленно на внеклеточный домен с-Met или связывают HGF; и

п) соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность Ron рецепторной тирозинкиназы.

Используемый в данном описании термин "ингибиторы активности протеинфосфатазы или липидфосфатазы" включает, но не ограничиваясь ими, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, например оадаиковую кислоту или ее производное.

Используемый в данном описании термин "дополнительные анти-ангиогенные соединения" включает, но не ограничиваясь ими, соединения, чья активность основана на другом механизме, например не относящаяся к ингибированию протеинкиназы или липидкиназы, например талидомид (ТАЛОМИД) и TNP-470.

Термин "соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток" включает, но не ограничиваясь ими, например ретиноевую кислоту, α -, γ - или δ -токоферол или α -, γ - или δ -токотриенол.

"Соединения, действие которых направленно на VEGF и/или VEGFR" включают, но не ограничиваясь ими, соединения, белки или моноклональные антитела, действие которых направлено на VEGF/VEGFR, такие как соединения, раскрытые в WO 98/35958, например 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фалазин или его фармацевтически приемлемая соль, например сукцинат (также называемая PTK787/ZK 222584), или в WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819 и EP 0769947; соединения, описанные в публикациях Prewett et al, Cancer Res, Vol. 59, p. 5209-5218 (1999); Yuan et al., Proc Natl Acad Sci USA, Vol. 93, p. 14765-14770 (1996); Zhu et al., Cancer Res, Vol. 58, p. 3209-3214 (1998); и Mordenti et al., Toxicol Pathol, Vol. 27, No. 1, p. 14-21 (1999); в WO 00/37502 и WO 94/10202; ангиостатин, описанный в публикации O'Reilly et al., Cell, Vol. 79, p. 315-328 (1994); эндостатин, описанный в публикации O'Reilly et al., Cell, Vol. 88, p. 277-285 (1997); амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или анти-VEGF антитела или анти-VEGF рецептора антитела, например ρ hMAb и RHUFab, VEGF аптамер, например макуген; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело VEGFR-2 IgG1, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (авастинTM).

Используемый в данном описании термин "ингибитор циклооксигеназы" включает, но не ограничиваясь ими, например, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб (целебрекс), рофекоксиб (VIOXX), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, например 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, люмиракоксиб.

Используемый в данном описании термин "бисфосфонаты" включает, но не ограничиваясь ими, этидроновую, клодоновую, тилудоновую, памидоновую, алендроновую, ибандоновую, ризедроновую и золедроновую кислоту. "Этидроновая кислота" может быть введена, например, в форме, в которой ее продают на рынке, например, под торговой маркой ДИДРОНЕЛ. "Клодроновая кислота" может быть введена, например, в форме, в которой ее продают на рынке, например, под торговой маркой БОНЕФОС. "Тилудоновая кислота" может быть введена, например, в форме, в которой ее продают на рынке, например, под торговой маркой СКЕЛИД. "Памидоновая кислота" может быть введена, например, в форме, в которой ее продают на рынке, например, под торговой маркой АРЕДИАTM. "Алендроновая кислота" может быть введена, например, в форме, в которой ее продают на рынке, например, под торговой маркой ФОСАМАКС. "Ибандоновая кислота" может быть введена, например, в форме, в которой ее продают на рынке, например, под торговой маркой БОНДРАНАТ. "Ризедроновая кислота" может быть введена, например, в форме, в которой ее продают на рынке, например, под торговой маркой АКТОНЕЛ. "Золедроновая кислота" может быть введена, например, в форме, в которой ее продают на рынке, например, под торговой маркой ЗОМЕТА.

Термин "ингибиторы mTOR" относится к соединениям, которые ингибируют белок-мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как

сиролимус (рапамун®), эверолимус (цетикан™), CCI-779 и ABT578.

Используемый в данном описании термин "ингибитор гепараназы" относится к соединениям, которые целенаправленно снижают или ингибируют разложение гепарин сульфата. Термин включает, но не ограничиваясь ими, PI-88.

Используемый в данном описании термин "модификатор биологического отклика" относится к лимфокину или интерферонам, например интерферону γ.

Используемый в данном описании термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", например H-Ras, K-Ras или N-Ras, относится к соединениям, которые целенаправленно снижают или ингибируют онкогенную активность Ras, например "ингибитору фарнезил-трансферазы", например, L-744832, DK8G557 или R115777 (зарнестре).

Используемый в данном описании термин "ингибитор теломеразы" относится к соединениям, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, например теломестатин.

Используемый в данном описании термин "ингибитор метионин аминопептидазы" относится к соединениям, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность метионин аминопептидазы. Соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность метионин аминопептидазы, представляют собой, например, бенгамид или его производное.

Используемый в данном описании термин "ингибитор протеасомы" относится к соединениям, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность протеасомы. Соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность протеасомы, включают, например, бортезомид (велкейд™) и MLN 341.

Используемый в данном описании термин "ингибитор матриксной металлопротеиназы" или (ингибитор "ММР") включает, но не ограничиваясь ими, коллоидные пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы, производные тетрациклина, например гидроксаматный пептидомиметический ингибитор батимастат и его перорально биодоступный аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

Используемый в данном описании термин "соединения, используемые при лечении гематологических злокачественных заболеваний" включает, но не ограничиваясь ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, например соединения, целенаправленно снижающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-b-D-арабинофурансилцитозин (ага-с) и бусульфамид; и ингибиторы ALK, например соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют киназу анапластической лимфомы.

Термин "соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R)" представляет, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства Flt-3R рецепторной киназы, например PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU1 1248 и MLN518.

Используемый в данном описании термин "ингибиторы HSP90" включает, но не ограничиваясь ими, соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют присущую аденозинтрифосфатазе активность HSP90; разлагают, целенаправленно снижают или ингибируют HSP90 клиентские белки по убиквитин-протеасомному пути. Соединения, которые целенаправленно снижают или ингибируют присущую аденозинтрифосфатазе активность HSP90 представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют активность HSP90 аденозинтрифосфатазы, например 17-аллиламино, 17-деметоксигелданамицин (17AAG, 17-DMAG), производное гелданамицина; другие родственные с гелданамицином соединения; радицикол и ингибиторы HDAC; IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 фирмы Conforma Therapeutics; темозоломид (ТЕМОДАЛ®), AUY922 фирмы Novartis.

Термин "ингибиторы белка кинезина веретенообразного тела" является известным в данной области и включает SB715992 или SB743921 фирмы GlaxoSmithKline и пентамидин/хлорпромазин фирмы CombinatoRx.

Термин "ингибиторы MEK" является известным в данной области и включает ARRY142886 фирмы Aggru PioPharma, AZD6244 фирмы AstraZeneca, PD181461 фирмы Pfizer, лейковорин.

Используемый в данном описании термин "средства, связывающие ген эндотелиальной дифференциации" относится к классу иммуносупрессантов, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как финголимод (FTY720).

Термин "противолеиновые соединения" включает, например, Ага-С, аналог пиримидина, который является 2'-альфа-гидроксирибозным (арабинозидным) производным дезоксицитидина. Термин также включает пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-МР) и флударабина фосфат. Для лечения острого миелолейкоза (AML), соединения формулы (I) могут быть использованы в комбинации со стандартными лейкозными препаратами, в частности в комбинации с препаратами, используемыми для лечения острого миелолейкоза. В частности, соединения формулы (I) могут быть введены в комбинации, например с ингибиторами фарнезил трансферазы и/или другими лекарственными средствами, применяе-

мыми для лечения острого миелолейкоза, такими как даунорубин, адриамицин, Ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубин, карбоплатин и РКС412.

Термин "ингибиторы рибонуклеотидредуктазы" включает, но не ограничиваясь ими, аналоги пириимидина или пуринового нуклеозида, в том числе, но не ограничиваясь ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ага-С), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в частности, в комбинации с ага-С против острого лимфобластного лейкоза) и/или пентостатин. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, гидроксимочевину или производные 2-гидрокси-1Н-изоиндол-1,3-диона, такие как PL-1, PL-2, PL-3, PL-4, PL-5, PL-6, PL-7 или PL-8, приведенные в публикации Nandy et al., *Acta Oncologica*, Vol. 33, No. 8, p. 953-961 (1994).

Используемый в данном описании термин "антипролиферативные антитела" включает, но не ограничиваясь ими, трастузумаб (герцептин™), трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (авастин™), ритуксимаб (ритуксан®), PR064553 (анти-CD40) и 2C4 антитело. Под антителами подразумевают, например, интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, образованные по меньшей мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител при условии, что они проявляют требуемую биологическую активность.

Используемый в данном описании термин "ингибиторы S-аденозил-метиониндекарбоксилаза" включает, но не ограничиваясь ими, соединения, раскрытые в US 5461076.

Используемый в данном описании термин "ангиостатические стероиды" относится к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11- α -эпигидрокотизол, кортексогон, 17 α -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

Используемый в данном описании термин "антагонисты рецепторов соматостатина" относится к соединениям, которые целенаправленно воздействуют или ингибируют рецептор соматостатина, таким как октреотид и SOM230.

Используемый в данном описании термин "кортикостероиды" включает, но не ограничиваясь ими, соединения, такие как, например, флуоцинолон, дексаметазон, в частности, в форме имплантатов.

"Другие химиотерапевтические соединения" включают, но не ограничиваясь ими, растительные алкалоиды, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического отклика, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; короткую шпилечную РНК или синтетическую РНК; или разнообразные соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

"Фотосенсибилизирующие соединения" используются в связи с "фотодинамической терапией", относящейся к терапии, в которой применяются конкретные химические вещества, то есть фотосенсибилизирующие соединения, для лечения или предотвращения злокачественных заболеваний. Примеры фотодинамической терапии включают лечение с помощью соединений, таких как, например, визудин и порфирин натрия.

"Подходы на основе повреждения опухолевых клеток" относятся к таким подходам, как ионизирующее излучение. Термин "ионизирующее излучение", используемый в данном описании, обозначает ионизирующее излучение, которое представляет собой либо электромагнитное излучение (такое как рентгеновское излучение и гамма-излучение), либо частицы (такие как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение применяют, но не ограничиваясь ими, в лучевой терапии и хорошо известно в технике. См. публикацию Hellman, *Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology*, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, p. 248-275 (1993).

В конкретных предпочтительных вариантах осуществления соединения настоящего изобретения вводятся совместно с химиотерапевтическим средством, в частности противораковым средством, которое представляет собой специфический ингибитор сигнального пути. Специфический ингибитор сигнального пути может представлять собой химиотерапевтическое средство или может представлять собой биологическое средство, например, такое как антитело. Предпочтительные специфические ингибиторы сигнального пути включают, но не ограничиваясь ими, ингибиторы EGFR, Her-2, Her-3, VEGFR, PDGFR, Ron, IGF-IR, PI-3K, mTOR и Raf, как определено выше.

Некоторые комбинации могут, в частности, применяться для лечения некоторых типов пролиферативных заболеваний. В следующем неисчерпывающем списке приводятся некоторые предпочтительные комбинации и соответствующие заболевания:

соединение настоящего изобретения в комбинации с ингибитором EGFR (например, прессой™), в частности, для лечения немелкоклеточного рака легкого;

соединение настоящего изобретения в комбинации с ингибитором PI-3K, таким как BEZ235 (CAS No. 915019-65-7) фирмы Novartis, в частности, для лечения рака носоглотки (NPC) и других онкологических заболеваний;

соединение настоящего изобретения в комбинации с ингибитором mTOR;

соединение настоящего изобретения в комбинации с ингибитором тирозин протеинкиназы и/или Raf, таким как сорафениб, в частности, для лечения первичного рака почки (почечно-клеточного рака на

поздней стадии) и первичного рака печени на поздней стадии (печеночно-клеточного рака);

соединение настоящего изобретения в комбинации с ингибитором VEGFR, таким как PTK787, или антителом против лиганда VEGF, таким как авастин®;

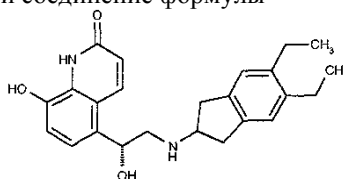
соединение настоящего изобретения в комбинации с ингибитором PDGFR, например иматинибом (STI571 или гливеком®);

соединение настоящего изобретения в комбинации с ингибиторами mTOR, такими как рапамицин и эверолимус (RAD001).

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) может также применяться в комбинации с одним или более дополнительными лекарственными средствами, выбранными из группы противовоспалительных лекарственных средств; антагонистов хемокиновых рецепторов; антигистаминных лекарственных средств; бронхорасширяющих лекарственных средств и нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

Соединения изобретения также применяют в качестве сотерапевтических соединений для использования в комбинации с такими дополнительными лекарственными средствами, в частности, при лечении указанных выше воспалительных заболеваний, например, в качестве усилителей терапевтической активности таких лекарственных средств или в качестве способа снижения требуемой дозы или возможных побочных эффектов таких лекарственных средств. Соединение изобретения может быть смешано с таким другим лекарственным средством в заданной фармацевтической композиции или оно может быть введено раздельно (то есть до, одновременно или после введения другого лекарственного средства). Соответственно изобретение включает комбинацию соединения формулы (I) с одним или более дополнительными лекарственными средствами, выбранными из группы противовоспалительных лекарственных средств, антигистаминных лекарственных средств, бронхорасширяющих лекарственных средств, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и антагонистов хемокиновых рецепторов, при этом указанное соединение формулы (I) и указанное лекарственное средство находятся в одной и той же или различных фармацевтических композициях.

Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, в частности глюкокортикостероиды, такие как будезонид, беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, циклезонид или мометазона фуруат, или стероиды, описанные в WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (в частности, стероиды в примерах 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 и 101), WO 03/035668, WO 03/048181, WO 03/062259, WO 03/064445, WO 03/072592, нестероидные агонисты глюкокортикоидного рецептора, такие, как описано в WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/082280, WO 03/082787, WO 03/104195, WO 04/005229; антагонисты LTB₄, такие как LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BPL 284, ONO 4057, SB 209247 и которые описаны в US 5451700; антагонисты LTD₄, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы PDE4, такие как циломиласт (арифло® фирмы GlaxoSmithKline), рофлумиласт (фирмы Byk Gulden), V-11294A (фирмы Napp), BAY19-8004 (фирмы Bayer), SCH-351591 (фирмы Schering-Plough), арофиллин (фирмы Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (фирмы Parke-Davis), AWD-12-281 (фирмы Asta Medica), CDC-801 (фирмы Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (фирмы Celgene), VM554/UM565 (фирмы Vernalis), T-440 (фирмы Tanabe), KW-4490 (фирмы Kyowa Hakko Kogyo) и которые раскрыты в WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 и WO 04/037805; агонисты A_{2a}, такие, как раскрыто в EP 409595A2, EP 1052264, EP 1241176, WO 94/17090, WO 96/02543, WO 96/02553, WO 98/28319, WO 99/24449, WO 99/24450, WO 99/24451, WO 99/38877, WO 99/41267, WO 99/67263, WO 99/67264, WO 99/67265, WO 99/67266, WO 00/23457, WO 00/77018, WO 00/78774, WO 01/23399, WO 01/27130, WO 01/27131, WO 01/60835, WO 01/94368, WO 02/00676, WO 02/22630, WO 02/96462, WO 03/086408, WO 04/039762, WO 04/039766, WO 04/045618 и WO 04/046083; антагонисты A_{2b}, такие, как раскрыто в WO 02/42298, и агонисты бета-2 адренорецептора, такого как альбутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол, фенотерол, прокатерол и, в частности, формотерол и его фармацевтически приемлемые соли, и соединения (в свободной форме или в форме соли или сольвата) формулы (I) в WO 0075114, содержание которого включено в данное описание посредством ссылки, предпочтительно соединения из его примеров, в частности соединения формулы



и его фармацевтически приемлемые соли, а также соединения (в свободной форме или в форме соли или сольвата) формулы (I) в WO 04/16601, а также соединения в WO 04/033412.

Подходящие бронхорасширяющие лекарственные средства включают антихолинэргические средст-

ва или антимускариновые средства, в частности ипратропия бромид, окситропия бромид, соли тиотропия и CHF 4226 (фирмы Chiesi), и гликопирролат, а также средства, которые описаны в WO 01/04118, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/87094, WO 04/05285, WO 02/00652, WO 03/53966, EP 424021, US 5171744, US 3714357, WO 03/33495 и WO 04/018422.

Подходящие антагонисты хемокинового рецептора включают, но не ограничиваясь ими, антагонисты в отношении CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 и CXCR5. В частности, антагонисты CCR-5, такие как антагонисты SC-351125, SCH-55700 и SCH-D фирмы Schering-Plough, антагонисты фирмы Takeda, такие как N-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5Н-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]метил]тетрагидро-N,N-диметил-2Н-пиран-4-аминийхлорид (ТАК-770), и антагонисты CCR-5, описанные в US 6166037 (в частности, в п.18 и 19 формулы изобретения), WO 00/66558 (в частности, в п.8 формулы изобретения), WO 00/66559 (в частности, в п.9 формулы изобретения), WO 04/018425 и WO 04/026873.

Подходящие антигистаминные лекарственные средства включают цетиризина гидрохлорид, ацетаминофен, клемастина фумарат, прометазин, лоратидин, деслоратидин, дифенгидрамин и фексофенадина гидрохлорид, активастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и тефенадин, а также антигистаминные лекарственные средства, которые раскрыты в WO 03/099807, WO 04/026841 и JP 2004107299.

Структура активных лекарственных средств, указанных с помощью кодовых названий, непатентованных названий или торговых марок, можно найти в современном издании стандартного справочника "The Merck Index" или в базах данных, например, Patents International (например, IMS World Publications). Соответствующее их содержание включено в данное описание посредством ссылки.

Приведенные выше соединения, которые могут быть использованы в комбинации с соединением формулы (I), могут быть получены и введены таким образом, как описано в известном уровне техники, например в цитируемых выше документах.

Соответственно изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, опосредованного с-Met тирозинкиназой, где лекарственное средство получают для введения с другим терапевтическим средством, как показано выше. Изобретение также обеспечивает применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного с-Met тирозинкиназой, где лекарственное средство вводят вместе с соединением формулы (I).

Изобретение также обеспечивает соединение формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного с-Met тирозинкиназой, где соединение формулы (I) получают для введения с другим терапевтическим средством.

Изобретение также обеспечивает другое терапевтическое средство для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного с-Met тирозинкиназой, где другое терапевтическое средство получают для введения с соединением формулы (I). Изобретение также обеспечивает соединение формулы (I) для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного с-Met тирозинкиназой, где соединение формулы (I) вводят с другим терапевтическим средством. Изобретение также обеспечивает другое терапевтическое средство для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного с-Met тирозинкиназой, где другое терапевтическое средство вводят с соединением формулы (I).

Изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или состояния, опосредованного с-Met тирозинкиназой, где пациент был ранее (например, в течение 24 ч) подвергнут лечению с применением другого терапевтического средства. Изобретение также обеспечивает применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного с-Met тирозинкиназой, где пациент был ранее (например, в течение 24 ч) подвергнут лечению с применением соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство выбрано из ингибитора EGFR, такого как иресса™, ингибитора Raf, такого как сорафениб, ингибитора PI-3K, такого как BEZ235 (CAS No. 915019-65-7), ингибитора VEGFR, такого как PTK787, антитела VEGF, такого как авастин®, ингибитора PDGFR, такого как STI571 (гливек®), ингибиторов mTOR, таких как рапамицин и эверолимус ингибитора ароматазы, такого как летрозол (фемара®) или анастрозол, активного соединения по отношению к микротрубочкам, такого как паклитаксел или эпотилон, антибластного антиметаболита, такого как гемцитабин или капецитабин, соединений платины, таких как карбоплатин или цисплатин, бисфосфонатов, таких как АРЕДИА® или ЗОМЕТА®, антител HER2, таких как трастузумаб.

Получение соединений

На схемах представлено общее описание стратегий синтеза для получения соединения формулы (I).

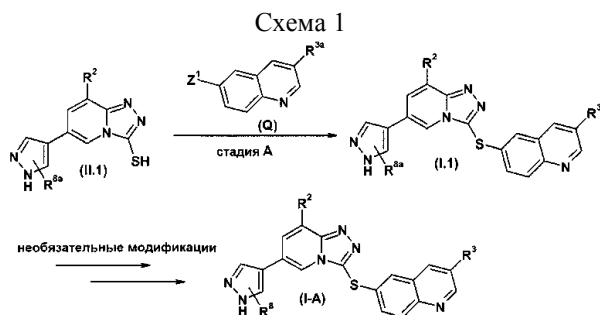
Соединения настоящего изобретения могут быть получены путем и известных химических реакций и методик. Тем не менее, для облегчения понимания методик синтеза соединения формулы (I), приводятся следующие общие препаративные способы с описанными ниже в разделе эксперимента конкретными деталями для иллюстрации демонстрационных примеров. Требуемые конкретные соединения могут быть получены в результате выбора соответствующих исходных веществ, реагентов и реакционных условий.

Все переменные группы этих способов охарактеризованы в обобщенном описании, если они конкретно не определены ниже.

Следует иметь в виду, что соединения изобретения с каждой заявленной необязательной функциональной группой могут и не быть получены каждым из перечисленных ниже способов. В рамках каждого способа, на реагентах или промежуточных соединениях могут появляться необязательные заместители, которые могут выполнять функцию защитных групп или являться неучаствующими в реакции группами. При использовании способов, хорошо известных специалистам в данной области, эти группы вводят и/или удаляют во время осуществления схем синтеза, с помощью которых получают соединения настоящего изобретения.

Обычно соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемами, приведенными ниже.

На схеме 1 приведены подробности стратегии синтеза для получения предпочтительных соединений формулы (I-A), где R^1 представляет собой необязательно замещенный пиразолил, исходя из соединений формулы (II.1).



где R^{8a} и R^8 представляют собой метил;

R^2 выбран из водорода и фтора;

Z^1 представляет собой уходящую группу, такую как Br, I или трифлат (CF_3-SO_2-O- или $TfO-$), или любую другую подходящую уходящую группу;

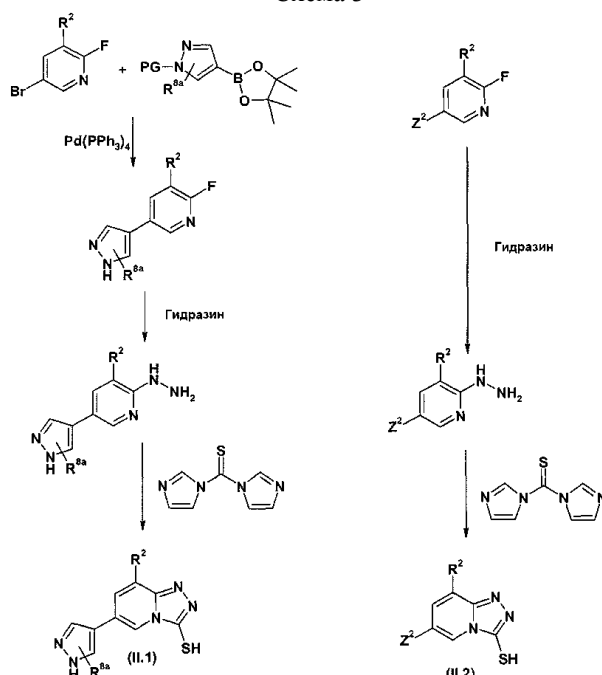
R^{3a} выбран из пиперазин-1-ила, морфолин-4-ила, 4-метоксипиперидин-1-ила, 4-гидроксипиперидин-1-ила, 3,5-диметилпиперазин-1-ила и 4-метилпиперазин-1-ила;

R^3 является таким, как определено в данном описании для соединений настоящего изобретения.

В зависимости от природы Z^1 и R^{3a} , проводимая на стадии А реакция может требовать слегка отличающихся реакционных условий. Реакционный продукт стадии А, соединение формулы (I.1), либо уже представляет собой соединение формулы (I), либо требует дополнительных модификаций заместителей R^{3a} в R^3 и/или R^{8a} в R^8 с получением соединения формулы (I-A). Такие модификации, как удаление защитных групп, хорошо известны специалисту в данной области.

На схеме 3 приведены подробности стратегии синтеза для получения реакционных компонентов (II.1) и (II.2), используемых на указанных выше стадиях А и В.

Схема 3



где R^2 выбран из водорода и галогена;

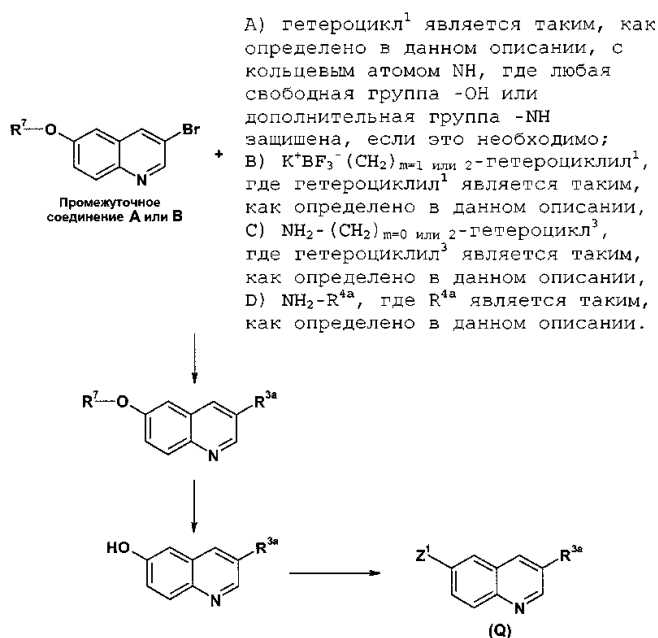
Z^2 представляет собой уходящую группу, такую как Cl, Br или I, или любую другую подходящую уходящую группу;

R^{8a} представляет собой метил;

PG представляет собой водород или подходящую защитную группу.

На схеме 4 приведены подробности стратегии синтеза для получения исходных хинолинов реагентов (Q), используемых на указанных выше стадиях А и В.

Схема 4

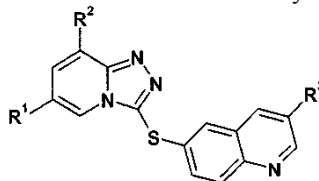


Исходные вещества и реагенты в приведенной выше схеме либо все производятся промышленно, либо могут быть получены в соответствии с опубликованными в литературе методиками.

В рамках этого текста под "защитной группой" соединений настоящего изобретения подразумева-

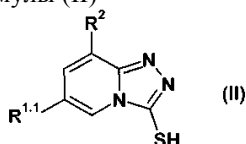
ется только легко удаляемая группа, которая не является составляющим элементом конкретного требуемого целевого продукта, если в контексте не указано иное. Защита функциональных групп такими защитными группами, защитные группы сами по себе и реакции их разрушения описаны, например, в стандартных справочных изданиях, таких как J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973; T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999; "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981; "Methoden der organischen Chemie" (methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974; H.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "aminosäuren, Peptide, Proteine" (amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982; Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharides and Derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Характерным для защитных групп является то, что они могут быть легко удалены (то есть без протекания нежелательных побочных реакций), например, в результате сольволиза, восстановления, фотолиза или, в качестве варианта, под воздействием физиологических условий в организме (например, в результате ферментного расщепления).

Соответственно настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I)



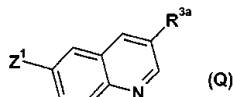
где R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в данном описании, или его соли или сольвата, включающему:

A) взаимодействие соединения формулы (II)



где $R^{1.1}$ выбирают из:

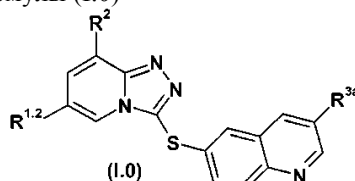
- (i) пиразолила, замещенного метилом; и
 - (ii) Z^2 , который представляет собой уходящую группу; и
- R^2 выбирают из водорода и фтора;
с соединением формулы (III)



где Z^1 представляет собой подходящую уходящую группу;

R^{3a} выбирают из пиперазин-1-ила, морфолин-4-ила, 4-метоксипиперидин-1-ила, 4-гидроксипиперидин-1-ила, 3,5-диметилпиперазин-1-ила и 4-метилпиперазин-1-ила;

в катализируемой палладием реакции сочетания в присутствии бидентатного лиганда и основания в полярном апротонном растворителе при температуре приблизительно от 80 до 120°C в защитной атмосфере, с получением соединения формулы (I.0)



B) необязательные дополнительные реакционные стадии для преобразования заместителя R^{3a} в R^3 , если это необходимо, и

C) необязательные дополнительные реакционные стадии для преобразования заместителя $R^{1.2}$ в R^1 .

Изобретение дополнительно включает любой вариант настоящих способов, в котором промежуточный продукт, полученный на любой стадии, используют в качестве исходного вещества и проводят остальные стадии, или в котором исходные вещества в условиях реакции образуются на месте, или в котором реагирующие компоненты используют в форме их солей или оптически чистого вещества.

Соединения изобретения и промежуточные соединения могут также быть преобразованы друг в друга методами, обычно известными специалистам в данной области.

Следующие далее примеры предназначены для иллюстрации изобретения и их не следует считать в качестве ограничений изобретения. Температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное,

то все операции по выпариванию проводят при пониженном давлении, обычно приблизительно от 15 до 100 мм рт. ст. (=20-133 мбар). Если не указано иное, то взаимодействия осуществляют при комнатной температуре (кт). Структуру конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных веществ подтверждают с помощью стандартных аналитических методов, например микроанализом и спектральными характеристиками, например масс-спектрометрией, ИК, ЯМР.

Все исходные вещества, основные компоненты, реагенты, кислоты, основания, обезвоживающие вещества, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений настоящего изобретения, либо производятся промышленностью, либо могут быть получены методами органического синтеза, известными любому специалисту в данной области (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Кроме того, если не указано иное, то условия проведения аналитической и препаративной ВЭЖХ являются следующими.

Метод А.

Расход составляет 0,5 мл/мин метанола и воды (с 0,5% уксусной кислоты),

0-4,0 мин: от 10% до 90% метанола,

4,0-6,0 мин: 90% метанола.

Колонка: GP C18 3 мкм 4,6×30 мм фирмы Serax.

Температура печи: 30°C.

Метод В.

Расход составляет 1,2 мл/мин метанола и воды (с 0,5% уксусной кислоты),

0-2,0 мин: от 10 до 90% метанола,

2,0-3,0 мин: 90% метанола.

Колонка: GP C18 3 мкм 4,6×30 мм фирмы Serax.

Температура печи: 30°C.

Метод С.

Расход составляет 0,5 мл/мин метанола и воды (с 0,5% уксусной кислоты),

0-3,0 мин: от 60 до 90% метанола,

3,0-5,0 мин: 90% метанола.

Колонка: GP C18 3 мкм 4,6×30 мм фирмы Serax.

Температура печи: 30°C.

Метод D.

Расход составляет 0,5 мл/мин метанола и воды (с 0,5% уксусной кислоты),

0-3,0 мин: от 10 до 50% метанола,

3,0-4,0 мин: 50% метанола.

Колонка: GP C18 3 мкм 4,6×30 мм фирмы Serax.

Температура печи: 30°C.

Метод E.

Расход составляет 0,5 мл/мин метанола и воды (с 0,5% уксусной кислоты),

0-4,0 мин: от 10% до 90% метанола,

4,0-8,0 мин: 90% метанола.

Колонка: GP C18 3 мкм 4,6×30 мм фирмы Serax.

Температура печи: 30°C.

Метод F.

Расход составляет 1 мл/мин гексан/этанол/диэтиламин 80/20/0,1, по объему.

Колонка: AD-H.

Температура печи: 25°C.

Метод G.

Расход составляет 1 мл/мин гексан/этанол/диэтиламин 70/30/0,1, по объему.

Колонка: AD-H.

Температура печи: 25°C.

Метод H.

Расход составляет 1 мл/мин гексан/изопропанол/диэтиламин 70/30/0,1, по объему.

Колонка: CHIRALPAK OD-H.

Температура печи: 25°C Метод I:

Установка для сверхкритической жидкостной хроматографии: Thar SFC Prep 80.

Расход составляет 45 г/мин метанола/CO₂ 70/30.

Колонка: CHIRALPAK OD-H, 2,0×25 см.

Длина волны: УФ 254 нм.

Температура печи: 35°C.

Метод J.

Расход составляет 1,2 мл/мин метанола и воды (с 0,5% уксусной кислоты).

0-3,0 мин: от 60 до 90% метанола.

Колонка: GP C18 3 мкм 4,6×30 мм фирмы Serax.

Температура печи: 30°C.

Метод К.

Расход составляет 1 мл/мин гексан/этанол/диэтиламин 80/20/0,1, по объему.

Колонка: OJ-H.

Температура печи: 25°C.

Метод L.

Установка для сверхкритической жидкостной хроматографии: Thar SFC Prep 80.

Расход составляет 45 г/мин метанола/CO₂ 75/25.

Колонка: CHIRALPAK AD-H, 2,0×25 см.

Длина волны: УФ 254 нм.

Температура печи: 35°C.

Метод М.

Расход составляет 0,5 мл/мин метанола и воды (с 0,5% муравьиной кислоты).

0-4,0 мин: от 10 до 90% метанола.

4,0-6,0 мин: 90% метанола.

Колонка: GP C18 3 мкм 4,6×30 мм фирмы Serax.

Температура печи: 30°C.

Метод N.

Расход составляет 1,5 мл/мин метанола и воды (с 0,5% муравьиной кислоты).

0-2,0 мин: от 10 до 90% метанола.

2,0-3,0 мин: 90% метанола.

Колонка: GP C18 3 мкм 4,6×30 мм фирмы Serax.

Температура печи: 30°C.

Метод О.

Расход составляет 1,8 мл/мин метанола и воды (с 0,5% муравьиной кислоты).

0-4,0 мин: от 10 до 95% метанола.

4,0-5,0 мин: 95% метанола.

Колонка: GP C18 3 мкм 4,6×30 мм фирмы Serax.

Температура печи: 30°C.

Метод Р.

Расход составляет 1,8 мл/мин ацетонитрила (с 0,01% TFA) и воды (с 0,01% TFA).

0-0,2 мин: 5% ацетонитрила.

0,2-1,4 мин: от 5 до 95% ацетонитрила.

1,4-3,0 мин: 95% ацетонитрила.

Колонка: Xbridge, 3,5 мкм, 4,6×50 мм.

Температура печи: 50°C.

Метод Q.

Установка для сверхкритической жидкостной хроматографии: Thar SFC Prep 80.

Расход составляет 45 г/мин метанола/CO₂ 25/75.

Колонка: CHIRALPAK AS-D, 2,0×25 см.

Длина волны: УФ 254 нм.

Температура печи: 35°C.

Используемые условные сокращения являются сокращениями, традиционно используемыми в данной области. В частности, в следующих ниже примерах используются условные сокращения, приведенные ниже

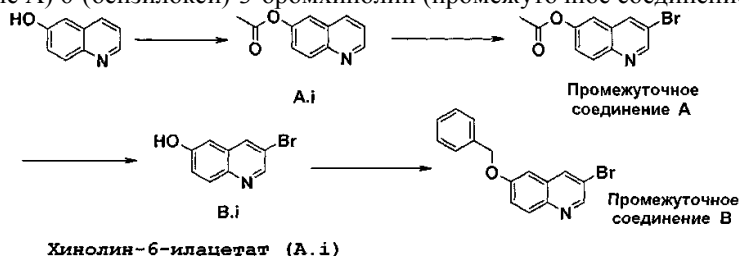
АсОН	уксусная кислота
водн.	водный
Ar	аргон
атм.	атмосфера
BINAP	2,2'-бис-дифенилфосфанил[1,1']бинафталенил
Bn	бензил
Boc	трет-бутоксикарбонил
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DCM	дихлорметан
DME	1,2-диметоксиэтан или диметилэтиленгликолевый эфир
ДМФА	N,N-диметилформамид
DMCO	диметилсульфоксид
экв.	эквивалент (эквиваленты)
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc или EA	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час (часы)
HATU	гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
Hex	гексан
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ВВ	высокий вакуум
IBX	2-йодоксибензойная кислота
Isolute	Isolute® HM-N фирмы International Solvent Technology Ltd., U.K.
KO ^t Bu	2-метилпропан-2-олат калия (трет-бутоксид калия)
LAH	алюмогидрид лития
ЖХМС	жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией
LDA	диизопропиламид лития
MeOH	метанол
мин	минута (минуты)
мл	миллилитр (миллилитры)
ммоль	миллимоль
MPLC	жидкостная хроматография среднего давления

MC-ES	масс-спектрометрия с электрораспылением
MW	микроволновое излучение
NBS	N-бромсукцинимид
n-BuLi	n-бутиллитий
NMP	N-метилпирролидинон
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0)
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцендихлорпалладий (II)
$\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3)_2$	дихлорбис (трифенилфосфин) палладий (II)
R_f	соотношение фронтов в тонкослойной хроматографии
КТ	комнатная температура
TBAF	тетрабутиламмонийфторид
TBME	метилтрет-бутиловый эфир
TFA	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
t_R	время удерживания
УФ	ультрафиолет
Xantphos	4,5-бис (дифенилфосфино) -9,9-диметилксантен

Соединения настоящего изобретения могут быть получены способами органического синтеза, известными любому специалисту в данной области, которые продемонстрированы в следующих далее примерах.

Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение А и промежуточное соединение В. 3-Бромхинолин-6-илацетат (промежуточное соединение А) 6-(бензилокси)-3-бромхинолин (промежуточное соединение В)



К раствору хинолин-6-ола (4,5 г, 31,0 ммоль) и пиридина (3,01 мл, 37,2 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли ацетилхлорид (2,65 мл, 37,2 ммоль) при 0°C. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO_3 , и смесь экстрагировали DCM (30 мл) три раза. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, 68,9% выход), которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=188$, $t_R=1,64$ мин.

3-Бромхинолин-6-илацетат (промежуточное соединение А).

К раствору соединения A.i (5 г, 26,7 ммоль) и пиридина (6,48 мл, 80 ммоль) в CCl_4 (100 мл) добавляли Br_2 (4,13 мл, 80 ммоль) при 0°C. Полученную коричневую суспензию затем нагревали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли DCM и водой. Органическую фазу отделяли и промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле Hex/EA (от 100 до 90%), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,2 г, 40,5% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,95 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,08 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,62 (дд, 1H), 2,34 (с, 3H). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=267$, $t_R=2,29$ мин.

3-Бромхинолин-6-ол (B.i).

Раствор промежуточного соединения А (1 г, 3,76 ммоль) и K_2CO_3 (1,04 г, 7,52 ммоль) в смеси $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5 мл/3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь

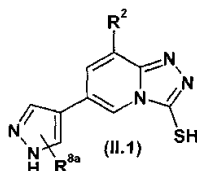
концентрировали при пониженном давлении, с получением неочищенного твердого вещества, которое затем очищали промывкой водой, сушили в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (760 мг, выход 86%). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=224$, $t_R=2,29$ мин.

6-(Бензилокси)-3-бромхиолин (промежуточное соединение В).

Раствор соединения В.i (760 мг, 3,39 ммоль), бензилоксида (0,44 мл, 3,73 ммоль) и K_2CO_3 (563 мг, 4,07 ммоль) в ацетоне (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией (элюируя 20% EtOAc в гексане), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (970 мг, выход 89%). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=314$, $t_R=2,91$ мин.

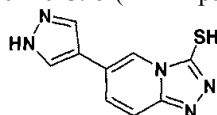
1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,76 (д, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,05 (д, 1H), 7,49-7,34 (м, 6H), 7,08 (д, 1H), 5,20 (с, 2H).

Основные компоненты формулы (II.1)



Основные компоненты формулы (II.1), включающие промежуточные соединения С, D, E, F и G, синтезировали согласно общей схеме 3, левая сторона.

Промежуточное соединение С. 6-(1H-Пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол



Промежуточное соединение С

2-Фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин (С.i).

К раствору 5-бром-2-фторпиридина (1,0 г, 5,68 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (1,671 г, 5,68 ммоль), Na_2CO_3 (1,205 г, 11,36 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (0,657 г, 0,568 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере Ar в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле ($DCM/MeOH=30/1$), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,5 г, 44,2% выход).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 13,0 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,2 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,18 (дд, 1H). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=164$, $t_R=1,73$ мин.

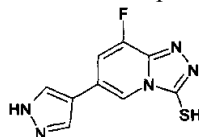
2-Гидразинил-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин (С.ii).

К раствору соединения С.i (0,5 г, 3,06 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,385 мл, 12,26 ммоль), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакцию смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из $DCM/MeOH$ (10/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,4 г, 44,0% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=176$, $t_R=0,5$ мин.

6-(1H-Пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол (промежуточное соединение С).

Соединение С.ii (0,4 г, 2,283 ммоль) и ди(1H-имидазол-1-ил)метантион (0,407 г, 2,283 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением неочищенного продукта, который перекристаллизовывали из $DCM/MeOH$ (10/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,3 г, 52,6% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=218$, $t_R=1,66$ мин.

Промежуточное соединение D. 8-Фтор-6-(1H-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол



Промежуточное соединение D

2,3-Дифтор-5-(1H-пиразол-4-ил) пиридин (D.i).

5-Бром-2,3-дифторпиридин (2,0 г, 10,31 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (3,03 г, 10,31 ммоль), Na_2CO_3 (2,186 г, 20,62 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (1,191 г, 1,031 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл). Через смесь барботировали Ar в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле ($DCM/MeOH=30/1$), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,0 г, 53,5% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=182$, $t_R=1,98$ мин.

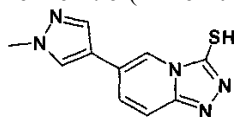
3-Фтор-2-гидразинил-5-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин (D.ii).

К раствору соединения D.i (500 мг, 2,76 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,347 мл, 11,04 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из DCM/MeOH (10/1), с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 68,1% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 194$, $t_R = 0,5$ мин.

8-Фтор-6-(1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол (промежуточное соединение D).

Соединение D.ii (0,4 г, 2,071 ммоль) и ди(1Н-имидазол-1-ил)метантион (0,369 г, 2,071 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл). Полученный раствор перемешивали при 90°C в течение 3 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из DCM/MeOH (10/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-зеленого твердого вещества (0,2 г, 28,7% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 236$, $t_R = 1,78$ мин.

Промежуточное соединение E. 6-(1-Метил-1-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол



Промежуточное соединение E

2-Фтор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин (E.i).

Через смесь 5-бром-2-фторпиридина (1,75 г, 9,94 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (2,069 г, 9,94 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (1,149 г, 0,994 ммоль) и K_2CO_3 (2,75 г, 19,89 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) барботировали аргон в течение 10 мин. Суспензию затем перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли ЕА, промывали водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из MeOH, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,2 г, 61,3% выход).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,46 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15 (дд, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,18 (дд, 1H). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 178$, $t_R = 1,80$ мин.

2-Гидразинил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин (E.ii).

К раствору соединения E.i (1,0 г, 5,64 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,531 мл, 16,93 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 ч. Раствор концентрировали, и полученный осадок собирали фильтрованием, промывали ЕА и сушили, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. (0,9 г, 76% выход).

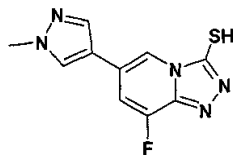
1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,21 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63 (дд, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,70 (д, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,82 (с, 3H). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 190$, $t_R = 0,30$ мин.

6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол (промежуточное соединение E).

К суспензии соединения E.ii (1 г, 5,28 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли ди(1Н-имидазол-1-ил)метантион (0,942 г, 5,28 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и полученный осадок собирали, промывали DCM и сушили, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,78 г, 57,4% выход).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 14,4 (с, 1H), 8,35 (д, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 3,82 (с, 3H). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 232$, $t_R = 1,75$ мин.

Промежуточное соединение F. 8-Фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол



Промежуточное соединение F

2,3-Дифтор-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин (F.i).

Через смесь 5-бром-2,3-дифторпиридина (1,9 г, 9,79 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (2,038 г, 9,79 ммоль), Na_2CO_3 (2,076 г, 19,59 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,131 г, 0,979 ммоль) в ДМФА (8 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин и затем нагревали до 80°C в течение 10 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли ЕА, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным $MgSO_4$. Фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя Hex/EA (от 100 до 20%), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,5 г, 57,4% выход).

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,29 (д, 3H), 7,99 (д, 1H), 3,87 (с, 3H). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 196$, $t_R = 1,91$ мин.

3-Фтор-2-гидразинил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) пиридин (F.ii).

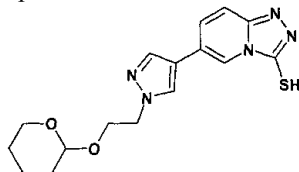
К раствору соединения F.i (1,6 г, 8,20 ммоль) в MeOH (25 мл) добавляли моногидрат гидразина (1,029 мл, 32,8 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 10 ч. Затем реакционную смесь охлаждали

до комнатной температуры, и полученный осадок собирали фильтрованием и промывали охлажденным EtOH, с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 63,6% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=208$, $t_R=0,27$ мин.

8-Фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол (промежуточное соединение F).

К суспензии соединения F.ii (0,8 г, 3,86 ммоль) в $CHCl_3$ (8 мл) добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метантион (0,688 г, 3,86 ммоль), и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и полученный осадок собирали, промывали охлажденным DCM и сушили, с получением указанного в заголовке соединения (0,502 г, 46,9% выход). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=250$, $t_R=1,80$ мин.

Промежуточное соединение G. 6-(1-(2-(Тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол



Промежуточное соединение G

2-Фтор-5-(1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин (G.i).

Через смесь 5-бром-2-фторпиридина (176 мг, 1,00 ммоль), 1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (322 мг, 1,00 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (115 мг, 0,100 ммоль) и Na_2CO_3 (212 мг, 2,00 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин и затем перемешивали при 85°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат разбавляли EA. Органическую фазу промывали водой, насыщенным раствором соли и сушили над безводным $MgSO_4$. Фильтровали и концентрировали, с получением указанного в заголовке соединения (0,206 г, выход 63,6%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,48 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,19 (д, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,30 (т, 2H), 3,95 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,35 (т, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,57 (м, 1H), 1,40 (м, 4H). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=292$, $t_R=2,16$ мин.

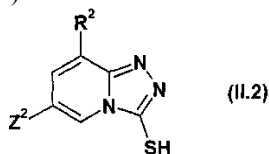
2-Гидразинил-5-(1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин (G.ii).

К раствору соединения G.i (800 мг, 2,75 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,673 мл, 10,98 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли, с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 60,2% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=304$, $t_R=0,26$ мин.

6-(1-(2-(Тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол (промежуточное соединение G).

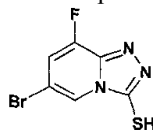
К раствору соединения G.ii (180 мг, 0,593 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ди(1H-имидазол-1-ил)метантион (106 мг, 0,593 ммоль), и смесь нагревали при 50°C в течение 5 ч. Полученную суспензию разбавляли водой и экстрагировали DCM. Экстракт промывали водой, насыщенным раствором соли и сушили над безводным $MgSO_4$. Фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH: от 100% до 95), с получением желтого твердого вещества. (0,12 г, 25,7% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=346$, $t_R=2,10$ мин.

Основные компоненты формулы (II.2)



Основные компоненты формулы (II.2), включающие промежуточные соединения H и I, синтезировали согласно общей схеме 3, правой стороной.

Промежуточное соединение H. 6-Бром-8-фтор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол



Промежуточное соединение H

5-Бром-3-фтор-2-гидразинилпиридин (H.i).

К раствору 5-бром-2,3-дифторпиридина (15 г, 77 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли гидрат гидразина (19,36 г, 387 ммоль), смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи (16 ч). Растворитель реакционной смеси выпаривали приблизительно наполовину при пониженном дав-

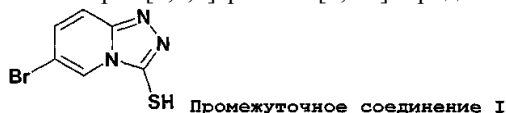
лении, затем охлаждали на ледяной бане, в результате образовывался осадок, который отфильтровывали и промывали минимальным количеством EtOH и воды, продукт сушили в вакууме, с получением чистого требуемого продукта в виде белого порошка (15 г, выход 94%). ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 206,0$, 208,0, $t_R = 1,01$ мин.

6-Бром-8-фтор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол (промежуточное соединение Н).

К раствору соединения Н.і (15 г, 72,8 ммоль) в безводном ДМФА (150 мл) добавляли порциями ди(1Н-имидазол-1-ил)метантион (12,98 г, 72,8 ммоль) при 0°C, после завершения добавления, смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение приблизительно 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток перекристаллизовывали из DCM/MeOH (5:1), с получением чистого требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (3,5 г, выход 19,3%). ЖХМС (метод А): $[M-H]^- = 246$, 248, $t_R = 2,10$ мин.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 14,98 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,75 (д, 1H).

Промежуточное соединение I. 6-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол



5-Бром-2-гидразинилпиридин (I.i).

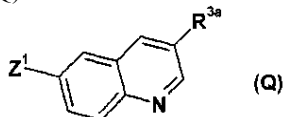
К раствору 5-бром-2-фторпиридина (10 г, 56,8 ммоль) в EtOH (120 мл) добавляли гидрат гидразина (14,22 г, 284 ммоль), смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи (16 ч). Растворитель реакционной смеси выпаривали приблизительно наполовину при пониженном давлении, затем охлаждали на ледяной бане, в результате образовывался осадок, который отфильтровывали и промывали минимальным количеством EtOH и воды, продукт сушили в вакууме, с получением чистого требуемого продукта в виде белого порошка (10,2 г, выход 91%). ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 188,1$, 190,1, $t_R = 0,62$ мин.

6-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-тиол (промежуточное соединение I).

К раствору соединения I.i (10,2 г, 54,2 ммоль) в безводном ДМФА (150 мл) добавляли порциями ди(1Н-имидазол-1-ил)метантион (9,67 г, 54,2 ммоль) при 0°C, после завершения добавления, смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение приблизительно 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток перекристаллизовывали из DCM/MeOH (5:1), с получением чистого требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (7,3 г, выход 55,6%). ЖХМС (метод А): $[M-H]^- = 227,9$, 230, $t_R = 2,03$ мин.

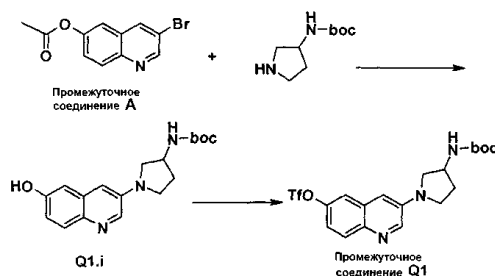
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 14,69 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,41 (д, 1H).

Основные компоненты формулы (Q)



Основные компоненты формулы (Q), включающие промежуточные соединения Q1-Q36, синтезировали согласно общей схеме 4, исходя из промежуточных соединений А или В.

Промежуточное соединение Q1. 3-(3-(трет-Бутоксикарбониламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



трет-Бутил-1-(6-гидроксихинолин-3-ил)пирролидин-3-илкарбамат (Q1.i).

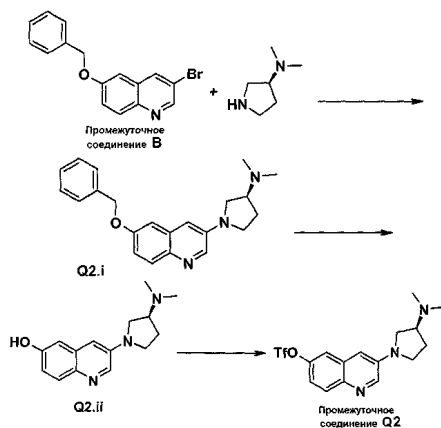
Через смесь промежуточного соединения А (1,50 г, 5,07 ммоль), трет-бутилпирролидин-3-илкарбамата (1,13 г, 6,09 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,232 г, 0,254 ммоль), Xantphos (0,294 г, 0,507 ммоль) и KO^tBu (1,14 г, 10,2 ммоль) в ДМФА (15 мл) барботировали аргон в течение 20 мин. Полученную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, экстрагировали три раза DCM. Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (элюируя 5% MeOH в DCM), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,2 г, выход 11%). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 330$, $t_R = 1,93$ мин.

3-(3-(трет-Бутоксикарбониламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q1).

К суспензии соединения Q1.i (200 мг, 0,546 ммоль) в пиридине (1,5 мл) добавляли по каплям TiF_2O (0,11 мл, 0,656 ммоль) на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, экстрагировали три раза DCM. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (элюируя 5% MeOH в DCM), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (130 мг, выход 46%). ЖХМС (метод N): $[\text{M}+\text{H}]^+=462$, $t_R=2,78$ мин.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,62 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,20 (ушир., 1H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,56-3,54 (м, 1H), 3,45-3,43 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,40 (с, 9H).

Промежуточное соединение Q2. (S)-3-(3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



(S)-1-(6-(Бензилокси)хинолин-3-ил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (Q2.i).

Через смесь промежуточного соединения B (450 мг, 1,43 ммоль), (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (196 мг, 1,72 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (65,6 мг, 0,072 ммоль), Xantphos (83 мг, 0,143 ммоль) и KO^tBu (241 мг, 2,15 ммоль) в толуоле (4,5 мл) барботировали аргон в течение 20 мин. Полученную смесь нагревали при 110°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, экстрагировали три раза DCM. Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (элюируя 5% MeOH в DCM), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (435 мг, выход 83%). ЖХМС (метод N): $[\text{M}+\text{H}]^+=348$, $t_R=1,72$ мин.

(S)-3-(3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-ол (Q2.ii).

К раствору соединения Q2.i (435 мг, 1,43 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (133 мг, 0,125 ммоль). Смесь гидрировали в атмосфере водорода в течение ночи. Полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, сушили в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (280 мг, выход 78%).

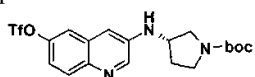
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,68 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 6,90-6,87 (м, 3H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,53-3,49 (м, 1H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 2,83-2,79 (м, 1H), 2,22-2,16 (м, 7H), 1,85-1,80 (м, 1H).

(S)-3-(3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q2).

К суспензии соединения Q2.ii (280 мг, 0,979 ммоль) и пиридина (0,2 мл, 2,45 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли по каплям TiF_2O (0,15 мл, 1,96 ммоль) на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой, экстрагировали три раза DCM. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (элюируя 5% MeOH в DCM), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (130 мг, выход 46%). ЖХМС (метод N): $[\text{M}+\text{H}]^+=390$, $t_R=2,75$ мин.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,65 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,24 (с, 1H), 4,09-4,06 (м, 2H), 3,66 (т, 1H), 3,59 (т, 1H), 3,44-3,38 (м, 1H), 3,24-3,20 (м, 1H), 2,90 (ушир., 1H), 2,26 (с, 6H), 1,93-1,83 (м, 1H).

Промежуточное соединение Q3. (S)-трет-Бутил-3-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-иламино)пирролидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение Q3

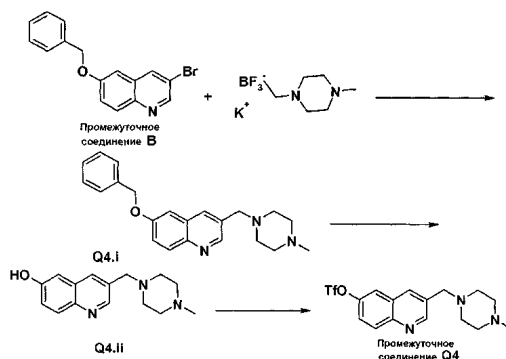
(S)-трет-Бутил-3-(6-(бензилокси)хинолин-3-иламино)пирролидин-1-карбоксилат (Q3.i) получали, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2.i, с использованием промежуточного соединения В и эквивалентного количества (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата вместо (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амин. ЖХМС (метод Р): $[M+H]^+ = 420$, $t_R = 1,71$ мин.

(S)-трет-Бутил-3-(6-гидроксихинолин-3-иламино)пирролидин-1-карбоксилат (Q3.ii) получали из соединения Q3.i, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2.ii. ЖХМС (метод Р): $[M+H]^+ = 330$, $t_R = 1,64$ мин.

(S)-трет-Бутил-3-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-иламино)пирролидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение Q3) получали из соединения Q3.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2. ЖХМС (метод Р): $[M+H]^+ = 406$, $t_R = 1,76$ мин.

^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ м.д. 8,51 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,33 (дд, 1H), 7,25 (д, 1H), 4,17 (ушир., 1H), 3,77-3,71 (м, 1H), 3,56-3,49 (м, 2H), 3,37-3,34 (м, 1H), 2,34-2,27 (м, 1H), 2,03-2,00 (м, 1H), 1,48 (д, 6H).

Промежуточное соединение Q4. 3-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



1-((6-(Бензилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-метилпиперазин (Q4.i) Через смесь промежуточного соединения В (500 мг, 1,60 ммоль), трифтор[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]бората калия (351 мг, 1,60 ммоль), дибромбис(три-трет-бутилфосфин)дипалладия(I) (124 мг, 0,16 ммоль) и карбоната цезия (1,56 г, 4,79 ммоль) в ТГФ (5 мл)/H₂O (0,5 мл.) барботировали аргон в течение 20 мин. Полученную смесь выдерживали при 80°C и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, и продукт затем экстрагировали три раза DCM. Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (элюируя 5% MeOH в DCM), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (180 мг, выход 33%).

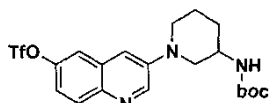
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,74 (с, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,49-7,35 (м, 5H), 7,13 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,49 (с, 1H), 2,75-2,40 (ушир., 7H), 2,32 (с, 3H).

3-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)хинолин-6-ол (Q4.ii) получали из соединения Q4.i, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 258$, $t_R = 0,29$ мин.

3-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q4) получали из соединения Q4.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2.

^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ м.д. 8,92 (с, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,13 (дд, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 3,77 (с, 2H), 2,87-2,71 (ушир., 4H), 2,70-2,55 (ушир., 4H), 2,50 (с, 3H).

Промежуточное соединение Q5. 3-(3-(трет-Бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)хинолин-трифторметансульфонат



Промежуточное соединение Q5

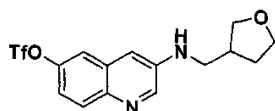
трет-Бутил-1-(6-(бензилокси)хинолин-3-ил)пиперидин-3-илкарбамат (Q5.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2.i, с использованием эквивалентного количества трет-бутилпиперидин-3-илкарбамата вместо (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амин. ЖХМС (метод Р): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 1,61$ мин.

трет-Бутил-1-(6-гидроксихинолин-3-ил)пиперидин-3-илкарбамат (Q5.ii) получали из соединения Q5.i, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2.ii. ЖХМС (метод P): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1,33$ мин.

3-(3-(трет-Бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q5) получали из соединения Q5.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2. ЖХМС (метод P): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 1,80$ мин.

^1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ м.д. 8,82 (д, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,40 (дд, 1H), 3,85-3,82 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 2H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,88-2,82 (м, 1H), 1,99-1,87 (м, 2H), 1,75-1,71 (м, 1H), 1,51-1,49 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Промежуточное соединение Q6. 3-((Тетрагидрофур-3-ил)метиламино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



Промежуточное соединение Q6

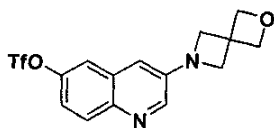
6-(Бензилокси)-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)хинолин-3-амин (Q6.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2.i, с использованием эквивалентного количества (тетрагидрофуран-3-ил)метанамина вместо (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амин. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 335$, $t_R = 2,32$ мин.

3-((Тетрагидрофуран-3-ил)метиламино)хинолин-6-ол (Q6.ii) получали из соединения Q6.i, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 245$, $t_R = 1,40$ мин.

3-((Тетрагидрофуран-3-ил)метиламино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q6) получали из соединения Q6.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 377$, $t_R = 6,01$ мин.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,48 (с, 1H), 8,01 (д, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,27 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,36 (ушир., 1H), 4,02-3,97 (м, 1H), 3,93-3,89 (м, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,73-3,70 (м, 1H), 3,26 (д, 2H), 2,67 (ушир., 1H), 2,23-2,15 (м, 1H), 1,80-1,72 (м, 1H).

Промежуточное соединение Q7. 3-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



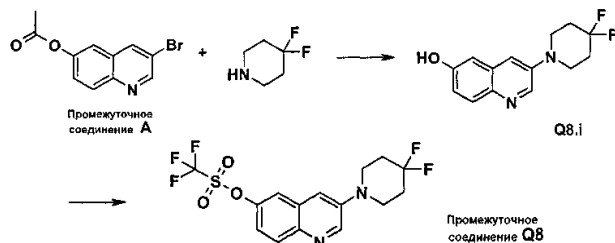
Промежуточное соединение Q7

6-(6-(Бензилокси)хинолин-3-ил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан (Q7.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2.1, с использованием эквивалентного количества 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана вместо (S)-N,N-диметилпирролидин-3-амин. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 333$, $t_R = 5,62$ мин.

3-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-6-ол (Q7.ii) получали из соединения Q7.i, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 242$, $t_R = 1,03$ мин.

3-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q7) получали из соединения Q7.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q2. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 375$, $t_R = 5,92$ мин.

Промежуточное соединение Q8. 3-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)хинолин-6-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты



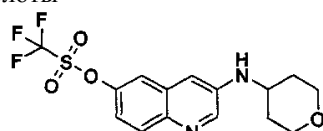
3-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)хинолин-6-ол (Q8.i).

Через смесь промежуточного соединения В (879 мг, 3,30 ммоль), 4,4-дифторпиперидина (400 мг, 3,30 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (302 мг, 0,330 ммоль), хантphos (382 мг, 0,660 ммоль) и KO^tBu (748 мг, 6,60 ммоль) в толуоле (10 мл) барботировали аргон в течение 10 мин. Смесь затем нагревали при 100°C в течение ночи. Реакцию гасили 60% водным раствором NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали DCM/IPA (20 мл \times 3, объемное отношение=3/1). Объединенную органическую фазу сушили над безводным MgSO_4 . Фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 2% MeOH в

DCM), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (270 мг, 31% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 265$, $t_R = 1,79$ мин.

3-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)хинолин-6-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (промежуточное соединение Q8) К раствору соединения Q8.i (270 мг, 1,022 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaH (60%, 36,8 мг, 1,533 ммоль), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (438 мг, 1,226 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали DCM/ПА (20 мл×3, объемное отношение=3:1). Объединенный экстракт сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 2% MeOH в DCM), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (320 мг, 79% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 397$, $t_R = 2,68$ мин.

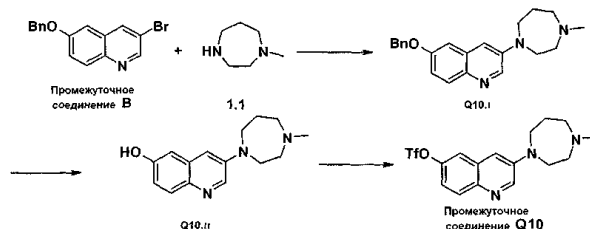
Промежуточное соединение Q9. 3-(Тетрагидропиран-4-иламино)хинолин-6-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты



Промежуточное соединение Q9

Промежуточное соединение Q9 получали из промежуточного соединения А, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения 8. ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 377$, $t_R = 2,61$ мин.

Промежуточное соединение Q10. 3-(4-Метил-1,4-дiazепан-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



6-(Бензилокси)-3-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)хинолин (Q10.i) Через смесь $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72,9 мг, 0,080 ммоль), хантphos (101 мг, 0,175 ммоль), промежуточного соединения В (500 мг, 1,591 ммоль), 1-метил-1,4-дiazепана (1,1) (182 мг, 1,591 ммоль) и KO^tBu (357 мг, 3,18 ммоль) в толуоле (10 мл) барботировали азот в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией, с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, выход 58%). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 348$, $t_R = 1,75$ мин.

3-(4-Метил-1,4-дiazепан-1-ил)хинолин-6-ол (Q10.ii).

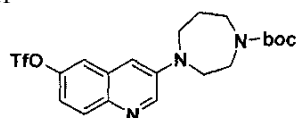
Смесь соединения Q10.i (310 мг, 0,892 ммоль) и 10% Pd/C (18,99 мг, 0,178 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха, с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, выход 96%). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 258$, $t_R = 0,28$ мин.

3-(4-Метил-1,4-дiazепан-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q10).

К раствору соединения Q10.ii (220 мг, 0,855 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли пиридин (0,41 мл, 5,13 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям $(\text{TfO})_2\text{O}$ (0,36 мл, 2,138 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали DCM. Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией, с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 74%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,39 (ушир., 2H), 2,13 (ушир., 2H), 2,45 (с, 3H), 2,65 (ушир., 2H), 2,84 (ушир., 2H), 3,65 (ушир., 2H), 3,75 (ушир., 2H), 7,07 (ушир. с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,72 (с, 1H). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 390$, $t_R = 2,69$ мин.

Промежуточное соединение Q11. трет-Бутил-4-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат



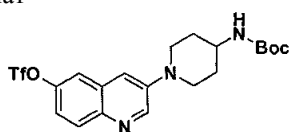
Промежуточное соединение Q11

трет-Бутил-4-(6-(бензилокси)хинолин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (Q11.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества трет-бутил-1,4-дiazепан-1-карбоксилата (2.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 2,57$ мин.

трет-Бутил-4-(6-гидроксихинолин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (Q11.ii) получали из соединения Q11.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 2,55$ мин.

трет-Бутил-4-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-ил)-1,4-дiazепан-1-карбоксилат (промежуточное соединение Q11) получали из соединения Q11.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод O): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 4,34$ мин.

Промежуточное соединение Q12. 3-(4-(трет-Бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



Промежуточное соединение Q12

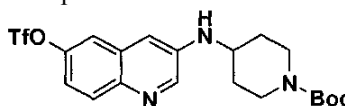
трет-Бутил-1-(6-(бензилокси)хинолин-3-ил)пиперидин-4-илкарбамат (Q12.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества трет-бутил-1-пиперидин-4-илкарбамата (3.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод O): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 4,17$ мин.

трет-Бутил-1-(6-гидроксихинолин-3-ил)пиперидин-4-илкарбамат (Q12.ii) получали из соединения Q12.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1,99$ мин.

3-(4-(трет-Бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q12) получали из соединения Q12.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,48 (с, 9H), 1,60-1,66 (м, 3H), 2,16 (д, 2H), 3,04 (т, 2H), 3,80 (д, 2H), 7,30-7,42 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,84 (с, 1H). ЖХМС (метод O): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 4,38$ мин.

Промежуточное соединение Q13. трет-Бутил-4-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-иламино)пиперидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение Q13

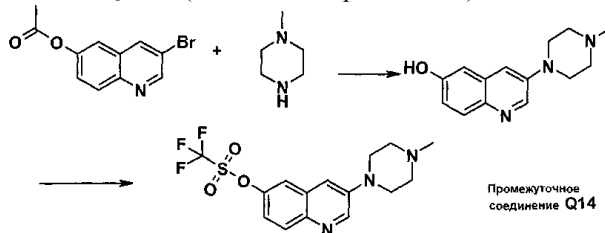
трет-Бутил-4-(6-(бензилокси)хинолин-3-иламино) пиперидин-1-карбоксилат (Q13.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (4.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод P): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 1,88$ мин.

трет-Бутил-4-(6-гидроксихинолин-3-иламино)пиперидин-1-карбоксилат (Q13.ii) получали из соединения Q13.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q13.ii. ЖХМС (метод P): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1,36$ мин.

трет-Бутил-4-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-иламино)пиперидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение Q13) получали из соединения Q13.1, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10.

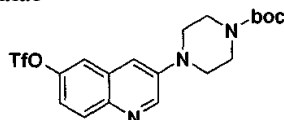
1H -ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ м.д. 1,29-1,45 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 2,07 (т, 2H), 3,05-3,07 (м, 2H), 3,60-3,65 (м, 1H), 4,08 (т, 2H), 7,25-7,32 (м, 2H), 7,69 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 8,47 (д, 1H). ЖХМС (метод P): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 1,78$ мин.

Промежуточное соединение Q14. 3-(4-Метилпиперазин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



Промежуточное соединение Q14 получали из промежуточного соединения А и 1-метилпиперазина, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения 8. ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 376$, $t_R = 1,90$ мин.

Промежуточное соединение Q15. трет-Бутил-4-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение Q15

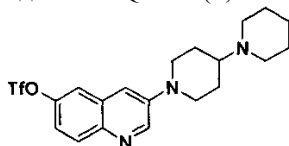
трет-Бутил-4-(6-(бензилокси)хинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (Q15.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества трет-бутил-4-пиперазин-1-карбоксилата (6.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод Р): $[M+H]^+ = 420$, $t_R = 1,88$ мин.

трет-Бутил-4-(6-гидроксихинолин-3-ил) пиперазин-1-карбоксилат (Q15.ii) получали из соединения Q15.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод Р): $[M+H]^+ = 330$, $t_R = 1,57$ мин.

трет-Бутил-4-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение Q15) получали из соединения Q15.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ м.д. 1,47 (с, 9 H), 3,31-3,39 (м, 4H), 3,66 (ушир., 4H), 7,48 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,90 (с, 1H). ЖХМС (метод Р): $[M+H]^+ = 462$, $t_R = 1,82$ мин.

Промежуточное соединение Q16. 3-(1,4'-Бипиперидин-1'-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



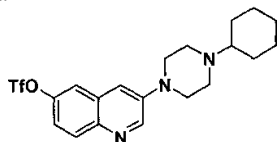
Промежуточное соединение Q16

3-(1,4'-Бипиперидин-1'-ил)-6-(бензилокси)хинолин (Q16.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества 1,4'-бипиперидина (7.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 402$, $t_R = 1,83$ мин.

3-(1,4'-Бипиперидин-1'-ил)хинолин-6-ол (Q16.ii) получали из соединения Q16.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 312$, $t_R = 0,89$ мин.

3-(1,4'-Бипиперидин-1'-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q16) получали из соединения Q16.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 444$, $t_R = 1,94$ мин.

Промежуточное соединение Q17. 3-(4-Циклогексилпиперазин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



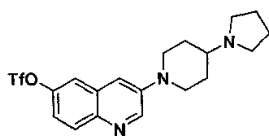
Промежуточное соединение Q17

6-(Бензилокси)-3-(4-циклогексилпиперазин-1-ил)хинолин (Q17.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества 1-циклогексилпиперазина (8.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 402$, $t_R = 1,94$ мин.

3-(4-Циклогексилпиперазин-1-ил)хинолин-6-ол (Q17.ii) получали из соединения Q17.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 312$, $t_R = 1,25$ мин.

3-(4-Циклогексилпиперазин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q17) получали из соединения Q17.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 444$, $t_R = 1,97$ мин.

Промежуточное соединение Q18. 3-(4-(Пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



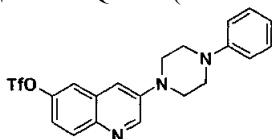
Промежуточное соединение Q18

6-(Бензилокси)-3-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)хинолин (Q18.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества 4-(пирролидин-1-ил)пиперидина (9.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 388$, $t_R = 1,86$ мин.

3-(4-(Пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)хинолин-6-ол (Q18.ii) получали из соединения Q18.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 298$, $t_R = 0,37$ мин.

3-(4-(Пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q18) получали из соединения Q18.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 430$, $t_R = 1,83$ мин.

Промежуточное соединение Q19. 3-(4-Фенилпиперазин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



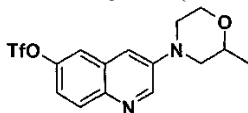
Промежуточное соединение Q19

6-(Бензилокси)-3-(4-фенилпиперазин-1-ил)хинолин (Q19.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества 1-фенилпиперазина (10.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 396$, $t_R = 2,88$ мин.

3-(4-Фенилпиперазин-1-ил)хинолин-6-ол (Q19.ii) получали из соединения Q19.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 306$, $t_R = 2,09$ мин.

3-(4-Фенилпиперазин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q19) получали из соединения Q19.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 438$, $t_R = 2,90$ мин.

Промежуточное соединение Q20. 3-(2-Метилморфолино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



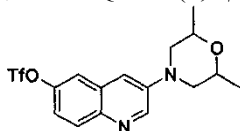
Промежуточное соединение Q20

4-(6-(Бензилокси)хинолин-3-ил)-2-метилморфолин (Q20.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества 2-метилморфолина (11.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 335$, $t_R = 2,59$ мин.

3-(2-Метилморфолино)хинолин-6-ол (Q20.ii) получали из соединения Q20.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 245$, $t_R = 1,51$ мин.

3-(2-Метилморфолино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q20) получали из соединения Q20.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 377$, $t_R = 2,65$ мин.

Промежуточное соединение Q21. 3-(2,6-Диметилморфолино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



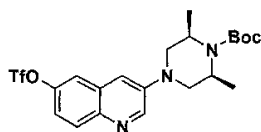
Промежуточное соединение Q21

4-(6-(Бензилокси)хинолин-3-ил)-2,6-диметилморфолин (Q21.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества 2,6-диметилморфолина (12.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 349$, $t_R = 2,68$ мин.

3-(2,6-Диметилморфолино)хинолин-6-ол (Q21.ii) получали из соединения Q21.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 259$, $t_R = 1,40$ мин.

3-(2,6-Диметилморфолино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q21) получали из соединения Q21.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 391$, $t_R = 2,72$ мин. Промежуточное соединение Q22

(2S,6R)-трет-Бутил-2,6-диметил-4-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



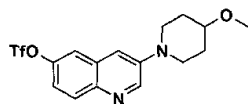
Промежуточное соединение Q22

трет-Бутил-4-(6-(бензилокси)хинолин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Q22.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества (2S,6R)-трет-бутил-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилата (13.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 448$, $t_R = 2,96$ мин.

трет-Бутил-4-(6-гидроксихинолин-3-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Q22.ii) получали из соединения Q22.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 358$, $t_R = 1,27$ мин.

(2S,6R)-трет-Бутил-2,6-диметил-4-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение Q22) получали из соединения Q22.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 490$, $t_R = 2,96$ мин.

Промежуточное соединение Q23. 3-(4-Метоксипиперидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



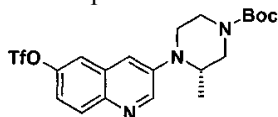
Промежуточное соединение Q23

6-(Бензилокси)-3-(4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин (Q23.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества 4-метоксипиперидина (14.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 349$, $t_R = 2,54$ мин.

3-(4-Метоксипиперидин-1-ил)хинолин-6-ол (Q23.ii) получали из соединения Q23.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 259$, $t_R = 1,58$ мин.

3-(4-Метоксипиперидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q23) получали из соединения Q23.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 391$, $t_R = 2,66$ мин.

Промежуточное соединение Q24. (S)-трет-Бутил-3-метил-4-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



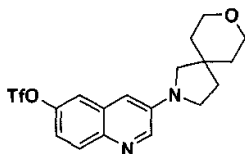
Промежуточное соединение Q24

(S)-трет-Бутил-4-(6-(бензилокси)хинолин-3-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Q24.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества (S)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (15.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 434$, $t_R = 2,81$ мин.

(S)-трет-Бутил-4-(6-гидроксихинолин-3-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Q24.ii) получали из соединения Q24.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 344$, $t_R = 1,28$ мин.

(S)-трет-Бутил-3-метил-4-(6-(трифторметилсульфонилокси)хинолин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение Q24) получали из соединения Q24.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 476$, $t_R = 2,79$ мин.

Промежуточное соединение Q25. 3-(8-Окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил)хинолин-6-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты



Промежуточное соединение Q25

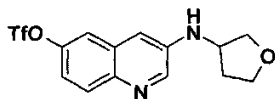
6-Бензилокси-3-(8-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил)хинолин (Q25.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества 8-окса-2-азаспиро[4.5]декана (16.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 375$, $t_R = 2,47$ мин.

3-(8-Окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил)хинолин-6-ол (Q25.ii) получали из соединения Q25.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 285$, $t_R = 4,90$ мин.

3-(8-Окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ил)хинолин-6-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты

(промежуточное соединение Q25) получали из соединения Q25.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 417$, $t_R = 2,73$ мин.

Промежуточное соединение Q26. 3-(Тетрагидрофуран-3-иламино)хинолин-6-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты



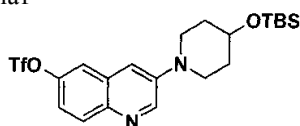
Промежуточное соединение Q26

(6-Бензилоксихинолин-3-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)амин (Q26.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества 3-аминотетрагидрофурана (17.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 321$, $t_R = 2,38$ мин.

3-(Тетрагидрофуран-3-иламино)хинолин-6-ол (Q26.ii) получали из соединения Q26.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 231$, $t_R = 1,58$ мин.

3-(Тетрагидрофуран-3-иламино)хинолин-6-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (промежуточное соединение Q26) получали из соединения Q26.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 363$, $t_R = 2,54$ мин.

Промежуточное соединение Q27. 3-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



Промежуточное соединение Q27

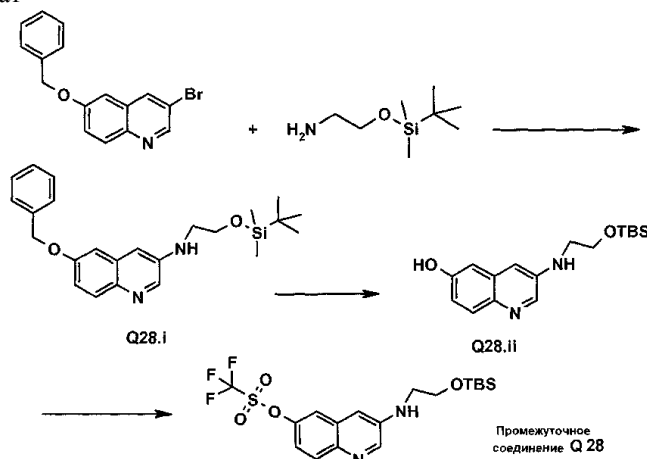
6-(Бензилокси)-3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)хинолин (Q27.i) получали из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i, с использованием эквивалентного количества 1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидина (18.1) вместо 1-метил-1,4-дiazепана (1.1). ЖХМС (метод М): $[M+H]^+ = 449$, $t_R = 2,46$ мин.

3-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)хинолин-6-ол (Q27.ii) получали из соединения Q27.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод N): $[M+H]^+ = 359$, $t_R = 2,81$ мин.

3-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q27) получали из соединения Q27.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,68 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,11 (дд, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,91-3,98 (м, 1H), 3,49-3,59 (м, 2H), 3,12-3,20 (м, 2H), 1,88-1,98 (м, 2H), 1,68-1,78 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Промежуточное соединение Q28. 3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этиламино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



6-(Бензилокси)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этил)хинолин-3-амин (Q28.i).

К суспензии промежуточного соединения В (4,0 г, 12,73 ммоль) в толуоле (90 мл) добавляли 2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этиламин (6,70 г, 38,2 ммоль), KO^tBu (0,714 г, 6,37 ммоль), xantphos (1,473 г, 2,55 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,291 г, 0,318 ммоль) в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем растворяли в 200 мл EtOAc , промывали водой (30 мл) и насыщенным раствором соли (30 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 30/1$), с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (3,6 г,

40,1% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=409$, $t_R=3,21$ мин.

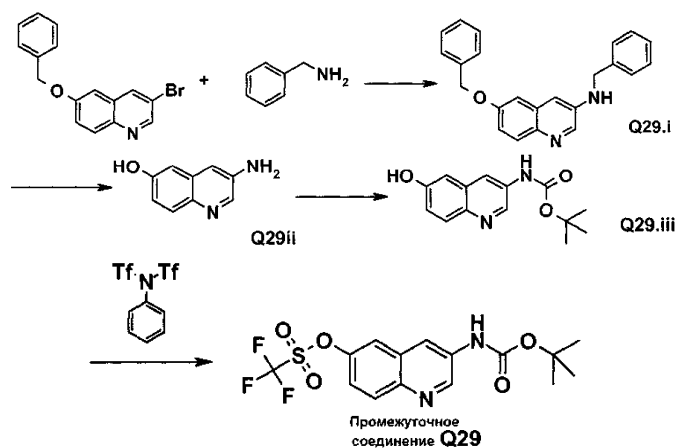
3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этиламино)хинолин-6-ол (Q28.ii).

К раствору соединения Q28.i (4,0 г, 9,79 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли 10% палладий-на-углероде (1,042 г, 0,979 ммоль). После перемешивания в атмосфере H_2 при 25°C в течение 3 ч, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (2,5 г, 39,3% выход). Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=319$, $t_R=2,42$ мин.

3-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этиламино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q28).

К раствору соединения Q28.ii (2,3 г, 7,22 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли пиридин (1,168 мл, 14,44 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и затем добавляли по каплям трифторметансульфоновый ангидрид (3,06 г, 10,83 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в DCM (50 мл), промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл). Органическую фазу затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=30/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (1,5 г, 17,06% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=450$, $t_R=3,33$ мин.

Промежуточное соединение Q29. 3-(трет-Бутоксикарбониламино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



N-Бензил-6-(бензилокси)хинолин-3-амин (Q29.i).

Промежуточное соединение В (4,0 г, 12,73 ммоль), бензиламин (4,09 г, 38,2 ммоль), xantphos (1,473 г, 2,55 ммоль), KO^tBu (2,86 г, 25,5 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (1,166 г, 1,273 ммоль) суспендировали в толуоле (90 мл). Через смесь барботировали N_2 в течение 10 мин и перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 100 мл EtOAc, промывали водой (20 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного требуемого продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=30/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (4,0 г, 72,0% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=341$, $t_R=2,76$ мин.

3-Аминохинолин-6-ол (Q29.ii) получали добавлением к раствору соединения Q29.i (1,0 г, 2,94 ммоль) в MeOH (10 мл), 10% палладий-на-углероде (0,313 г, 0,294 ммоль) и перемешивания реакционной смеси в атмосфере H_2 (1 атм) при 60°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,5 г, 80% выход). Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=161$, $t_R=0,31$ мин.

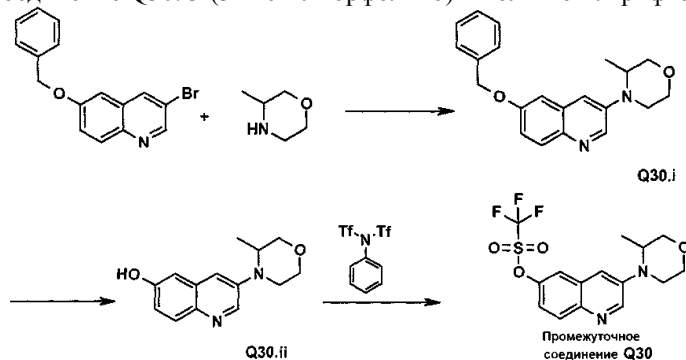
трет-Бутил-6-гидроксихинолин-3-илкарбамат (Q29.iii).

К раствору соединения Q29.ii (0,5 г, 3,12 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли $(\text{Boc})_2O$ (1,450 мл, 6,24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. ТГФ удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (50 мл), последовательно промывали 1% раствором HCl (10 мл), водой (10 мл), насыщенным 60% раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл). Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=30/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,5 г, 61,5% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=261$, $t_R=2,17$ мин.

3-(трет-Бутоксикарбониламино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q29).

К раствору соединения Q29.iii (0,3 г, 1,153 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaNH (60%, 0,055 г, 2,305 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (0,494 г, 1,383 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию затем гасили добавлением 1 мл воды и экстрагировали DCM (10 мл×4). Объединенную органическую фазу последовательно промывали 10 мл воды и 10 мл насыщенного раствора соли. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=40/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,3 г, 66,3% выход). ЖХМС (метод В): [M+H]⁺=393, t_R=2,79 мин.

Промежуточное соединение Q30. 3-(3-Метилморфолино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



4-(6-(Бензилокси)хинолин-3-ил)-3-метилморфолин (Q30.i).

Через смесь промежуточного соединения В (1,0 г, 3,18 ммоль), 3-метилморфолина (0,966 г, 9,55 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,291 г, 0,318 ммоль), xantphos (0,368 г, 0,637 ммоль) и KO^tBu (0,714 г, 6,37 ммоль) в толуоле (30 мл) барботировали аргон в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч, охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 50 мл EtOAc, промывали водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=30/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (800 мг, 60,9% выход). ЖХМС (метод В): [M+H]⁺=335, t_R=2,53 мин.

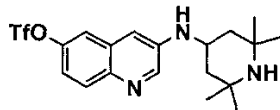
3-(3-Метилморфолино)хинолин-6-ол (Q30.ii).

К раствору соединения Q30.i (800 мг, 2,392 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли 10% палладий-на-углероде (255 мг, 0,239 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) при комнатной температуре в течение 3 ч. Pd/C отфильтровывали через целит, и фильтрат концентрировали, с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 73,9% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (метод В): [M+H]⁺=245, t_R=1,42 мин.

3-(3-Метилморфолино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q30).

К раствору соединения Q30.ii (200 мг, 0,819 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NaNH (60%, 65,5 мг, 1,637 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (585 мг, 1,637 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (1 мл), и смесь экстрагировали DCM (10 мл×4), объединенную органическую фазу промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=40/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (100 мг, 32,5% выход). ЖХМС (метод В): [M+H]⁺=377, t_R=2,62 мин.

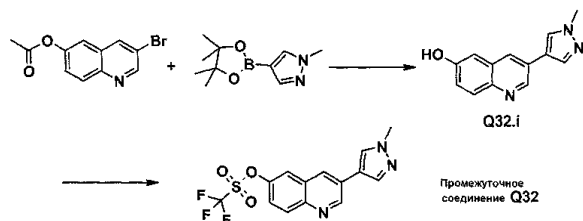
Промежуточное соединение Q31. 3-(2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-4-иламино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



Промежуточное соединение Q31

Указанное в заголовке соединение получали, исходя из промежуточного соединения В, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q30. ЖХМС (метод В): [M+H]⁺=432, t_R=2,03 мин.

Промежуточное соединение Q32. 3-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



3-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)хинолин-6-ол (Q32.i).

Через смесь промежуточного соединения А (1,8 г, 6,76 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-пиразола (1,548 г, 7,44 ммоль), Na_2CO_3 (2,151 г, 20,29 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,782 г, 0,676 ммоль) в ДМФА (10 мл) барботировали аргон в течение 10 мин. Затем смесь нагревали при 90°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли EtOAc (40 мл), промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-серого твердого вещества (1,1 г, 65% выход).

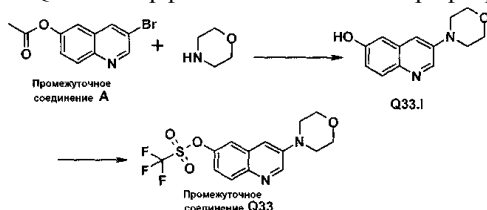
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,97 (с, 1Н), 8,91 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,23 (д, 2Н), 8,00 (с, 1Н), 7,80 (д, 1Н), 7,22 (дд, 1Н), 7,00 (д, 1Н), 3,90 (с, 3Н). ЖХМС (метод В): $[\text{M}+\text{H}]^+=226$, $t_R=1,41$ мин.

3-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q32).

Соединение Q32.i (0,9 г, 4,00 ммоль) растворяли в пиридине (8 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1,353 г, 4,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакцию затем гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток перекристаллизовывали из EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,30 (с, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,17 (д, 1Н), 8,10 (т, 2Н), 7,76 (дд, 1Н), 3,92 (с, 3Н). ЖХМС (метод В): $[\text{M}+\text{H}]^+=358$, $t_R=2,43$ мин.

Промежуточное соединение Q33. 3-Морфолинохинолин-6-илтрифторметансульфонат



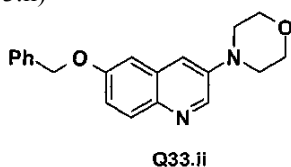
3-Морфолин-4-илхинолин-6-ол (Q33.i).

Через смесь промежуточного соединения А (0,8 г, 3,01 ммоль), морфолина (1,048 г, 12,03 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,275 г, 0,301 ммоль), xantphos (0,305 г, 0,602 ммоль) и KO^tBu (0,337 г, 3,01 ммоль) в толуоле (15 мл) барботировали N_2 в течение 15 мин и затем нагревали при 100°C в течение 5 ч при микроволновом облучении. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Водную фазу 3 раза экстрагировали DCM/IPA (10 мл, объемное отношение=3/1). Объединенный экстракт сушили над безводным MgSO_4 . Фильтровали и концентрировали, остаток очищали хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения (0,31 г, 40,3% выход). ЖХМС (метод В): $[\text{M}+\text{H}]^+=231$, $t_R=1,1$ мин.

3-Морфолин-4-илхинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q33).

К раствору соединения Q33.i (300 мг, 1,303 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли Tf_2O (441 мг, 1,563 ммоль) при 0°C . Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакцию гасили 60% водным раствором NaHCO_3 , и водную фазу экстрагировали DCM (20 мл \times 3). Объединенный экстракт промывали водой, сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,22 г, 37,3% выход), которое непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС (метод В): $[\text{M}+\text{H}]^+=363$, $t_R=2,49$ мин.

Альтернативно, промежуточное соединение Q33 может быть получено согласно методике, описанной для промежуточных соединений Q10 и Q28, исходя из промежуточного соединения В через 6-бензилокси-3-морфолин-4-илхинолин (Q33.ii)



Промежуточное соединение Q34. 3-(1-Метилпиперидин-4-иламино)хинолин-6-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты



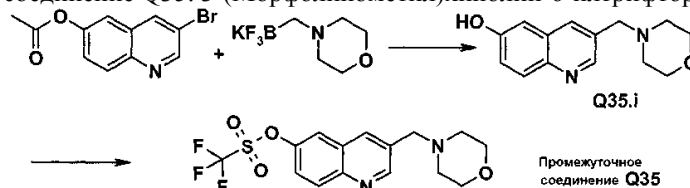
6-Бензилоксихинолин-3-ил(1-метилпиперидин-4-ил)амин (Q34.i) получали из промежуточного соединения В и 4-амино-1-метилпиперидина, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.i. ЖХМС (метод О): $[M+H]^+ = 248$, $t_R = 1,38$ мин.

3-(1-Метилпиперидин-4-иламино)хинолин-6-ол (Q34.ii) получали из соединения Q34.i, применяя методику, аналогично описанной для соединения Q10.ii. ЖХМС (метод О): $[M+H]^+ = 258$, $t_R = 0,92$ мин.

3-(4-(трет-Бутоксикарбониламино)пиперидин-1-ил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q34) получали из соединения Q34.ii, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q10. ЖХМС (метод О): $[M+H]^+ = 390$, $t_R = 1,35$ мин.

1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ м.д. 8,49 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,31 (дд, 1H), 7,27 (д, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,28 (м, 2H), 2,86 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,26 (м, 2H), 1,75 (м, 2H).

Промежуточное соединение Q35. 3-(Морфолинометил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат



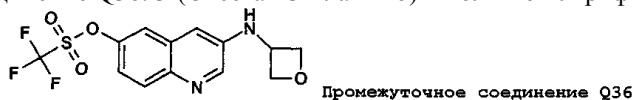
3-(Морфолинометил)хинолин-6-ол (Q35.i).

Через смесь Cs_2CO_3 (4,75 г, 14,49 ммоль), промежуточного соединения А (1,285 г, 4,83 ммоль) и трифторборатных солей (1 г, 4,83 ммоль) в ТГФ (15 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин. Затем добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,033 г, 0,145 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Смесь разбавляли водой, органическую фазу отделяли, и водную фазу концентрировали и сушили в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (440 мг, 33,6% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 245$, $t_R = 0,44$ мин.

3-(Морфолинометил)хинолин-6-илтрифторметансульфонат (промежуточное соединение Q35).

К раствору 3-(морфолинометил)хинолин-6-ола (400 мг, 1,637 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (462 мг, 1,637 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали 3 раза DCM. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (110 мг, 16,1% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 377$, $t_R = 1,78$ мин.

Промежуточное соединение Q36. 3-(Оксетан-3-иламино)хинолин-6-илтрифторметансульфонат

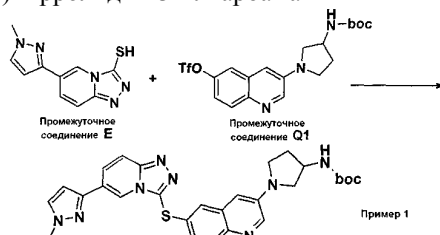


Указанное в заголовке соединение получали из промежуточного соединения В и 3-аминооксетана, применяя методику, аналогично описанной для промежуточного соединения Q30. ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 349$, $t_R = 2,50$ мин.

Получение соединений примеров

В следующем разделе подробно описан синтез соединений примеров. Данные, характеризующие эти соединения, а также другие соединения примеров, синтезированные аналогичными способами, приведены в таблице ниже. Примеры, помеченные *, являются ссылочными и не включены в объем настоящего изобретения.

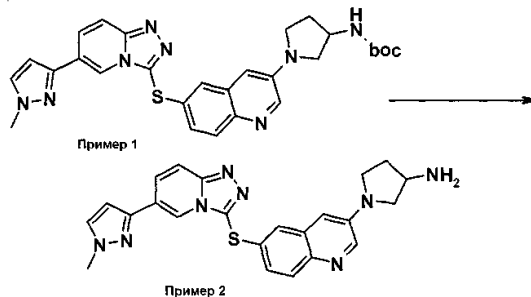
Пример 1* (способ синтеза 1А). трет-Бутил-1-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пирролидин-3-илкарбамат



Через смесь промежуточного соединения Е (10 мг, 0,043 ммоль), промежуточного соединения Q1

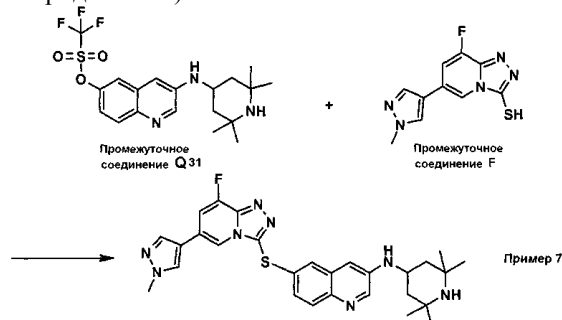
(20 мг, 0,043 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,94 мг, 2,17 мкмоль), Xantphos (2,51 мг, 4,33 мкмоль) и DIPEA (0,015 мл, 0,087 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) барботировали аргон в течение 20 мин. Полученную смесь нагревали при 100°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (15 мг, выход 57%). [Способ 1А].

Пример 2* (способ синтеза 1В). 1-(6-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пирролидин-3-амин



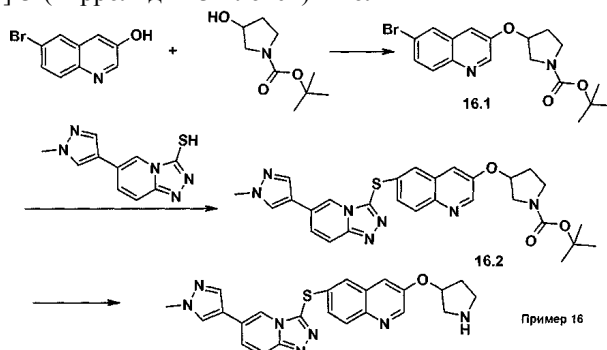
К раствору соединения примера 1 (14 мг, 0,026 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли по каплям TFA (0,5 мл) на ледяной бане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 . Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (9 мг, выход 71%). [Способ 1В].

Пример 7* (способ 2). 6-(8-Фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)хинолин-3-амин



Через смесь промежуточного соединения Q31 (100 мг, 0,232 ммоль), промежуточного соединения F (57,8 мг, 0,232 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21,22 мг, 0,023 ммоль), xantphos (26,8 мг, 0,046 ммоль) и DIPEA (0,081 мл, 0,464 ммоль) в ДМФА (5 мл) барботировали аргон в течение 10 мин, затем реакционную пробирку герметизировали и нагревали при 100°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (60 мг, 48,8% выход). [Способ 2].

Пример 16* (соединение для сравнения). 6-[6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил]-3-(пирролидин-3-илокси)хинолин



трет-Бутил-3-(6-бромхинолин-3-илокси) пирролидин-1-карбоксилат (16.1).

К раствору 6-бромхинолин-3-ола (500 мг, 2,232 ммоль), трет-бутил-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (418 мг, 2,232 ммоль) и трифосфина (875 мг, 3,35 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DEAD (0,424 мл, 2,68 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя Hex/EA (от 100% до 95), с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 67% выход) в виде коричневого геля.

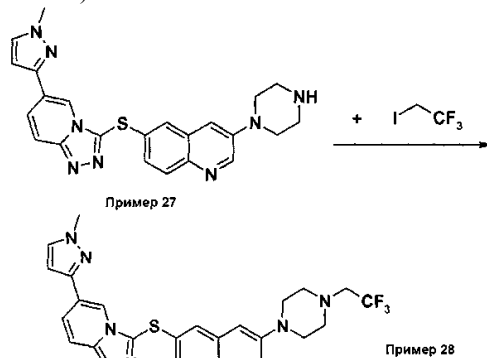
трет-Бутиловый эфир 3-{6-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил]хинолин-3-илокси}пирролидин-1-карбоновой кислоты (16.2) синтезировали, используя такую же методику, как в примере 1 (способ 1А), (68 мг, 41% выход).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,98 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,97 (м, 3Н), 7,81 (д, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,16 (д, 1Н), 7,07 (с, 1Н), 5,47 (м, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 3,55 (м, 1Н), 3,14 (м, 3Н), 2,20 (м, 2Н), 1,34 (с, 9Н). ЖХМС (метод В): [M+H]⁺=544, t_R=2,20 мин.

6-[6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил]-3-(пирролидин-3-илокси)хинолин (пример 16) получали путем перемешивания раствора соединения 16,2 (40 мг, 0,074 ммоль) в MeOH (содержащего 10% HCl) при комнатной температуре в течение приблизительно 2 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, с получением белого твердого вещества (20 мг, 61% выход) в качестве указанного в заголовке соединения.

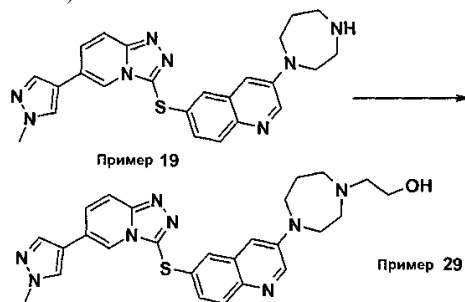
¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,96 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,99 (м, 2Н), 7,93 (д, 1Н), 7,82 (д, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 5,31 (м, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 3,06 (м, 1Н), 2,90 (м, 2Н), 2,83 (м, 2Н), 2,02 (м, 1Н), 1,75 (м, 1Н). ЖХМС (метод В): [M+H]⁺=444, t_R=1,69 мин.

Пример 28* (способ 1С). 6-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)хинолин



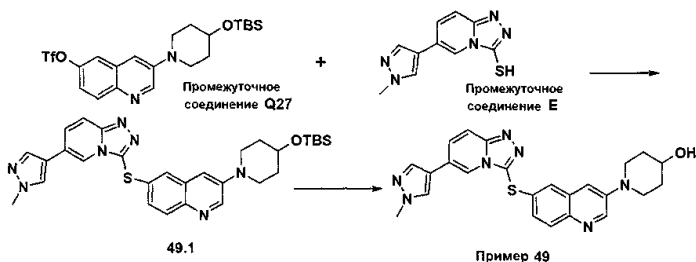
Суспензию 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(пиперазин-1-ил)хинолина (пример 27, см. в таблице ниже) (12 мг, 0,027 ммоль), 1,1,1-трифтор-2-йодэтана (56,9 мг, 0,271 ммоль) и DIPEA (17,5 мг, 0,136 ммоль) в ДМФА (1 мл) герметизировали в пробирке для проведения реакции при микроволновом облучении и нагревали при 120°C в течение 6 ч. Растворитель удаляли, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (3 мг, выход 20%). [Способ 1С].

Пример 29* (способ 1D). 2-(4-(6-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)-1,4-дизепан-1-ил)этанол



Смесь 3-(1,4-дизепан-1-ил)-6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолина (пример 19, см. в таблице ниже) (15 мг, 0,033 ммоль), 2-бромэтанола (12,33 мг, 0,099 ммоль) и K₂CO₃ (9,08 мг, 0,066 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, выход 36%). [Способ 1D].

Пример 49. 1-(6-((6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пиперидин-4-ол



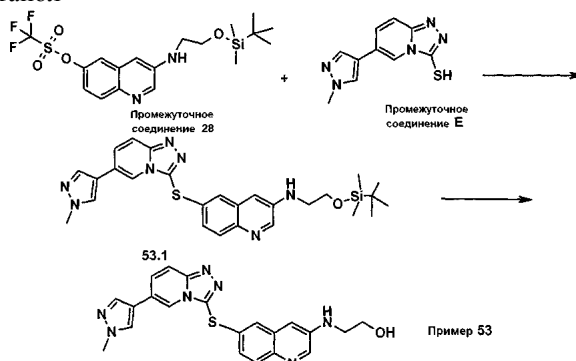
3-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-6-((6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)хинолин (49.1).

Указанное в заголовке соединение получали, используя такую же методику, как описано в синтезе примера 1, исходя из промежуточного соединения Q27 и промежуточного соединения E. ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 571$, $t_R = 3,20$.

1-(6-((6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)хинолин-3-ил)пиперидин-4-ол (пример 49) (способ 1E).

К раствору соединения (49,1) (48,5 мг, 0,085 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли раствор HCl в MeOH (1 М) (5 мл, 5,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали, очищали через картридж флэш-хроматографией на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 , с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 0,083 ммоль, 98% выход). [Способ 1E].

Пример 53* (способ 3). 2-(6-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-иламино)этанол



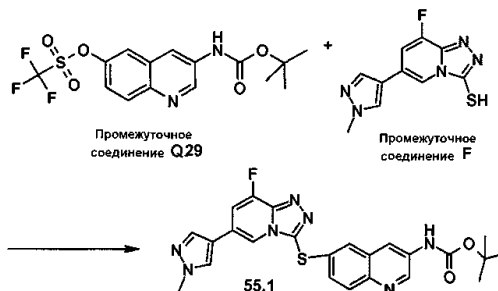
N-(2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)этил)-6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-амин (53.1).

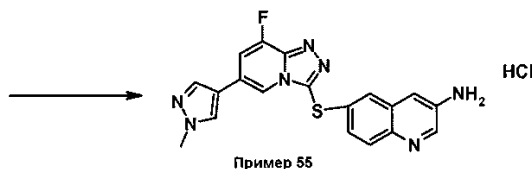
Через смесь промежуточного соединения Q28 (0,2 г, 0,444 ммоль), промежуточного соединения E (0,103 г, 0,444 ммоль), xantphos (0,051 г, 0,089 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,041 г, 0,044 ммоль) и DIPEA (0,155 мл, 0,888 ммоль) в ДМФА (10 мл) барботировали Ag в течение 10 мин, и затем реакционную смесь перемешивали при микроволновом облучении при 110°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=40/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (0,1 г, 42,4% выход). ЖХМС (метод В): $[M+H]^+ = 532$, $t_R = 2,74$ мин.

2-(6-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-иламино)этанол (пример 53).

К раствору соединения (53.1) (100 мг, 0,188 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли TBAF (98 мг, 0,376 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 30 мл DCM, последовательно промывали водой (10 мл×3) и насыщенным раствором соли (10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=10/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (22 мг, 28% выход). [Способ 3].

Пример 55* (способ 4). Гидрохлорид 6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-амин





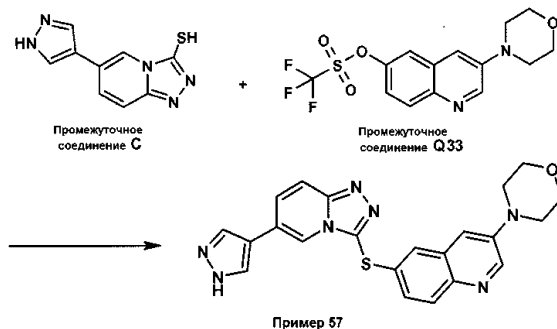
трет-Бутил-6-(8-фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-илкарбамат (55.1).

Через смесь промежуточного соединения Q29 (0,2 г, 0,510 ммоль), промежуточного соединения F (0,127 г, 0,510 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,047 г, 0,051 ммоль), xantphos (0,059 г, 0,102 ммоль) и DIPEA (0,178 мл, 1,019 ммоль) в ДМФА (10 мл) барботировали Ar в течение 10 мин, и реакционную пробирку герметизировали и нагревали при 110°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=40/1), с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневого масла (0,12 г, 47,9% выход). ЖХМС (метод В): $[\text{M}+\text{H}]^+=492$, $t_{\text{R}}=2,52$ мин.

Гидрохлорид 6-(8-фтор-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-амин (пример 55).

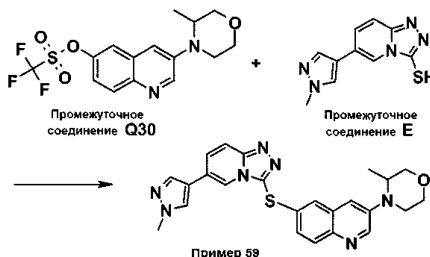
Соединение (55.1) (0,12 г, 0,244 ммоль) растворяли в растворе HCl (4 М в MeOH, 20 мл, 0,08 моль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке продукта в виде желтого твердого вещества (60 мг, 62,8% выход). [Способ 4].

Пример 57* (способ 5). 4-(6-(8-Фтор-6-(1H-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)морфолин



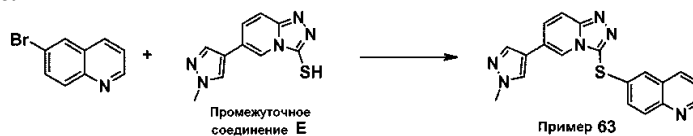
Через смесь промежуточного соединения C (100 мг, 0,460 ммоль), промежуточного соединения Q33 (167 мг, 0,460 ммоль), xantphos (53,3 мг, 0,092 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (42,2 мг, 0,046 ммоль), DIPEA (0,161 мл, 0,921 ммоль) в ДМФА (10 мл) барботировали аргон в течение 10 мин, затем реакционную пробирку герметизировали и нагревали при 110°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=40/1), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (45 мг, 23% выход). [Способ 5].

Пример 59* (способ 6). 3-Метил-4-(6-(6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)морфолин



Через смесь промежуточного соединения Q30 (100 мг, 0,266 ммоль), промежуточного соединения E (61,5 мг, 0,266 ммоль), xantphos (30,7 мг, 0,053 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24,33 мг, 0,027 ммоль) и DIPEA (0,093 мл, 0,531 ммоль) в ДМФА (5 мл) барботировали Ar в течение 10 мин, затем реакционную пробирку герметизировали и нагревали при 110°C в течение 1 ч при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH=40/1) и затем повторно очищали препаративной ВЭЖХ, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, 32,9% выход). [Способ 6].

Пример 63* (сравнительный пример). 6-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин



Через смесь 6-бромхинолина (72,0 мг, 0,346 ммоль), промежуточного соединения E (80 мг, 0,346 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31,7 мг, 0,035 ммоль), xantphos (40,0 мг, 0,069 ммоль) и DIPEA (0,242 мл, 1,384 ммоль) в ДМФА (10 мл) барботировали N_2 в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч при микроволновом облучении. Смесь концентрировали, полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюировали DCM/MeOH (от 100 до 90%), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (63 мг, 45,7% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,65 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,28 (м, 2H), 7,98 (м, 3H), 7,89 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,50 (м, 1H), 3,84 (с, 3H). ЖХМС (метод В): $[\text{M}+\text{H}]^+=359$, $t_R=2,0$ мин.

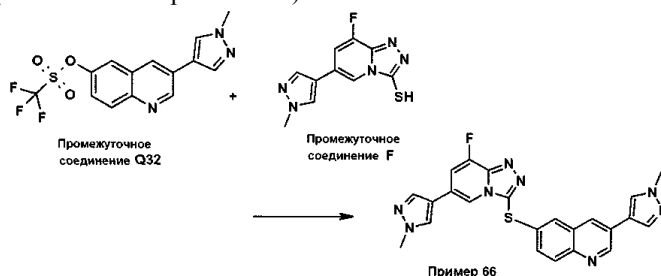
Пример 65* (сравнительный пример). 6-(8-Фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин



Через смесь промежуточного соединения F (40 мг, 0,160 ммоль), 6-бромхинолина (33,4 мг, 0,160 ммоль), xantphos (18,57 мг, 0,032 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14,69 мг, 0,016 ммоль) и DIPEA (0,111 мл, 0,642 ммоль) в ДМФА (5 мл) барботировали N_2 в течение 15 мин и затем нагревали до 120°C в течение 5 ч при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюировали DCM/MeOH (от 100 до 90%), с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатого твердого вещества (20 мг, 29,8% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 8,87 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,53 (м, 1H), 3,84 (с, 3H). ЖХМС (метод В): $[\text{M}+\text{H}]^+=377$, $t_R=1,95$ мин.

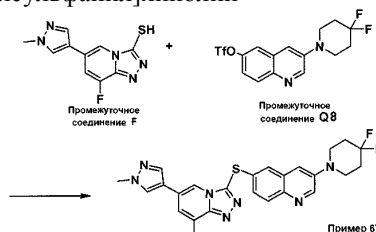
Пример 66* (сравнительный пример). 6-(8-Фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)хинолин



Через смесь промежуточного соединения F (30 мг, 0,120 ммоль), промежуточного соединения Q32 (43,0 мг, 0,120 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11,01 мг, 0,012 ммоль), xantphos (13,93 мг, 0,024 ммоль) и DIPEA (0,084 мл, 0,481 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) барботировали N_2 в течение 15 мин. Смесь нагревали при 105°C в течение 5 ч при микроволновом облучении. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюировали DCM/MeOH (от 100 до 90%), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, 32,8% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,14 (с, 1H), 9,50 (с, 1H), 8,34 (с, 3H), 8,03 (д, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,83 (с, 3H). ЖХМС (метод В): $[\text{M}+\text{H}]^+=457$, $t_R=2,10$ мин.

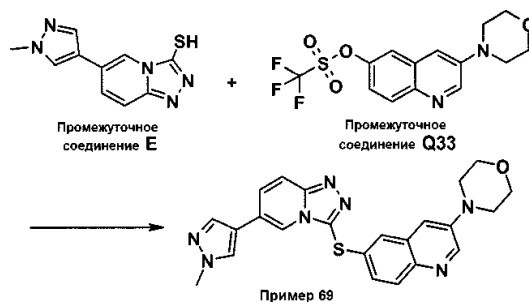
Пример 67* (способ 8). 3-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)-6-[8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил]хинолин



Через смесь промежуточного соединения F (62,9 мг, 0,252 ммоль), промежуточного соединения Q8

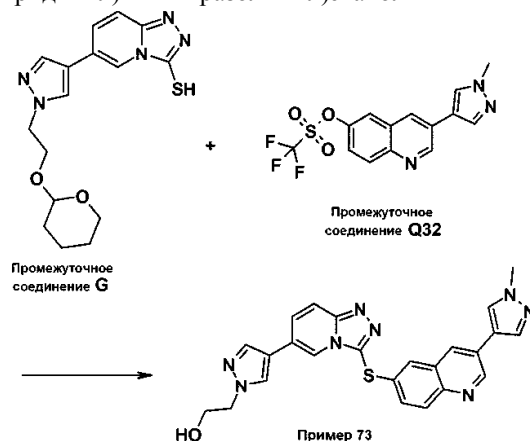
(100 мг, 0,252 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23,10 мг, 0,025 ммоль), хантфос (29,2 мг, 0,050 ммоль) и DIPEA (0,132 мл, 0,757 ммоль) в ДМФА (3 мл) барботировали аргон в течение 10 мин. Затем смесь нагревали до 100°C при микроволновом облучении в течение 45 мин. Растворитель удаляли, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, с получением белого твердого вещества (35 мг, 28% выход). [Способ 8].

Пример 69 (способ 9). 4-(6-(6-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)морфолин



Через смесь промежуточного соединения E (1,27 г, 5,52 ммоль), промежуточного соединения Q33 (2 г, 5,52 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (505 мг, 0,55 ммоль), хантфос (639 мг, 1,10 ммоль) и DIPEA (2,41 мл, 13,8 ммоль) в ДМФА (20 мл) барботировали N_2 в течение 15 мин и затем нагревали при 100°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя MeOH в DCM (от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,35 г, 55% выход). [Способ 9].

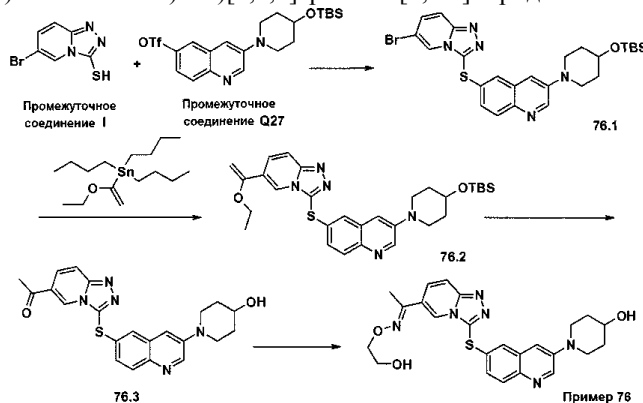
Пример 73* (соединение для сравнения). 2-(4-(3-(3-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридинил)-1Н-пиразол-1-ил)этанол



Указанное в заголовке соединение получали, используя такую же методику, как описано в синтезе примера 2.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 9,50 (д, 1Н), 9,20 (с, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 8,91 (с, 1Н), 8,37 (м, 3Н), 8,12 (м, 5Н), 4,34 (м, 2Н), 4,0 (с, 3Н), 3,94 (т, 2Н). ЖХМС (метод В): $[\text{M}+\text{H}]^+=469$, $t_R=2,0$ мин.

Пример 76* (способ 10 согласно схеме 2). О-(2-Гидроксиэтил)оксим 1-(3-((3-(4-гидроксипиридин-1-ил)хинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона



6-((6-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)-3-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)хинолин (76.1).

К раствору промежуточного соединения I (500 мг, 2,173 ммоль) и промежуточного соединения Q27 (1066 мг, 2,173 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли хантфос (251 мг, 0,435 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (199 мг, 0,217

ммоль) и DIEA (1,139 мл, 6,52 ммоль), и через пробирку барботировали аргон в течение нескольких минут, и пробирку герметизировали и нагревали до 100°C в течение 5 ч. Протекание реакции отслеживали ТСХ. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией и элюировали DCM/MeOH (40:1-20:1), с получением требуемого продукта (76.1) в виде желтого порошка (438 мг, выход 33,6%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,75 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,36-7,42(м, 2H), 7,18 (с, 1H), 3,96-3,98 (м, 1H), 3,49-3,35 (м, 2H), 3,17-3,23 (м, 2H), 1,88-1,94(м, 2H), 1,69-1,75 (м, 2H), 0,92(с, 9H), 0,09 (с, 6H).

3-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пиперидин-1-ил)-6-((6-(1-этоксивинил)[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)хинолин (76.2).

Через раствор соединения (76.1) (100 мг, 0,175 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (12,30 мг, 0,018 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) барботировали аргон в течение 5 мин, добавляли путем впрыскивания реагент олова (95 мг, 0,263 ммоль) и через смесь барботировали аргон в течение еще 5 мин, и пробирку герметизировали и нагревали до 120°C в течение 3 ч. Протекание реакции отслеживали ТСХ. Растворитель выпаривали, и остаток очищали флэш-хроматографией и элюировали DCM/MeOH (40:1-20:1), с получением чистого требуемого продукта (76.2) в виде оранжевого масла (90 мг, выход 90%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8,73 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,57 (с, 2H), 7,42-7,49 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,88-3,98 (м, 3H), 3,48-3,53 (м, 2H), 3,18-3,23 (м, 2H), 1,88-1,91 (м, 2H), 1,66-1,74 (м, 2H), 1,38 (т, 3H), 0,91 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

1-(3-((3-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)хинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанол (76.3)

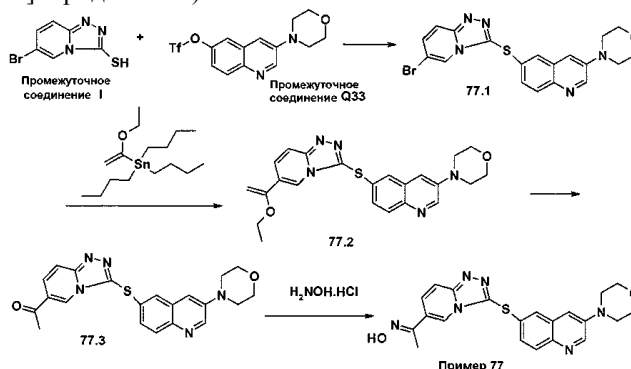
К раствору соединения (76.2) (90 мг, 0,160 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли около 2 N HCl (1 мл) при комнатной температуре, и смесь продолжали перемешивать в течение 30 мин, протекание реакции отслеживали ЖХМС и ТСХ. Реакционный раствор нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ до pH 8-9 и три раза экстрагировали DCM, объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, с получением неочищенного продукта, который очищали флэш-хроматографией и элюировали DCM/MeOH (40:1-20:1), с получением чистого требуемого продукта (76.3) в виде желтого твердого вещества (42 мг, выход 62,5%).

¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄) δ м.д. 8,95 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,39-7,43 (м, 2H), 3,78-3,84 (м, 1H), 3,68-3,74 (м, 2H), 3,02-3,08 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,98-2,01 (м, 2H), 1,62-1,71 (м, 2H). ЖХМС (метод А): [M+H]⁺=420,1, t_R=2,013 мин.

О-(2-Гидроксиэтил)оксим (Е)-1-(3-((3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)хинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанола (пример 76).

К раствору соединения (76.3) (30 мг, 0,072 ммоль) и 2-(аминоокси)этанола (6,06 мг, 0,079 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли каплю 2 N HCl, герметизировали пробирку и перемешивали при 50°C в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, с получением неочищенного требуемого продукта в виде оранжевого масла, которое очищали хроматографией и элюировали DCM/MeOH (30:1-20:1), с получением чистого требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (25 мг, 69,4%).

Пример 77* (способ 11 согласно схеме 2). Оксим (Е)-1-(3-((3-морфолинохинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанола



4-(6-((6-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)хинолин-3-ил)морфолин (77.1).

В пробирку для проведения реакций при микроволновом облучении загружали промежуточное соединение I (127 мг, 0,552 ммоль), промежуточное соединение Q33 (200 мг, 0,552 ммоль), Pd₂(dba)₃ (50,5 мг, 0,055 ммоль), Xantphos (35,1 мг, 0,061 ммоль) и DIPEA (143 мг, 1,104 ммоль), с последующим добавлением ДМФА (8 мл), затем через реакционную смесь барботировали N₂ в течение 5 мин, пробирку герметизировали и подвергали воздействию микроволнового облучения при 110°C в течение 45 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток очищали флэш-хроматографией (CombiFlash, ISCO, элюент MeOH/DCM от 0 до 15%), с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, выход 45,1%). ЖХМС (метод А): [M+H]⁺=441,5, t_R=2,34 мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,29 (ушир.с, 4H), 3,92 (ушир.с, 4H), 7,24 (ушир.с, 1H), 7,43 (т, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,77 (ушир.с, 1H).

4-((6-(1-Этоксивинил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)хинолин-3-ил)морфолин (77.2).

Через раствор соединения (77.1) (110 мг, 0,249 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (17,45 мг, 0,025 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) барботировали N_2 в течение 5 мин. Добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (135 мг, 0,373 ммоль). Реакционную пробирку снова продували N_2 в течение 5 мин и герметизировали. Герметизированную пробирку перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХМС (метод А): $[\text{M}+\text{H}]^+=433,6$, $t_R=2,54$ мин.

1-(3-((3-Морфолинохинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанон (77.3).

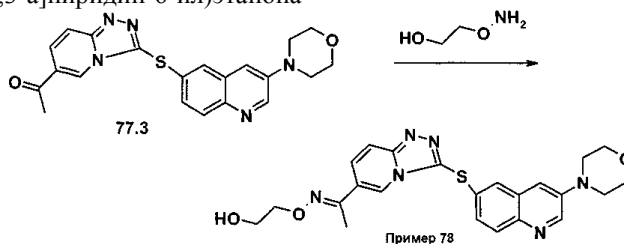
Неочищенное соединение (77.2) растворяли в ТГФ (20 мл) и добавляли 1 мл HCl (2 N). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и выпаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией (CombiFlash-ISCO, элюент DCM/MeOH от 20/1 до 8/1 в течение 40 мин градиентно), с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 39,8% за 2 стадии). ЖХМС (метод А): $[\text{M}+\text{H}]^+=405,6$, $t_R=2,08$ мин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,57 (с, 3H), 3,17-3,34 (т, 4H), 3,82-4,00 (т, 4H), 7,15 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,93 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,78 (с, 1H).

Оксим (E)-1-(3-((3-морфолинохинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанола (пример 77).

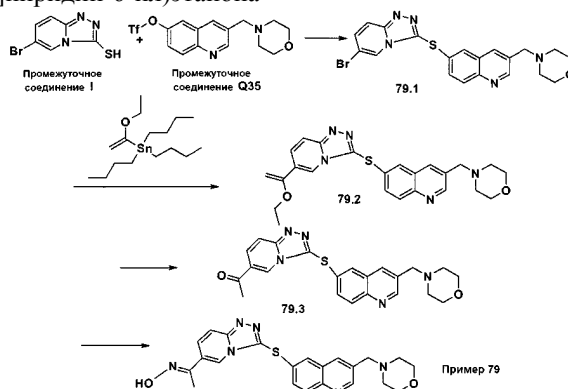
К раствору соединения (77.3) (10 мг, 0,025 ммоль) и гидрохлорида гидроксилamina (6,86 мг, 0,099 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 0,01 мл HCl (2 N), и смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 80°C в течение ночи. Смесь выпаривали досуха и растворяли снова в H_2O , нейтрализовали моментально NaHCO_3 до pH приблизительно 9. Полученный осадок быстро фильтровали. Осадок растворяли в DCM/MeOH (10/1) и снова промывали водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали, с получением указанного в заголовке соединения (6,8 мг, выход 60,1%).

Пример 78* (способ 12). О-(2-Гидроксиэтил)оксим (E)-1-(3-((3-морфолинохинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанола



К раствору 1-(3-((3-морфолинохинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанола (77.3) (15 мг, 0,037 ммоль) и 2-(аминоокси)этанола (5,7 мг, 0,074 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 2 капли HCl (2 N), и смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 80°C в течение ночи. Смесь выпаривали досуха, и остаток растирали в H_2O . Полученный осадок быстро фильтровали и сушили, с получением указанного в заголовке соединения в виде HCl соли (11,1 мг, выход 55,8%).

Пример 79* (способ 13 согласно схеме 2). Оксим (E)-1-(3-(3-(морфолинометил)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанола



4-((6-((6-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)хинолин-3-ил)метил)морфолин (79.1) (способ 13A).

В пробирку для проведения реакций при микроволновом облучении загружали промежуточное соединение I (200 мг, 0,869 ммоль), промежуточное соединение Q35 (327 мг, 0,869 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80 мг, 0,087 ммоль), Xantphos (55,3 мг, 0,096 ммоль) и DIPEA (225 мг, 1,738 ммоль), с последующим добавлением ДМФА (6 мл), затем через реакционную смесь барботировали N_2 в течение 5 мин, пробирку герметизировали и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток

очищали флэш-хроматографией (CombiFlash, ISCO, элюент MeOH/DCM от 0 до 15%), с получением указанного в заголовке соединения (167 мг, выход 42,1%). ЖХМС (метод А): $[M+H]^+=458,1$, $t_R=1,59$ мин.

4-((6-((6-(1-Этоксивинил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)хинолин-3-ил)метил)морфолин (79.2) (способ 13B).

Через раствор соединения (79.1) (140 мг, 0,307 ммоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (32,3 мг, 0,046 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) барботировали N_2 в течение 5 мин. Добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (222 мг, 0,614 ммоль). Реакционную пробирку опять продували (не барботировали) N_2 в течение 5 и герметизировали. Герметизированную пробирку перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток очищали флэш-хроматографией (CombiFlash, ISCO, элюент MeOH/DCM от 0 до 15%), с получением указанного в заголовке соединения (62,8 мг, выход 45,7%). ЖХМС (метод А): $[M+H]^+=448,1$, $t_R=3,09$ мин.

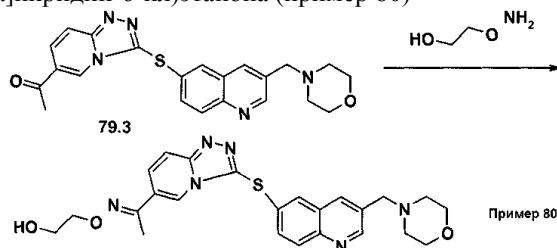
Гидрохлорид 1-(3-((3-(морфолинометил)хинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона (79.3) (способ 13C).

Соединение (79.2) (62,8 мг, 0,140 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и добавляли 0,5 мл HCl (2 N). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Образовывался осадок. Добавляли 5 мл MeOH, и раствор становился прозрачным. Смесь перемешивали в течение еще 10 мин. Метод ЖХМС показал, что исходные вещества полностью прореагировали и, по-видимому, образовалось приблизительно 20% побочного продукта диметилкетала. Смесь выпаривали досуха и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (метод А): $[M+H]^+=420,0$, $t_R=2,12$ мин.

Оксим (Е)-1-(3-((3-(морфолинометил)хинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона (пример 79) (способ 13D).

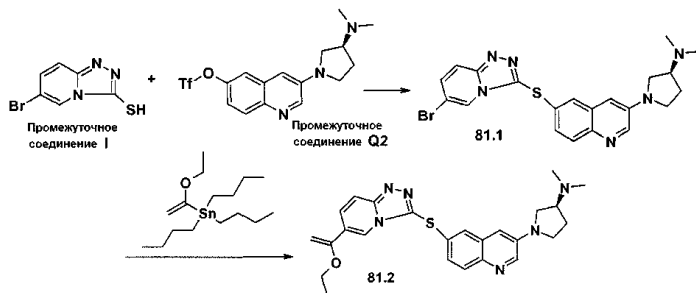
К раствору соединения (79.3) (23 мг, 0,047 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (6,49 мг, 0,093 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 2 капли HCl (2 N) с помощью шприца объемом 1 мл для доведения pH приблизительно до 5, и смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 80°C в течение ночи. Смесь выпаривали досуха и снова растворяли в H_2O , затем быстро нейтрализовали $NaHCO_3$ до pH приблизительно 9. Полученный осадок быстро отфильтровывали. Фильтрат экстрагировали DCM/MeOH (10/1, 2×). Объединенные органические слои промывали снова водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали, с получением целевого указанного в заголовке соединения (16,24 мг, выход 80%).

Пример 80* (способ 14). О-2-Гидроксиэтил)оксим (Е)-1-(3-((3-(морфолинометил)хинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона (пример 80)



К раствору гидрохлорида 1-(3-((3-(морфолинометил)хинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона (79.3) (23 мг, 0,047 ммоль) и 2-(аминоокси)этанол (10,80 мг, 0,140 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 2 капли HCl (2 N) с помощью шприца объемом 1 мл с доведением pH приблизительно до 3, и смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 85°C в течение 3 ч. Смесь выпаривали досуха, и остаток растворяли в воде. Раствор нейтрализовали добавлением твердого $NaHCO_3$ до pH 9, затем экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические слои снова промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиентный элюент А/В от 20/80 до 95/5, подвижная фаза А: NH_4OH/CH_3CN 0,04%; подвижная фаза В: NH_4OH/H_2O 0,04%). Требуемые фракции собирали, выпаривали на ротационном испарителе фирмы BUCHI при 30 мбар при 35°C для удаления CH_3CN . Оставшийся раствор лиофилизировали, с получением указанного в заголовке соединения (12,2 мг, выход 54,2%).

Пример 81* (способ 15 согласно схеме 2). Гидрохлорид О-2-гидроксиэтилокси (S,E)-1-(3-((3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-ил)тио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона



(S)-1-(6-((6-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)хинолин-3-ил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (81.1)

Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичной методики, как описано для соединения 79.1 (способ 13А). ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 469,0$, $t_R = 1,64$ мин.

(S)-1-(6-(6-(1-Этоксивинил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (81.2).

Через раствор соединения (81.1) (256,5 мг, 0,546 ммоль) и $PdCl_2(PPh_3)_2$ (38,4 мг, 0,055 ммоль) в ДМФА (10 мл) барботировали N_2 в течение 5 мин. Добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (296 мг, 0,820 ммоль). Реакционную пробирку снова продували N_2 в течение 5 мин и герметизировали. Герметизированную пробирку перемешивали при $85^\circ C$ в течение 16 ч. Смесь выпаривали досуха, и остаток очищали флэш-хроматографией (CombiFlash, ISCO, элюент MeOH/DCM от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 13,91%). ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 461,2$, $t_R = 1,96$ мин.

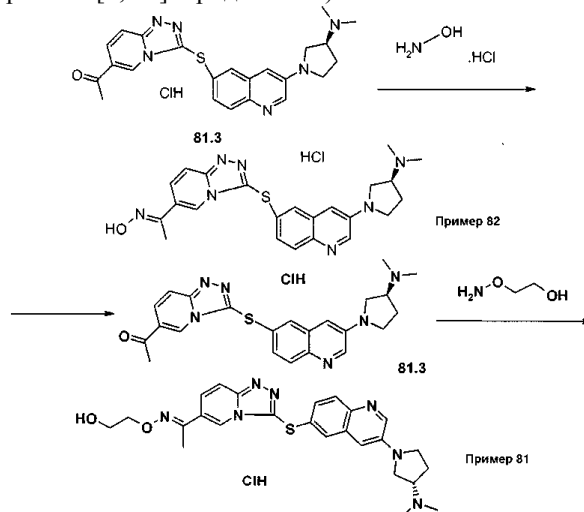
Гидрохлорид (S)-1-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанола (81.3).

Соединение (81.2) (35 мг, 0,076 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли 0,1 мл HCl (2 N). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь выпаривали досуха и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (метод А): $[M+H]^+ = 433,2$, $t_R = 1,51$ мин.

Гидрохлорид О-2-гидроксиэтилоксима (S,E)-1-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанола (пример 81).

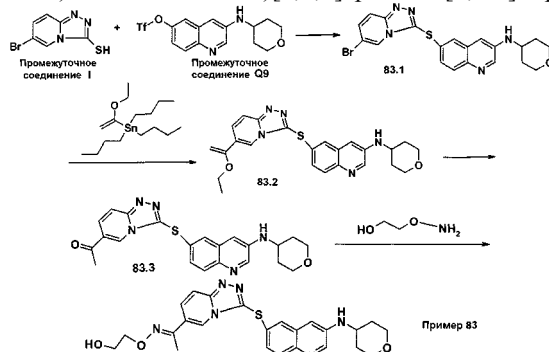
К раствору соединения (81.3) (12 мг, 0,026 ммоль) и 2-(аминоокси)этанола (9,86 мг, 0,128 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 2 капли HCl (2 N) с помощью шприца объемом 1 мл с доведением pH приблизительно до 3, и смесь перемешивали в герметизированной пробирке при $85^\circ C$ в течение 16 ч. Смесь выпаривали досуха, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиентный элюент А/В от 20/80 до 95/5, подвижная фаза А: TFA/ CH_3CN 0,05%; подвижная фаза В: TFA/ H_2O 0,05%). Требуемые фракции собирали, выпаривали на роторном испарителе фирмы BUCHI при 30 мбар при $35^\circ C$ для удаления CH_3CN . Оставшийся раствор лиофилизировали, с получением указанного в заголовке соединения (11,5 мг, выход 85%).

Пример 82* (способ 16). Гидрохлорид оксима (S,E)-1-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанола



К раствору соединения (81.3) (12 мг, 0,026 ммоль) и гидрохлорида гидроксиламина (7,11 мг, 0,102 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли 2 капли HCl (2 N) с помощью шприца объемом 1 мл с доведением pH приблизительно до 3, и смесь перемешивали в герметизированной пробирке при $85^\circ C$ в течение 3 ч. Смесь выпаривали досуха, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиентный элюент А/В от 20/80 до 95/5, подвижная фаза А: TFA/ CH_3CN 0,05%; подвижная фаза В: TFA/ H_2O 0,05%). Требуемые фракции собирали, выпаривали на роторном испарителе фирмы BUCHI при 30 мбар при $40^\circ C$ для удаления CH_3CN . Оставшийся раствор лиофилизировали, с получением указанного в заголовке соединения (8,1 мг, выход 65,4%).

Пример 83* (способ 17 согласно схеме 2). Гидрохлорид О-2-гидроксиэтилоксима (Е)-1-(3-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона



6-(6-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)хинолин-3-амин (83.1).

В пробирку для проведения реакций при микроволновом облучении загружали промежуточное соединение I (200 мг, 0,869 ммоль), промежуточное соединение Q9 (327 мг, 0,869 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80 мг, 0,087 ммоль), Xantphos (55,3 мг, 0,096 ммоль) и DIPEA (225 мг, 1,738 ммоль), с последующим добавлением ДМФА (5 мл), затем через реакционную смесь барботировали N_2 в течение 5 мин, пробирку герметизировали и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха, и остаток очищали флэш-хроматографией (CombiFlash, ISCO, элюент MeOH/DCM от 0 до 15%), с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 37,8%). ЖХМС (метод А): $[\text{M}+\text{H}]^+=456,0$, $t_R=2,33$ мин.

7-((6-(1-Этоксивинил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)тио)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)хинолин-3-амин (83.2)

Указанное в заголовке соединение получали, используя такую же методику, как описано в синтезе соединения 79.2 (способ 13В). ЖХМС (метод А): $[\text{M}+\text{H}]^+=448,2$, $t_R=2,55$ мин.

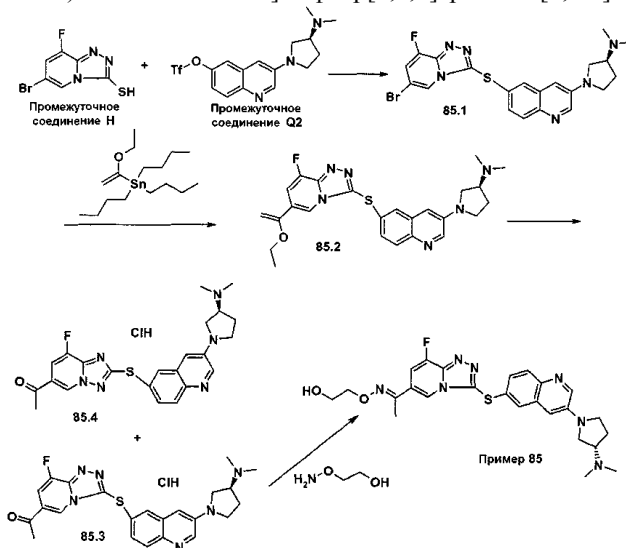
Гидрохлорид 1-(3-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона (83.3).

Указанное в заголовке соединение получали, используя такую же методику, как описано в синтезе соединения 81.3 (способ 15С). ЖХМС (метод А): $[\text{M}+\text{H}]^+=420,1$, $t_R=2,10$ мин.

Гидрохлорид О-2-гидроксиэтилоксима (Е)-1-(3-(3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона (пример 83).

Указанное в заголовке соединение получали, используя такую же методику, как описано в синтезе соединения примера 81 (способ 15D).

Пример 85* (способ 18 согласно схеме 2). Гидрохлорид О-(2-гидроксиэтил)оксима (S,E)-1-{3-[3-(3-диметиламинопирролидин-1-ил)хинолин-6-илтио]-8-фтор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил}этанона



(S)-1-(6-(6-Бром-8-фтор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (85.1).

В пробирку для проведения реакций при микроволновом облучении загружали промежуточное соединение H (600 мг, 2,419 ммоль), промежуточное соединение Q2 (314 мг, 0,806 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (148 мг, 0,161 ммоль), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфин) (103 мг, 0,177 ммоль) и DIPEA (417 мг, 3,23 ммоль), с последующим добавлением ДМФА (20 мл), затем через реакционную смесь барботировали N_2 в течение 5 мин, пробирку герметизировали и подвергали воздействию микроволново-

го облучения при 100°C в течение 40 мин. Затем добавляли еще 0,2 экв. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и еще 0,22 экв. Xantphos. Смесь подвергали воздействию микроволнового облучения при 100°C в течение еще 40 мин и затем перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Смесь выпаривали досуха, и остаток очищали флэш-хроматографией (CombiFlash, ISCO, элюент MeOH/DCM от 0 до 10%), с получением указанного в заголовке соединения (185 мг, 66,4% чистота, выход 31,3%). ЖХМС (метод А): $[\text{M}+\text{H}]^+=486,8$, $t_R=2,30$ мин.

(S)-1-(6-(6-(1-Этоксивинил)-8-фтор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (85.2).

Через раствор соединения (85.1) (175 мг, 0,359 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (37,8 мг, 0,054 ммоль) в ДМФА (10 мл) барботировали N_2 в течение 5 мин. Добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (195 мг, 0,539 ммоль). Реакционную пробирку снова продували N_2 в течение 5 мин и герметизировали. Герметизированную пробирку перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Затем продолжали взаимодействие при 110°C в течение 16 ч. Смесь выпаривали досуха, и остаток очищали колоночной хроматографией (CombiFlash, ISCO, элюент MeOH/DCM от 0 до 10%), с получением целевого продукта (40 мг, 30% чистота, выход 6,98%). ЖХМС (метод А): $[\text{M}+\text{H}]^+=479,1$, $t_R=1,92$ мин.

Гидрохлорид (S)-1-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтио)-8-фтор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона (85.3) и (S)-1-(2-((3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтио)-8-фтор[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)этанон (85.4).

К раствору соединения (85.2) (40 мг, 0,025 ммоль, 30% чистота) в ТГФ (10 мл) добавляли 2 капли HCl (2 N), и смесь перемешивали в течение 5 мин. Смесь выпаривали досуха, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиентный элюент: А/В от 20/80 до 95/5, А= CH_3CN с 0,05% TFA, В= H_2O с 0,05% TFA), с получением указанного в заголовке соединения в виде HCl соли.

Гидрохлорид (S)-1-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтио)-8-фтор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона (85.3, 4 мг, выход 32,8%). ЖХМС (метод А): $[\text{M}+\text{H}]^+=451,1$, $t_R=1,46$ мин.

^1H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ м.д. 2,32-2,46 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,67 (м, 1H), 2,97 (с, 6H), 3,49-3,63 (м, 1H), 3,67-3,84 (м, 2H), 3,90-4,02 (м, 1H), 4,09-4,27 (м, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,72-7,83 (м, 2H), 7,87-7,97 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,89 (с, 1H).

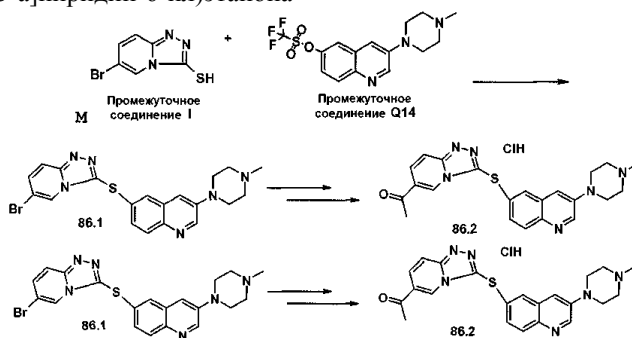
(S)-1-(2-((3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтио)-8-фтор[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)этанон (85.4, 4 мг, выход 32,8%). ЖХМС (метод А): $[\text{M}+\text{H}]^+=451,1$, $t_R=1,77$ мин.

^1H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ м.д. 2,28-2,47 (м, 1H), 2,61-2,74 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,98 (с, 6H), 3,47-3,62 (м, 1H), 3,67-3,81 (м, 2H), 3,95 (т, 1H), 4,14-4,24 (м, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,76 (ушир.с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 8,58 (ушир.с, 1H), 9,26 (с, 1H).

Гидрохлорид О-(2-гидроксиэтил)оксима (S,E)-1-{3-[3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)хинолин-6-илтио]-8-фтор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил]этанона (пример 85).

Указанное в заголовке соединение получали из соединения (85.3), используя такую же методику, как описано в синтезе соединения примера 81 (способ 15D).

Пример 86* (способ 19). О-2-Гидроксиэтил оксим (E)-1-(3-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона



6-(6-Бром[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин (86.1).

Через раствор промежуточного соединения I (138 мг, 0,599 ммоль), промежуточного соединения Q14 (150 мг, 0,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36,6 мг, 0,04 ммоль), xantphos (46,2 мг, 0,08 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,799 ммоль) в ДМФА (6 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин и затем нагревали при 100°C в течение 4 ч на масляной бане. Реакционную смесь гасили водой и три раза экстрагировали EtOAc. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель выпаривали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения (0,08 г, 44% выход). ЖХМС (метод А): $[\text{M}+\text{H}]^+=455/457$, $t_R=1,7$ мин.

1-(3-(3-(4-Метилпиперазин-1-ил)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанон (86.2).

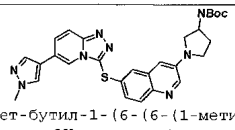
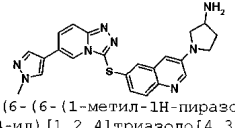
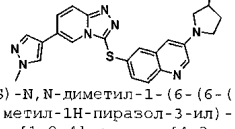
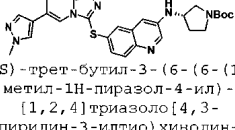
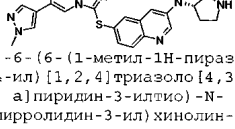
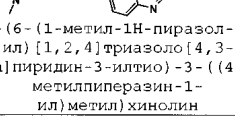
Через раствор соединения (86.1) (80 мг, 0,176 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (12,3 мг, 0,018 ммоль) в диоксане (6 мл) барботировали N_2 в течение 10 мин, затем добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (127 мг, 0,351 ммоль), и раствор нагревали при 110°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч на масляной бане. Реакци-

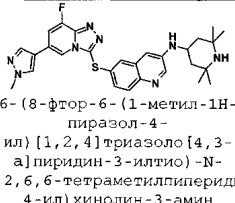
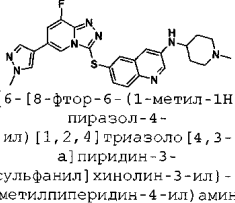
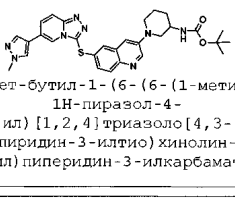
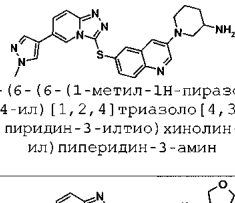
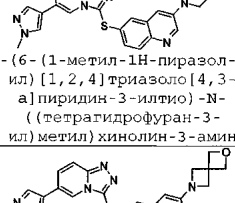
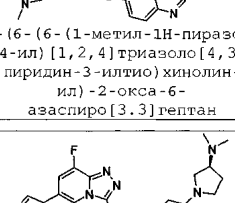
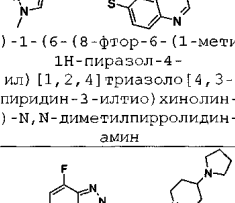
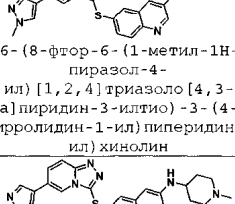
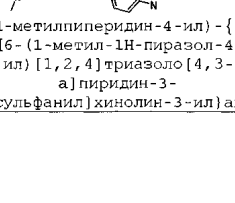
онную смесь гасили раствором KF и экстрагировали три раза EtOAc. Объединенный экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель выпаривали, и неочищенное вещество растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли капли 3 N раствора HCl, и затем раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель выпаривали, и остаток очищали флэш-хроматографией (градиентный элюент: MeOH/DCM 0-10%), с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,16 г, >100%, содержит небольшое количество примесей). ЖХМС (метод А): [M+H]⁺=419,2, t_R=1,45 мин.

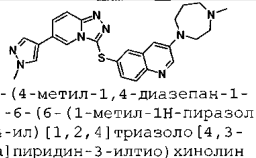
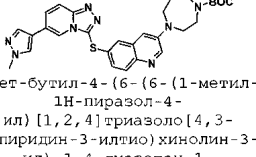
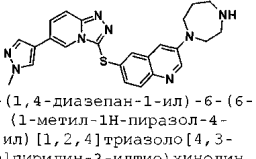
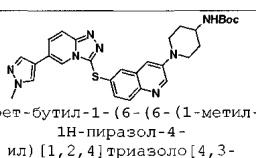
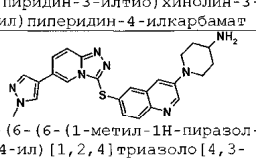
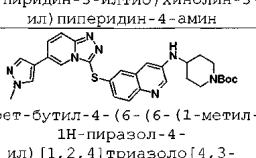
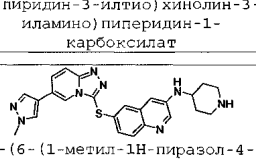
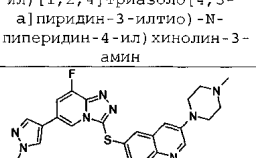
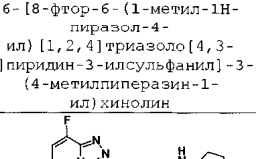
О-2-Гидроксиэтилоксим (Е)-1-(3-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-6-илтио)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)этанона (пример 86).

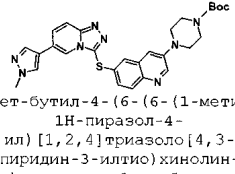
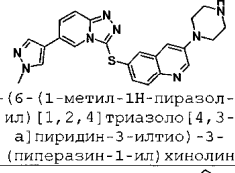
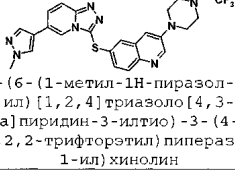
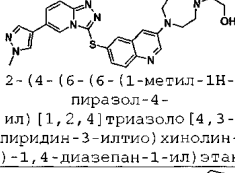
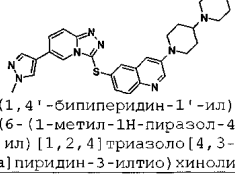
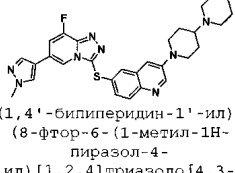
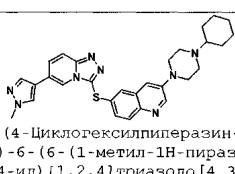
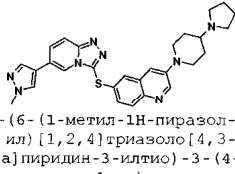
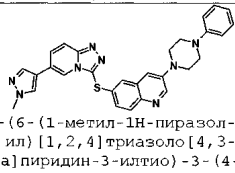
К раствору соединения (86.2) (120 мг, 0,287 ммоль) и 2-(аминоокси)этанола (44,2 мг, 0,573 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли каплями HCl (3 N) с доведением pH приблизительно до 5 и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (градиентный элюент А/В от 20/80 до 95/5, подвижная фаза А: NH₄OH/CH₃CN 0,05%; подвижная фаза В: NH₄OH/H₂O 0,05%), с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 15%).

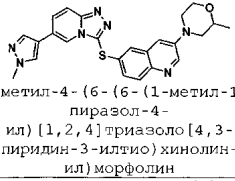
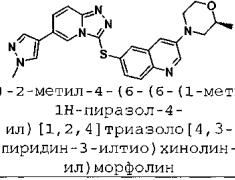
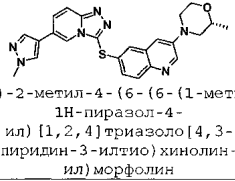
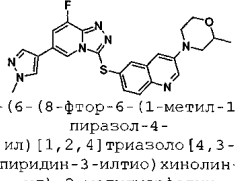
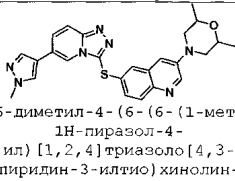
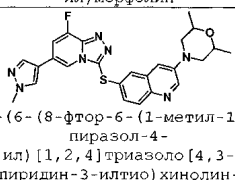
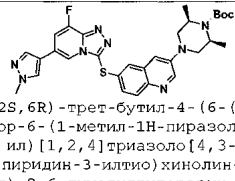

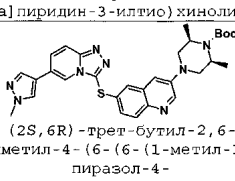
В следующей таблице приведены структурные формулы, химические названия и аналитические данные описанных выше соединений по изобретению и дополнительных соединений, синтезированных в соответствии с описанными методами.

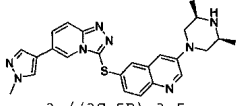
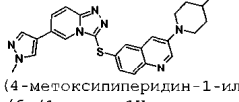
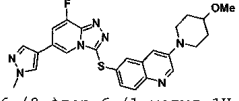
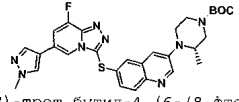
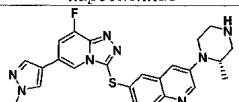
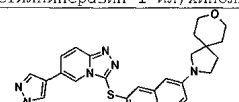
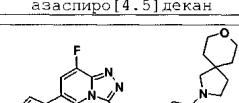
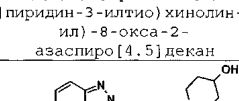
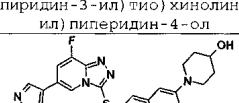
Пр.	Структура Название	ЖХМС (метод) ЯМР	Способ	Исходное соединение
1*	 Трет-бутил-1-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пирролидин-3-илкарбамат	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =543, t _R =2,40 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,40 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,82 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,90 (ушир., 1H), 4,38 (ушир., 1H), 3,92 (с, 3H), 3,67-3,63 (м, 1H), 3,53-3,47 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,26-3,24 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 1H), 2,02-2,00 (ушир., 1H), 1,44 (с, 9H).	1A	Промежуточные соединения Е+Q1
2*	 1-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пирролидин-3-амин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =443, t _R =1,65 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 8,47 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,86-7,82 (м, 2H), 7,78-7,71 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,67 (ушир., 1H), 3,59-3,54 (м, 2H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,26-2,21 (м, 1H), 1,93-1,85 (ушир., 1H).	1B	Примера 1
3*	 (S)-N,N-диметил-1-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пирролидин-3-амин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =471, t _R =1,63 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 8,38 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,78-7,75 (м, 2H), 7,67-7,62 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,78 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,51-3,47 (м, 1H), 3,43-3,39 (м, 1H), 3,27-3,23 (м, 1H), 3,13-3,08 (м, 1H), 2,86-2,82 (м, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,25-2,20 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H).	1A	Промежуточные соединения Е+Q2
4*	 (S)-трет-бутил-3-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-иламино)пирролидин-1-карбоксилат	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =543, t _R =2,48 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 8,44 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,74-7,67 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,21 (д, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,02 (ушир., 1H), 3,88 (с, 3H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,48-3,44 (м, 2H), 3,28-3,24 (м, 1H), 2,20-2,19 (м, 1H), 1,92-1,91 (м, 1H), 1,42 (д, 9H).	1A	Промежуточные соединения Е+Q3
5*	 (S)-6-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-N-(пирролидин-3-ил)хинолин-3-амин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =443, t _R =1,64 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 8,43 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,82-7,79 (м, 2H), 7,72-7,63 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,95 (ушир., 1H), 3,87 (с, 3H), 3,69-3,45 (м, 1H), 3,21-3,17 (м, 1H), 3,14-3,09 (м, 1H), 3,00-2,99 (м, 1H), 2,87-2,84 (м, 1H), 2,23-2,16 (м, 1H), 1,93-1,77 (м, 1H).	1B	Примера 4
6*	 6-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)хинолин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =471, t _R =1,59 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 8,76 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,83-7,81 (м, 3H), 7,74 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 2,48 (ушир., 8H), 2,23 (с, 3H).	1A	Промежуточные соединения Е+Q4

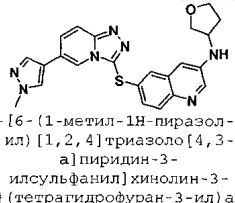
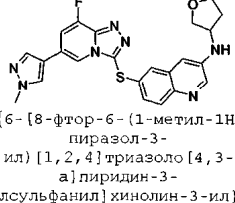
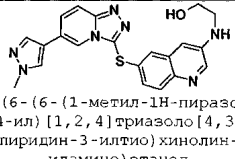
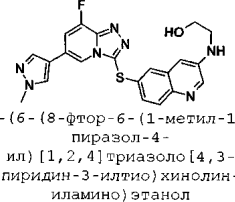
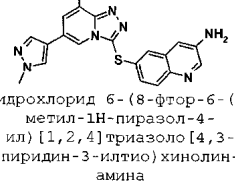
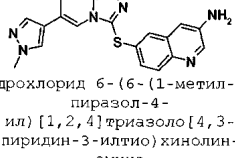
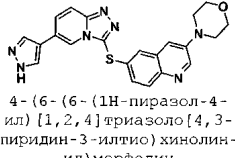
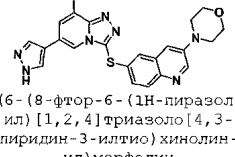
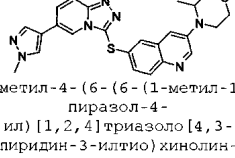
7*		ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=531$, $t_R=1,81$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,45 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,15 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,72 (д, 1H), 1,84 (д, 2H), 1,22 (с, 7H), 1,04 (м, 8H).	2	Промежуточные соединения F+Q31
8*		ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=489$, $t_R=1,85$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,44 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,18 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,26 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,28 (м, 1H), 2,70 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,01 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,41 (м, 2H).	2	Промежуточные соединения F+Q34
9*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=458$, $t_R=2,48$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,71 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,90-7,86 (м, 2H), 7,67 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,38 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,79 (ушир., 1H), 3,94 (с, 3H), 3,86 (ушир., 1H), 3,52-3,50 (м, 1H), 3,27 (ушир., 1H), 3,13 (ушир., 1H), 3,01-2,97 (м, 1H), 1,89-1,87 (м, 2H), 1,76-1,74 (м, 1H), 1,57-1,55 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).	1A	Промежуточные соединения E+Q5
10*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=457$, $t_R=1,68$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,70 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,87-7,83 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 2H), 7,34 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,64-3,61 (м, 1H), 3,50-3,47 (м, 1H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,10-1,96 (м, 3H), 1,91-1,86 (м, 1H), 1,73-1,69 (м, 1H), 1,37-1,32 (м, 1H).	1B	Примера 9
11*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=458$, $t_R=2,16$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,41 (с, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,81-7,78 (м, 2H), 7,70 (дд, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,16 (дд, 1H), 6,90 (д, 1H), 3,88-3,81 (м, 5H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,06 (д, 2H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,70-1,64 (м, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q6
12*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=456$, $t_R=2,28$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 8,48 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,82-7,77 (м, 3H), 7,60 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 6,98 (д, 1H), 4,84 (с, 4H), 4,17 (с, 4H), 3,90 (с, 3H).	1A	Промежуточные соединения E+Q7
13*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=489$, $t_R=1,62$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ м.д. 8,39 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 6,99 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,64-3,53 (м, 2H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,23-3,19 (м, 1H), 2,97-2,93 (м, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,33-2,27 (м, 1H), 1,95-1,90 (м, 1H).	1A	Промежуточные соединения F+Q2
14*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=529$, $t_R=1,67$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ м.д. 8,70 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,41-7,38 (м, 2H), 3,89-3,85 (м, 5H), 2,82 (т, 2H), 2,66 (с, 4H), 2,27 (ушир., 1H), 2,08-2,05 (м, 2H), 1,81 (с, 4H), 1,67-1,62 (м, 2H).	1A	Промежуточные соединения F+Q18
15*		ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=471$, $t_R=1,68$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,53 (с, 1H), 8,39 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 7,78 (дд, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,25 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,22 (м, 1H), 2,70 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,01 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,44 (м, 2H).	2	Промежуточные соединения E+Q34

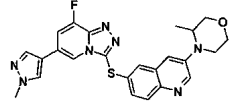
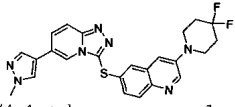
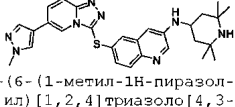
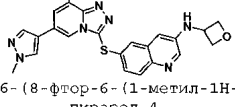
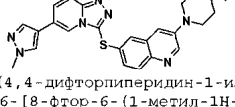
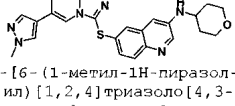
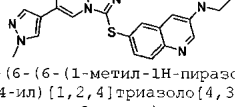
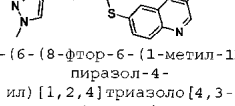
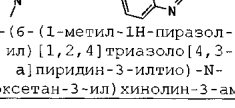
17*		ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =471, t _R =2,29 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 2,00-2,06 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,53-2,63 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 3,51-3,59 (м, 2H), 3,61-3,70 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 7,15 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,69-7,81 (м, 2H), 7,81-7,90 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,54 (д, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q10
18*		ЖХМС (метод O): [M+H] ⁺ =557, t _R =3,69 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 0,94 (с, 9H), 1,15 (с, 4H), 1,83-1,98 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 3,58-3,72 (м, 4H), 3,72-3,82 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 7,22 (с, 1H), 7,25-7,36 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,70-7,83 (м, 2H), 7,83-7,92 (м, 2H), 8,07 (с, 1H), 8,49 (д, 1H), 8,57 (с, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q11
19*		ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =457, t _R =1,64 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,85-1,99 (м, 2H), 2,80 (т, 2H), 3,05 (т, 2H), 3,60 (т, 2H), 3,65 (т, 2H), 3,93 (с, 3H), 6,84-6,92 (м, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,85 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,58 (д, 1H).	1B	Примера 18
20*		ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =557, t _R =2,47 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,47 (с, 9H), 1,57-1,61 (м, 2H), 2,10 (д, 2H), 2,96 (т, 2H), 3,72 (д, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,51 (м, 1), 7,17 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,89 (т, 1H), 8,20 (с, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q12
21*		ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =457, t _R =1,54 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 1,73-1,81 (м, 2H), 2,12 (д, 2H), 2,88 (т, 2H), 3,32-3,35 (м, 1H), 3,85 (д, 2H), 3,88 (с, 3H), 7,27-7,41 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,68-7,75 (м, 2H), 7,78-7,82 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,63 (с, 1H).	1B	Примера 20
22*		ЖХМС (метод O): [M+H] ⁺ =557, t _R =2,52 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 1,33-1,45 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 2,06 (д, 2H), 2,98 (т, 2H), 3,47 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,00-4,17 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,86 (т, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,37 (с, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q13
23*		ЖХМС (метод O): [M+H] ⁺ =457, t _R =2,33 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 1,65-1,84 (м, 2H), 2,23 (д, 2H), 3,18 (т, 2H), 3,48 (д, 2H), 3,62 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 7,04 (с, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,75 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,36 (ушир.с, 1H).	1B	Примера 22
24		ЖХМС (метод B): [M+H] ⁺ =475, t _R =1,63 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,81 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,25 (т, 4H), 2,49 (т, 4H), 2,21 (с, 3H).	2	Промежуточные соединения F+Q14
25*		ЖХМС (метод B): [M+H] ⁺ =476, t _R =2,21 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,46 (с, 1H), 3,39 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,19 (д, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,36 (д, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,46 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,37 (м, 2H).	2	Промежуточные соединения F+Q9

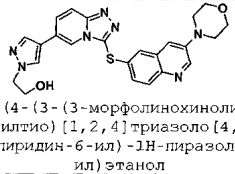
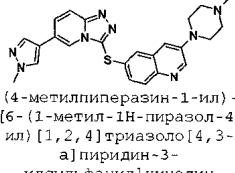
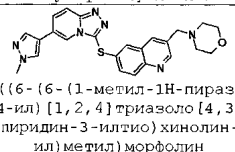
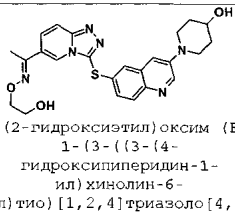
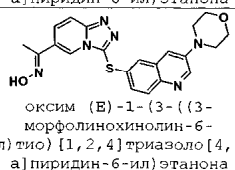
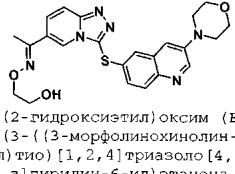
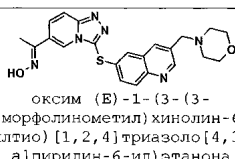
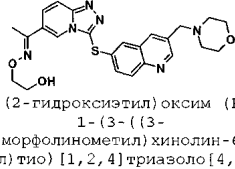
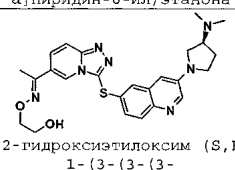
26*	 трет-бутил-4-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил) пиперазин-1-карбоксилат	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =543, t _R =2,51 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,50 (с, 9H), 3,26 (ушир., 4H), 3,64 (ушир., 4H), 3,96 (с, 3H), 7,25 (с, 1H), 7,41-7,57 (м, 3H), 7,61 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,02-8,08 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,72 (с, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q15
27	 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(пиперазин-1-ил)хинолин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =443, t _R = 1,62 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 2,97-3,02 (м, 4H), 3,20-3,25 (м, 4H), 3,87 (с, 3H), 7,22-7,34 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,67-7,71 (м, 2H), 7,73-7,85 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,61 (с, 1H).	1B	Примера 26
28*	 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)хинолин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =525, t _R =2,42 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,72 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,89-7,86 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,30 (т, 4H), 3,06 (кв, 2H), 2,88 (т, 4H).	1C	Примера 27
29*	 2-(4-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)-1,4-дизаепан-1-ил)этанол	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =501, t _R =1,35 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 1,88-2,03 (м, 2H), 2,62-2,67 (м, 4H), 2,83-3,03 (м, 2H), 3,47-3,70 (м, 6H), 7,12 (д, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,67-7,78 (м, 2H), 7,78-7,88 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,52 (с, 1H).	1D	Примера 19
30*	 3-(1,4'-бипиридин-1'-ил)-6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин	ЖХМС (метод O): [M+H] ⁺ =525, t _R = 1,00 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 0,83-0,90 (м, 1H), 1,24-1,28 (м, 2H), 1,46-1,50 (м, 2H), 1,57-1,86 (м, 7H), 1,91-2,11 (м, 2H), 2,58-2,65 (м, 5H), 2,78-2,82 (м, 2H), 3,74-3,88 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 7,10 (с, 1H), 7,30-7,41 (м, 1H), 7,45-7,47 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,83-7,87 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,71 (с, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q16
31*	 3-(1,4'-бипиридин-1'-ил)-6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин	ЖХМС (метод O): [M+H] ⁺ =543, t _R =1,72 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,36-1,47 (м, 2H), 1,55-1,59 (м, 4H), 1,61-1,76 (м, 2H), 1,93 (д, 2H), 2,38-2,44 (м, 1H), 2,49-2,53 (м, 4H), 2,78 (т, 2H), 3,80 (д, 2H), 3,91 (с, 3H), 7,08 (с, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,60-7,64 (м, 2H), 7,81 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,69 (с, 1H).	1A	Промежуточные соединения F+Q16
32*	 3-(4-Циклогексилпиперазин-1-ил)-6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =525, t _R =1,75 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 1,12-1,38 (м, 5H), 1,67 (д, 1H), 1,82 (д, 2H), 1,95 (д, 2H), 2,31-2,35 (м, 1H), 2,74-2,84 (м, 4H), 3,34-3,38 (м, 4H), 3,91 (с, 3H), 7,32-7,44 (м, 2H), 7,69 (д, 1H), 7,74-7,91 (м, 4H), 8,02 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,71 (д, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q17
33*	 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)хинолин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =511, t _R =1,67 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 1,55-1,70 (м, 2H), 1,82-1,86 (м, 4H), 2,06 (д, 2H), 2,33 (т, 1H), 2,70-2,74 (м, 4H), 2,80 (т, 2H), 3,84 (д, 2H), 3,88 (с, 3H), 7,35-7,37 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,76-7,78 (м, 2H), 7,81-7,89 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,68 (с, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q9
34*	 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(4-фенилпиперазин-1-ил)хинолин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =519, t _R =2,39 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 3,35-3,46 (м, 8H), 3,94 (с, 3H), 6,89-7,01 (м, 3H), 7,18 (д, 1H), 7,26-7,33 (м, 2H), 7,39 (дд, 1H), 7,45-7,54 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,88 (т, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,78 (д, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q19

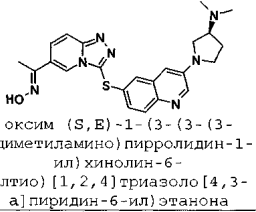
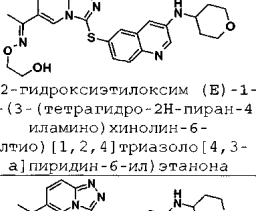
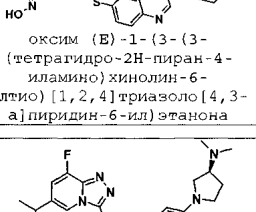
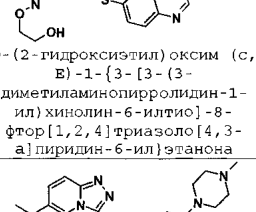
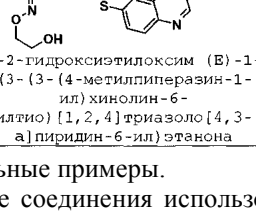
35*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=458$, $t_R=2,28$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,22 (д, 3H), 2,51 (т, 1H), 2,85 (тд, 1H), 3,46 (т, 2H), 3,67-3,81 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,98 (дд, 1H), 7,04 (д, 1H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,38-7,47 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,65 (д, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q20
35A*		получено путем хирального разделения соединения примера 35		
35B*		получено путем хирального разделения соединения примера 35		
36*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=476$, $t_R=2,31$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,23 (д, 3H), 2,53 (т, 1H), 2,87 (тд, 1H), 3,48 (т, 2H), 3,68-3,84 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,00 (дд, 1H), 7,07 (д, 1H), 7,12 (д, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,66 (д, 1H).	1A	Промежуточные соединения F+Q20
37*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=472$, $t_R=2,39$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,26-1,30 (м, 6H), 2,50 (т, 2H), 3,53 (д, 2H), 3,77-3,90 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 7,10 (д, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,44-7,51 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,71 (д, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q21
38*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=490$, $t_R=2,42$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,28-1,32 (м, 6H), 2,52 (т, 2H), 3,55 (д, 2H), 3,85 (ушир., 2H), 3,95 (с, 3H), 7,04-7,22 (м, 2H), 7,40 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,73 (с, 1H).	1A	Промежуточные соединения F+Q21
39*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=589$, $t_R=2,63$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,37 (д, 6H), 1,50 (с, 9H), 3,06 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,31-4,35 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,25-7,29 (м, 3H), 7,56 (д, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,70 (д, 1H).	1A	Промежуточные соединения F+Q22
40		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=489$, $t_R=1,71$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ м.д. 1,12 (д, 6H), 2,28 (т, 2H), 2,87-2,99 (м, 2H), 3,60 (д, 2H), 3,86 (с, 3H), 7,17-7,31 (м, 2H), 7,46 (д, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,55-8,62 (м, 1H).	1B	Примера 39
41*		ЖХМС (метод N): $[M+H]^+=571$, $t_R=2,64$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,37 (д, 6H), 1,51 (с, 9H), 3,02 (д, 2H), 3,49 (д, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,30-4,34 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 7,40-7,56 (м, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,98 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,70 (с, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q22

42	 3-(4-(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =471, t _R =1,69 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 1,12 (д, 6H), 2,27 (т, 2H), 2,90-2,94 (м, 2H), 3,54-3,65 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 7,18-7,29 (м, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,60-7,71 (м, 2H), 7,71-7,83 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,60 (д, 1H).	1B	Примера 41
43	 3-(4-(4-метоксипиперидин-1-ил)-6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин	ЖХМС (метод B): [M+H] ⁺ =472, t _R =5,49 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,56-1,76 (м, 2H), 1,91-1,95 (м, 2H), 2,99 (т, 2H), 3,23-3,55 (м, 5H), 3,86 (с, 3H), 7,03 (с, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,33-7,47 (м, 2H), 7,60 (ушир., 2H), 7,74 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,63 (с, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q23
44	 6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(4-(4-метоксипиперидин-1-ил)хинолин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =490, t _R =2,31 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,67-1,82 (м, 2H), 1,96-2,09 (м, 2H), 2,99-3,15 (м, 2H), 3,38 (с, 3H), 3,41-3,47 (м, 1H), 3,50-3,62 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 7,06-7,21 (м, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,78 (д, 1H).	1A	Промежуточные соединения F+Q23
45*	 (S)-3-(4-(6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =575, t _R =2,54 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,07 (д, 3H), 1,50 (с, 9H), 3,19 (д, 2H), 3,28 (ушир., 2H), 3,95 (с, 3H), 4,01-4,10 (м, 1H), 7,10-7,20 (м, 2H), 7,41 (дд, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,93 (д, 1H), 8,02-8,09 (м, 1H), 8,72 (д, 1H).	1A	Промежуточные соединения F+Q24
46*	 (S)-6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(2-метилпиперазин-1-ил)хинолин	ЖХМС (метод N): [M+H] ⁺ =475, t _R =2,79 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 1,12 (д, 3H), 2,86-3,03 (м, 2H), 3,07-3,29 (м, 4H), 3,94 (с, 3H), 4,01 (дд, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,12-7,18 (м, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,72 (д, 1H).	1B	Примера 45
47*	 2-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан	ЖХМС (метод A): [M+H] ⁺ =498, t _R =2,33 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,47 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,87 (д, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,26 (м, 1H), 6,78 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,49 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,67 (м, 4H).	1A	Промежуточные соединения E+Q25
48*	 2-(6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)-8-окса-2-азаспиро[4.5]декан	ЖХМС (метод A): [M+H] ⁺ =516, t _R =2,37 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,47 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,76 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,50 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 1,67 (м, 4H).	1A	Промежуточные соединения F+Q25
49	 1-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пиперидин-4-ол	ЖХМС (метод A): [M+H] ⁺ =458, t _R =2,07 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 9,75 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,89 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 7,40 (дд, 2H), 5,31 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,94 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 1,73 (м, 2H).	1A и 1E	Промежуточные соединения E+Q27
50	 1-(6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пиперидин-4-ол	ЖХМС (метод A): [M+H] ⁺ =476, t _R =2,10 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 9,04 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,0 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,71 (д, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,89 (м, 3H), 3,28 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 1,66 (м, 2H).	1A и 1E	Промежуточные соединения F+Q27

51*		ЖХМС (метод А): [M+H] ⁺ =444, t _R =2,11 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,35 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,32 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,24 (м, 1H), 4,16 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,85 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,45 (м, 1H).	1A	Промежуточные соединения E+Q26
52*		ЖХМС (метод А): [M+H] ⁺ =462, t _R =2,16 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м.д. 8,61 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (л, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,18 (л, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,15 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,93 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,55 (м, 1H), 1,45 (м, 1H).	1A	Промежуточные соединения F+Q26
53*		ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =418, t _R =1,95 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,54 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,97 (д, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,68 (т, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,13 (д, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,71 (т, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,57 (д, 2H), 3,13 (д, 2H).	3	Промежуточные соединения E+Q28
54*		ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =432, t _R =3,03 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,45 (т, 2H), 8,34 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,81 (дд, 1H), 7,70 (дд, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,18 (дд, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,73 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,58 (т, 2H), 3,13 (д, 2H).	3	Промежуточные соединения F+Q28
55*		ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =392, t _R = 1,89 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,0 (д, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,75 (д, 2H), 7,46 (д, 1H), 3,8 (с, 3H).	4	Промежуточные соединения F+Q29
56*		ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =374, t _R = 1,85 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 9,80 (д, 2H), 8,64 (д, 2H), 8,37 (д, 1H), 8,05 (т, 3H), 7,90 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,74 (т, 1H), 3,8 (с, 3H).	4	Промежуточные соединения E+Q29
57*		ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =430, t _R =2,10 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 13,08 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,84 (дд, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 3,75 (т, 4H), 3,23 (т, 4H).	5	Промежуточные соединения C+Q33
58*		ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =448, t _R = 2,14 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 13,11 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,89 (д, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,40 (м, 2H), 3,75 (т, 4H), 3,23 (т, 4H).	5	Промежуточные соединения D+Q33
59*		ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =458, t _R =2,22 мин ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д. 8,78 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,99 (т, 2H), 7,80 (дд, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,29 (т, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,93 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,71 (дд, 2H), 3,56 (дд, 1H), 3,27 (с, 1H), 3,05 (м, 1H), 1,01 (с, 3H).	6	Промежуточные соединения E+Q30

60*	 4-(6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)-3-метилморфолин	ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =476, t _R =2,26 мин ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,78 (д, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,80 (дд, 2Н), 7,56 (д, 1Н), 7,35 (дд, 2Н), 4,11 (м, 1Н), 3,91 (д, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 3,71 (дд, 2Н), 3,57 (т, 1Н), 3,27 (д, 1Н), 3,05 (т, 1Н), 1,01 (с, 3Н).	6	Промежуточные соединения F+Q30
61*	 3-(4-(4-дифторпиперидин-1-ил)-6-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил]хинолин	ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =478, t _R =2,45 мин ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,84 (д, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,99 (д, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,80 (м, 2Н), 7,55 (д, 1Н), 7,52 (д, 1Н), 7,34 (дд, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 3,45 (т, 4Н), 2,08 (м, 4Н).	2	Промежуточные соединения Е+Q8
62*	 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-N-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)хинолин-3-амин	ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =513, t _R =1,80 мин ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,55 (д, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,97 (д, 2Н), 7,78 (д, 1Н), 7,68 (д, 2Н), 7,11 (д, 1Н), 6,93 (д, 1Н), 6,15 (д, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 3,72 (д, 1Н), 1,84 (д, 2Н), 1,22 (м, 7Н), 1,04 (м, 8Н).	2	Промежуточные соединения F+Q31
64*	 6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-N-(оксетан-3-ил)хинолин-3-амин	ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =448, t _R =2,07 мин ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,45 (т, 2Н), 8,33 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,82 (д, 1Н), 7,74 (д, 1Н), 7,53 (д, 1Н), 7,24 (дд, 1Н), 7,13 (д, 1Н), 6,79 (д, 1Н), 4,89 (т, 2Н), 4,57 (м, 1Н), 4,42 (т, 2Н), 3,84 (с, 3Н).	2	Промежуточные соединения F+Q36
67*	 3-(4-(4-дифторпиперидин-1-ил)-6-[8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил]хинолин	ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =496, t _R =2,48 мин ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,84 (д, 1Н), 8,46 (д, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,80 (с, 1Н), 7,82 (д, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,56 (д, 1Н), 7,51 (д, 1Н), 7,38 (дд, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 3,45 (т, 4Н), 2,08 (м, 4Н).	8	Промежуточные соединения F+Q8
68*	 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил)хинолин-3-ил(тетрагидропиран-4-ил)амин	ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =458, t _R =2,20 мин ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,54 (с, 1Н), 8,39 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,97 (д, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,78 (д, 1Н), 7,48 (с, 1Н), 7,15 (д, 1Н), 6,99 (с, 1Н), 6,34 (д, 1Н), 3,87 (м, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,49 (м, 1Н), 3,48 (м, 2Н), 1,90 (м, 2Н), 1,37 (м, 2Н).	2	Промежуточные соединения Е+Q9
69	 4-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)морфолин	ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =444, t _R =2,09 мин ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,81 (с, 1Н), 8,55 (с, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,99 (д, 2Н), 7,80 (дд, 2Н), 7,57 (с, 1Н), 7,41 (д, 1Н), 7,32 (дд, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 3,75 (т, 4Н), 3,22 (т, 4Н).	9	Промежуточные соединения Е+Q33
70*	 4-(6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)морфолин	ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =462, t _R =2,11 мин ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,82 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,02 (с, 1Н), 7,83 (д, 2Н), 7,58 (с, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,39 (д, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 3,75 (т, 4Н), 3,38 (т, 4Н).	9	Промежуточные соединения F+Q33
71*	 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-N-(оксетан-3-ил)хинолин-3-амин	ЖХМС (метод В): [M+H] ⁺ =430, t _R =2,04 мин ¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 8,54 (с, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,30 (с, 1Н), 7,98 (т, 2Н), 7,77 (дд, 1Н), 7,73 (дд, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 7,20 (дд, 1Н), 7,10 (д, 1Н), 6,79 (д, 1Н), 4,87 (т, 2Н), 4,58 (м, 1Н), 4,42 (т, 2Н), 3,84 (с, 3Н).	2	Промежуточные соединения Е+Q36

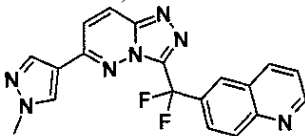
72*		ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=374$, $t_R=1,99$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 9,02 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,27 (д, 2H), 8,0 (м, 5H), 7,76 (д, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,44 (с, 4H).	2	Промежуточные соединения G+Q33
74*		ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=457$, $t_R=1,63$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,80 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,80 (дд, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,30 (д, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,25 (т, 4H), 2,45 (т, 4H), 2,21 (с, 3H).	2	Промежуточные соединения E+Q14
75*		ЖХМС (метод В): $[M+H]^+=458$, $t_R=1,31$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 8,82 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,96 (м, 3H), 7,83 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,74 (с, 2H), 3,73 (с, 6H), 3,12 (с, 2H).	2	Промежуточные соединения E+Q35
76*		ЖХМС (метод А): $[M+H]^+=479,1$, $t_R=2,122$ мин 1H -ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ м.д. 8,69 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,98 (д, 1H), 7,75-7,78 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32 (д, 1H), 4,22-4,24 (м, 2H), 3,78-3,82 (м, 3H), 3,65-3,77 (м, 2H), 2,98-3,05 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,95-2,00 (м, 2H), 1,63-1,69 (м, 2H).	10 (4 стадии)	Промежуточные соединения I+Q27
77*		ЖХМС (метод А): $[M+H]^+=421,1$, $t_R=2,18$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 2,11 (с, 3H), 3,25 (ушир.с, 4H), 3,66-3,87 (м, 4H), 7,34 (д, 1H), 7,43 (ушир.с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,84-8,01 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 11,60 (с, 1H).	11 (4 стадии)	Промежуточные соединения I+Q33
78*		ЖХМС (метод А): $[M+H]^+=465,2$, $t_R=2,21$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ м.д. 2,24 (с, 3H), 3,43 (ушир.с, 4H), 3,82 (ушир.с, 2H), 3,88 (ушир.с, 4H), 4,28 (ушир.с, 2H), 7,69 (д, 1H), 7,86 (ушир.с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 8,04-8,20 (м, 2H), 8,52 (с, 1H), 9,02 (ушир.с, 1H).	12	Промежуточное соединение 77.3
79*		ЖХМС (метод А): $[M+H]^+=435,1$, $t_R=1,54$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ м.д. 2,14 (с, 3H), 2,48 (ушир.с, 4H), 3,69 (м, 6H), 7,65 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,84 (с, 1H).	13 (4 стадии)	Промежуточные соединения I+Q35
80*		ЖХМС (метод А): $[M+H]^+=479,1$, $t_R=1,60$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 2,20 (с, 3H), 2,34-2,61 (ушир.с, 4H), 3,56-3,80 (м, 6H), 3,86-3,98 (м, 2H), 4,26-4,39 (м, 2H), 7,62 (дд, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,76-7,88 (м, 2H), 7,94 (ушир.с, 1H), 8,03 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,88 (с, 1H).	14	Промежуточное соединения 79.3
81*		ЖХМС (метод А): $[M+H]^+=492,2$, $t_R=1,64$ мин 1H ЯМР (400 МГц, $MeOH-d_4$) δ м.д. 2,20 (с, 3H), 2,30-2,44 (м, 1H), 2,57-2,72 (м, 1H), 3,01 (с, 6H), 3,46-3,60 (м, 1H), 3,67-3,84 (м, 4H), 3,90 (дд, 1H), 4,13 (квин., 1H), 4,21-4,30 (м, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,43-7,54 (м, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,86 (д, 1H), 8,03-8,11 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,60 (д, 1H).	15 (4 стадии)	Промежуточные соединения I+Q2

82*		ЖХМС (метод А): [M+H] ⁺ =448,0, t _R =2,24 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 2,16 (с, 3H), 2,28-2,48 (м, 1H), 2,56-2,75 (м, 1H), 3,01 (с, 6H), 3,47-3,61 (м, 1H), 3,68-3,84 (м, 2H), 3,91 (дд, 1H), 4,13 (квин., 1H), 7,42-7,57 (м, 2H), 7,67 (д, 1H), 7,78-7,95 (м, 2H), 8,09 (дд, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,62 (д, 1H).	16	Промежуточное соединение 81.3
83*		ЖХМС (метод А): [M+H] ⁺ =479,2, t _R =2,21 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 1,50-1,60 (м, 2H), 2,03 (д, 2H), 2,05 (с, 3H), 3,55 (т, 2H), 3,58-3,68 (м, 2H), 3,81 (т, 1H), 3,97-4,00 (м, 2H), 4,27 (т, 2H), 7,48 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,85-7,89 (м, 2H), 8,09 (дд, 1H), 8,49-8,52 (м, 2H).	17 (4 стадии)	Промежуточные соединения I+Q2
84*		ЖХМС (метод А): [M+H] ⁺ =435,0, t _R =3,30 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 1,46-1,64 (м, 2H), 2,03 (д, 2H), 2,18 (с, 3H), 3,52-3,61 (м, 2H), 3,61-3,72 (м, 1H), 3,99 (дт, 2H), 7,48 (дд, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 7,86-7,92 (м, 1H), 8,10 (дд, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,51 (д, 1H).	16	Промежуточное соединение 83.3
85*		ЖХМС (метод А): [M+H] ⁺ =510,1, t _R =1,73 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 2,15-2,30 (м, 3H), 2,30-2,45 (м, 1H), 2,57-2,72 (м, 1H), 3,01 (с, 6H), 3,48-3,59 (м, 2H), 3,69-3,78 (м, 1H), 3,78-3,85 (м, 3H), 3,90 (дд, J=10,79, 7,53 Гц, 1H), 4,13 (квин., J=7,15 Гц, 1H), 4,21-4,36 (м, 2H), 7,41 (д, J=2,76 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,78, 2,01 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,01 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=11,80, 1,00 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,78 Гц, 1H), 8,32 (д, J=1,00 Гц, 1H), 8,61 (д, J=2,76 Гц, 1H).	18 (4 стадии)	Промежуточные соединения H+Q2
86*		ЖХМС (метод А): [M+H] ⁺ =478,0, t _R =1,74 мин ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOH-d ₄) δ м.д. 2,18 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,65 (м, 4H), 3,36 (м, 4H), 3,79 (т, 2H), 4,25 (т, 2H), 7,41 (дд, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,83 (м, 2H), 8,03 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,75 (д, 1H).	19 (3 стадии)	Промежуточные соединения I+Q14

Сравнительные примеры.

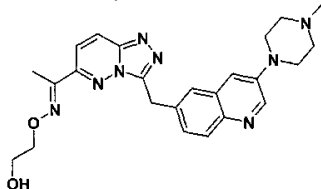
Следующие соединения использовали для сравнения, и синтезировали согласно методикам, описанным в цитируемой литературе:

соединение для сравнения № 1: 6-{дифтор[6-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]метил}хинолин (JNJ-38877605)



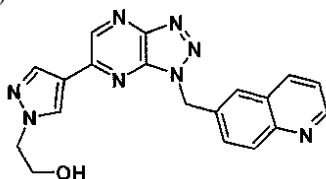
6-{дифтор[6-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]метил}хинолин описан в примере 61 в WO 2007/075567;

соединение для сравнения № 2: О-(2-гидроксиэтил)оксим 1-{3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-6-илметил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил}этанона



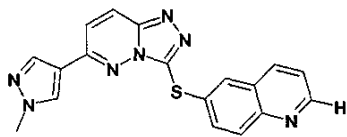
О-(2-гидроксиэтил)оксим 1-{3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-6-илметил][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил}этанона описан в примере 63 в WO 2011/020861;

соединение для сравнения № 3: 2-[4-(3-хинолин-6-илметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-5-ил)пиразол-1-ил]этанол (PF-04217903)



2-[4-(3-хинолин-6-илметил-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиразин-5-ил)пиразол-1-ил]этанол описан в примере 209 в WO 2007/132308 и в WO 2009/068955;

соединение для сравнения № 4: 6-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-илсульфанил]хинолин (SGX523)



6-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-илсульфанил]хинолин описан в примере 4 в WO 2008/051808.

Активность соединения согласно настоящему изобретению может быть оценена с помощью следующих *in vitro* и *in vivo* методов.

1. Ферментный анализ C-Met (анализ профиля ЕРК с-Met).

Ряд соединений настоящего изобретения исследовали с помощью анализа фосфорилирования киназы на основе антител следующим образом.

Анализ ЕРК киназы для с-Met рецепторной тирозинкиназы был разработан на основе использования очищенного рекомбинантного GST-слитого белка, содержащего цитоплазматический домен фермента. GST-с-MET (969-1390) очищали аффинной хроматографией.

Киназный анализ основан на технологии LanthaScreen™. Технология LanthaScreen™ представляет собой детектирование резонансного переноса энергии флуоресценции с временным разрешением (TR-FRET) при использовании хелатов лантаноидов для измерения взаимодействий между различными партнерами при связывании. В киназном анализе TR-FRET донорные соединения лантаноидов с большим временем жизни конъюгируют с антителом, которое специфически связывается с фосфорилированным продуктом киназной реакции, который помечен подходящим акцепторным флуорофором. Это опосредованное антителом взаимодействие приводит к тесному сближению лантаноидного донора и акцептора, в результате чего происходит перенос резонансной энергии, приводящий к заметному увеличению сигнала FRET.

Киназные реакции проводили в 384-луночных титрационных микропланшетах при суммарном реакционном объеме 10,05 мкл. В планшеты для исследования добавляли 0,05 мкл на лунку тестируемого соединения с соответствующей тестируемой концентрацией, описанной в "получении разведений соединения". Реакции инициировали путем объединения 5 мкл раствора АТФ с 5 мкл смеси ферментного субстрата (состоящего из киназы и субстрата). Конечные концентрации в киназных реакциях составляли 25 mM Tris/HCl, 1 mM DTT, 0,025% Tween20, 10 мкл ортованадата натрия, 0,25% BSA, 0,5% ДМСО, 10 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 2 мкМ АТФ, 50 нМ флуоресцеин-PolyEAY и 0,3 нМ фермента. Реакционные смеси инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре и реакции останавливали добавлением 5 мкл стоп буфера (50 mM EDTA, 0,04% NP40, 20 mM Tris/HCl). Затем к остановленным реакциям добавляли 5 мкл смеси для детектирования (50 mM Tris/HCl, 2 mM DTT, 0,05% Tween20, 20 мкМ ортованадата натрия, 1% BSA, 1 нМ Tb-PY20 антитела). Через 45 мин инкубирования в темноте при комнатной температуре, планшеты считывали на флуоресцентном планшет-ридере Envision фирмы Perkin Elmer. Воздействие соединения на ферментную активность во всех анализах определяли из линейно аппроксимированных кривых и определяли по данным одного считывания (измерения конечной точки).

Результаты приведены в табл. 1-А ниже. "Активные" соединения изобретения имеют величину IC₅₀ в этом ферментном анализе меньше чем 500 нМ, предпочтительно меньше чем 100 нМ, более предпочтительно меньше чем 50 нМ и наиболее предпочтительно меньше чем 10 нМ.

Как можно увидеть, каждое из иллюстративных соединений изобретения в этом ферментном анализе имеет величину IC₅₀ меньше чем 500 нМ. Предпочтительные соединения изобретения, каждое, имеет величину IC₅₀ в этом ферментном анализе ниже 100 нМ и наиболее предпочтительные соединения имеют величину IC₅₀ в этом ферментном анализе ниже 10 нМ.

Результаты для описанных в данном описании некоторых дополнительных соединений приведены в табл. 1-В ниже.

Для сравнения, результаты для сравнительных примеров и для соединений для сравнения приведены ниже в табл. 1-С.

Таблица 1-А

Ингибирующая активность соединений изобретения в отношении с-Met

Пример №	Активность в отношении с-Met IC ₅₀ [нМ]	Пример №	Активность в отношении с-Met IC ₅₀ [нМ]	Пример №	Активность в отношении с-Met IC ₅₀ [нМ]
1*	9	32*	12	57*	2
2*	5	33*	4	58*	3
3*	2	34*	45	59*	3
6*	8	35*	4	60*	4
9*	7	35A*	5	61*	4
10*	3	35B*	4	67*	1
12*	4	36*	4	69	3
13*	1	37*	2	70	3
14*	2	38*	2	72*	12
17*	3	39*	23	74	4
18*	48	40	1	75*	24
19*	8	41*	15	76*	7
20*	15	42	4	77*	5
21*	2	43	2	78*	2
24	2	44	1	79*	83
26*	69	45*	399	80*	33
27	3	46*	18	81*	6
28*	78	47*	5	82*	6
29*	4	48*	5	85*	15
30*	2	49	3	86*	10
31*	3	50	4		

Таблица 1-В

Ингибирующая активность выбранных дополнительных соединений изобретения в отношении с-Met

Пример №	Активность в отношении с-Met IC ₅₀ [нМ]	Пример №	Активность в отношении с-Met IC ₅₀ [нМ]	Пример №	Активность в отношении с-Met IC ₅₀ [нМ]
4*	11	23*	11	56*	13
5*	6	25*	4	62*	6
7*	3	51*	4	64*	8
8*	1	52*	2	68*	5
11*	4	53*	1	71*	6
15*	4	54*	8	83*	8
22*	19	55*	1,3	84*	8

Таблица 1-С

Ингибирующая активность соединений сравнительных примеров и соединений для сравнения в отношении с-Met

Соединение №	Активность в отношении с-Met IC ₅₀ [нМ]
Сравнительный пример № 16	312
Сравнительный пример № 63	3
Сравнительный пример № 65	18
Сравнительный пример № 66	3
Сравнительный пример № 73	5
Соединение для сравнения № 1 (JNJ-38877605)	3
Соединение для сравнения № 2	6
Соединение для сравнения № 3 (PF-04217903)	4
Соединение для сравнения № 4 (SGX523)	<10

2. Исследование жизнеспособности клеток линии GTL16.

Клетки линии GTL16 получают от пациента, страдающего раком желудочно-кишечного тракта. GTL16 экспрессируют высокий уровень с-Met рецепторной тирозинкиназы вследствие амплификации гена. Рост клеток GTL16 сильно зависит от активности с-Met киназы; поэтому это используется в качестве анализа на основе клеток для мониторинга клеточной активности ингибиторов с-Met киназы.

Клетки линии GTL16 высевали в среде DMEM с 10% FBS и 1% Pen-Strep при 5000 клеток/лунка/90 мкл в 96-луночном планшете и инкубировали в течение ночи для склеивания клеток при 37°C в 5% CO₂ инкубаторе. Последовательные 10-кратные разведения соединений добавляли клеткам в объеме 10 мкл/лунка. Конечный объем при анализе составлял 100 мкл/лунка. Планшеты для анализа инкубировали при 37°C в 5% CO₂ инкубаторе в течение 24 ч. Жизнеспособность клеток определяли с помощью реагента CellTiter Glo (Cat# G7573 фирмы Promega) в соответствии с протоколом, предлагаемым фирмой-изготовителем. Кратко, планшеты охлаждали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляли в каждую лунку по 100 мкл реагента CellTiter Glo. Планшеты встряхивали в течение 10 мин. Величину хемилюминесцентного излучения считывали в планшет-ридере Envision фирмы Perkin Elmer. Все испы-

тания осуществляли в трех повторах. Значения IC_{50} рассчитывали с использованием программного обеспечения Spotfire.

Результаты приведены в табл. 2-А ниже. "Активные" соединения изобретения имеют значения IC_{50} в этом ферментном анализе меньше чем 1500 нМ, предпочтительно меньше чем 1000 нМ, предпочтительно меньше чем 500 нМ, более предпочтительно меньше чем 100 нМ, более предпочтительно меньше чем 20 нМ и наиболее предпочтительно меньше чем 10 нМ.

Каждый из примеров соединений имеет значение IC_{50} в этом ферментном анализе ниже 1500 нМ. Предпочтительные соединения изобретения каждое имеет значение IC_{50} в этом ферментном анализе ниже 500 нМ, более предпочтительные соединения имеют значения IC_{50} в этом ферментном анализе ниже 100 нМ и наиболее предпочтительные соединения имеют значения IC_{50} в этом ферментном анализе ниже 10 нМ.

Результаты для описанных в данном описании некоторых дополнительных соединений приведены в табл. 2-В ниже.

Для сравнения, результаты для сравнительных примеров и для соединений для сравнения приведены ниже в табл. 2-С.

Таблица 2-А

Ингибирующая активность отобранных соединений изобретения в отношении с-Met

Пример №	Активность в отношении пролиферации клеток линии GTL-16 IC_{50} [нМ]	Пример №	Активность в отношении пролиферации клеток линии GTL-16 IC_{50} [нМ]	Пример №	Активность в отношении пролиферации клеток линии GTL-16 IC_{50} [нМ]
1*	2	31*	0,4	57*	10
2*	6	32*	4	58*	8
3*	1	33*	4	59*	11
6*	27	34*	1	60*	11
9*	3	35*	0,4	61*	2
10*	21	35A*	1	67*	0,3
12*	0,6	35B*	4	69	3
13*	0,4	36*	0,9	70	1
14*	2	37*	0,9	72*	86
17*	3	38*	3	74	2
18*	105	39*	9	75*	10
19*	35	40	1	76*	54
20*	1	41*	6	77*	8
21*	36	42	0,6	78*	3
24	0,9	43	0,3	79*	1138
26*	10	44	0,8	80*	125
27	4	47*	3	81*	4
28*	2	48*	1	82*	4
29*	40	49	4	85*	23
30*	2	50	1	86*	51

Таблица 2-В

Ингибирующая активность отобранных дополнительных соединений изобретения в отношении с-Met

Пример №	Активность в отношении пролиферации клеток линии GTL-16 IC_{50} [нМ]	Пример №	Активность в отношении пролиферации клеток линии GTL-16 IC_{50} [нМ]	Пример №	Активность в отношении пролиферации клеток линии GTL-16 IC_{50} [нМ]
4*	1	23*	289	56*	33
5*	385	25*	8	62*	73
7*	24	51*	9	64*	5
8*	1	52*	2	68*	3
11*	2	53*	17	71*	35
15*	2	54*	14	83*	1
22*	2	55*	1	84*	3

Таблица 2-С

Ингибирующая активность соединений сравнительных примеров и соединений для сравнения в отношении с-Met

Пример №	Активность в отношении пролиферации клеток линии GTL-16 IC ₅₀ [нМ]
Сравнительный пример № 16	1182
Сравнительный пример № 63	8
Сравнительный пример № 65	10
Сравнительный пример № 66	3
Соединение для сравнения № 1 (JNJ-38877605)	<10
Соединение для сравнения № 3 (PF-04217903)	<10

3. hPDE3 анализ.

Фосфодиэстераза-3 (PDE3) является одной из семейства фосфодиэстераз, ответственных за регуляцию вторичных мессенджеров циклических нуклеотидов. Человеческая PDE3 имеет высокую аффинность как в отношении цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), так и в отношении цГМФ (циклический гуанозинмонофосфат), и она распределена в разнообразных типах тканей и клеток. Ингибиторы hPDE3 теоретически могут применяться в качестве инотропных/сосудорасширяющих, антитромботических и противовоспалительных средств (Komas et al. 1996). Лекарственные средства, которые ингибируют PDE3, первоначально испытывали при лечении сердечной недостаточности, но они обладали нежелательными побочными эффектами в форме аритмии (Dart R.C., Medical Toxicology, Edition 3, page 708; Lippincott 2004).

PDE3 анализы для определения ингибирующего потенциала соединений в отношении этого фермента хорошо известны специалисту в данной области. Например, уровни цАМФ и цГМФ могут быть определены при использовании тритийсодержащих соединений ³HцАМФ и ³HцГМФ, описанных в публикации Hansen, R.S., and Beavo, J.A., PNAS 1982; 79: 2788-92. Для скрининга группы соединений, состоящей из большого числа соединений, может быть использован сцинтилляционный анализ сближения (SPA) в формате титрационного микропланшета, описанный в публикации Bardelle, C. et al. (1999) Anal. Biochem. 275: 148-155. Альтернативно, фосфодиэстеразная активность рекомбинантного белка может быть исследована с использованием выпускаемого промышленностью SPA набора (фирмы Amersham Pharmacia). Такое исследование для PDE3 описано, например, в публикации Kima et al. (2004) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 14(9): 2099-2103. Альтернативный PDE3 анализ для измерения ингибирующего потенциала с-Met ингибиторов в отношении PDE3 описан в WO 2010/138673.

Возможный метод выделения человеческой PDE3 из тромбоцитов человека описан в публикации Ito et al. (1996) Cell Signal. 1996 Dec;8(8): 575-81.

В настоящем изобретении соединения формулы (I) подвергали скринингу на их способность ингибировать человеческую PDE3 в анализе, основанном на сцинтилляционном анализе сближения (SPA) фосфодиэстеразы (PDE) фирмы Amersham Pharmacia Biotech и [³H]-аденозин 3',5' циклического фосфата ([³H]цАМФ). Анализ основан на гидролизе [³H]цАМФ под воздействием PDE3 тромбоцитов человека с преобразованием в [³H] 5'-аденозид монофосфат (5'-АМФ). [³H]5'-АМФ специфически захватывается SPA гранулами силиката иттрия в присутствии сульфата цинка. При связывании [³H]5'-АМФ с гранулами, испускаются β-частицы, которые в результате их сближения возбуждают флуорофор в гранулах и, следовательно, вызывает излучение света. Несвязанный [³H]цАМФ, в свою очередь, не активирует сцинтиллятор, так как несвязанная радиоактивность выделяется слишком далеко от сцинтиллятора и, следовательно, не вызывает излучение света.

Материалы.

Планшет Optiplate и герметизирующая крышка TopSeal-S (фирмы Canberga Packard).

PDE3 тромбоцитов человека (частично очищенная от тромбоцитов человека) - для оптимизации концентрации hPDE3, необходимой для анализа, получали титрационную кривую активности PDE3 тромбоцитов человека.

SPA гранулы из силиката иттрия и [³H]цАМФ (фирмы Amersham).

Tris-Base, хлорид магния, этилендиаминтетрауксусная кислота (динатриевая соль), бычий сывороточный альбумин BSA и цАМФ (фирмы Sigma).

Растворы и буферы.

Буфер для анализа: 7,56 г Tris-Base растворяли приблизительно в 800 мл дистиллированной воды и доводили pH до 7,5 с 1 М хлористо-водородной кислотой. Добавляли 10,3 мл 1 М раствора хлорида магния и 4,25 мл 0,5 М раствора EDTA. Объем раствора доводили до 1 л дистиллированной водой и хранили при 4°C. В день использования отбирали 18 мл указанного выше раствора и добавляли к ним 2 мл 5

мг/мл BSA.

Ферментный буфер: 10 мм Tris-HCl при pH 7,5, 1 mM EDTA.

SPA гранулы из силиката иттрия: 1 ампулу разводили в 28 мл дистиллированной воды и хранили при 4°C.

Анализ.

Анализ проводили в конечном объеме 100 мкл на лунку планшета Optiplate (фирмы Canberra Packard). Аликвоту 10 мкл тестируемого соединения, растворенного в смеси ДМСО/дистиллированная вода, помещали в лунку планшета Optiplate, затем добавляли 80 мкл "смеси для анализа" (5,5 мкл [³H]цАМФ и 88 мкл "холодного" цАМФ разбавляли до 8,8 мл, используя буфер для анализа). Реакцию инициировали добавлением 10 мкл hPDE3 (50 мкл исходного раствора hPDE3 разбавляли в 50 раз до объема 2,5 мл, используя ферментный буфер). Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем реакцию прерывали добавлением во все лунки 50 мкл SPA гранул из силиката иттрия (предварительно нагретых до комнатной температуры). Планшет инкубировали при комнатной температуре в течение по меньшей мере 15 мин. Планшет герметизировали с помощью крышки TopSeal-S в соответствии с инструкциями фирмы-производителя и производили считывание с помощью сцинтилляционного счетчика Packard TopCount, при этом для каждой лунки производили считывание в течение 1 мин. Значения IC₅₀ получали путем использования нелинейной регрессии.

Результаты для некоторых примеров соединений приведены в табл. 3-А ниже. Предпочтительно соединения изобретения имели высокие значения IC₅₀ в этом ферментном анализе, предпочтительно больше чем 5 мкМ, более предпочтительно больше чем 10 мкМ и наиболее предпочтительно больше чем 30 мкМ. Как можно увидеть, каждое из иллюстративных соединений имеет значение IC₅₀ в этом ферментном анализе выше 10 мкМ. Результаты для описанных в данном описании некоторых дополнительных соединений приведены в табл. 3-В ниже.

Для сравнения, результаты для сравнительных примеров и для соединений для сравнения приведены ниже в табл. 3-С. Как можно увидеть из этих данных, соединения для сравнения с различными структурами ядра демонстрируют значительно более низкие значения IC₅₀ в отношении PDE3v.

Таблица 3-А

Ингибирующая активность выбранных соединений
изобретения в отношении PDE3

Пример №	hPDE3 IC ₅₀ [мкМ]
3*	14
6*	30
10*	17
13*	24
21*	30
27	17
30*	25
31*	30
32*	26
34*	30
35A*	16
42	29
43	20
46*	30
47*	12
50	30
57*	10
58*	13
59*	6
61*	12
69	>30
70	>30
74	18
76*	14
77*	12
78*	28
79*	>30
80*	30
82*	11
85*	30
86*	27

Таблица 3-В
Ингибирующая активность выбранных дополнительных соединений изобретения в отношении PDE3

Пример №	hPDE3 IC ₅₀ [мкМ]
8*	30
15*	30
22*	15
23*	30
51*	7
53*	14
54*	13
55*	>30
56*	17
62*	18
68*	10
83*	20
84*	6

Таблица 3-С
Ингибирующая активность соединений сравнительных примеров и соединений для сравнения в отношении PDE3

Пример №	hPDE3 IC ₅₀ [мкМ]
Сравнительный пример № 63	15
Сравнительный пример № 66	>30
Сравнительный пример № 73	7
Соединение для сравнения № 1 (JNJ-38877605)	4
Соединение для сравнения № 2	4
Соединение для сравнения № 3 (PF-04217903)	7
Соединение для сравнения № 4 (SGX523)	3

4. Метаболическая стабильность в цитозольных фракциях клеток печени у обезьян.

Соединения изобретения анализировали на их метаболическую стабильность, принимая во внимание недавнюю публикацию о явной токсичности, связанной с метаболитами лекарственного средства, сообщаемой для 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-илтио)хинолина (SGX523), ингибитора с-MET, который проходил клинические испытания при лечении солидных опухолей [Diamond et al. (2 010) DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, Vol. 38, No. 8, 1277-1285]. Пациенты, подвергнутые лечению с SGX523, характеризовались нарушением почечной функции, возникающим, по-видимому, вследствие отложения кристаллов в почечных канальцах. Анализ профиля метаболита SGX523 показал, что метаболит [6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазин-3-илтио)хинолин-2(1Н)-он (M11)] образовывался в результате воздействия фракции S-9 печени обезьяны и человека и, в меньшей степени, фракции S-9 печени крысы, тогда как метаболит M11 отсутствовал в инкубациях фракции S-9 печени собаки. Было показано, что альдегидоксидаза (АО) ответственна за образование 2-хинолинон-SGX523 метаболита, который является заметно хуже растворимым, чем сам SGX523. Был сделан вывод, что этот метаболит, вероятно, вовлечен в наблюдаемую нефропатию, обусловленную затруднением оттока мочи, о которой сообщалось при клинических исследованиях, и что при создании лекарственного средства сначала необходимо проводить тщательное изучение метаболизма с целью отбора перед клиническими исследованиями наиболее релевантных метаболитов для токсикологической оценки.

Метаболическую стабильность соединений изобретения в отношении воздействия альдегидоксидазы (АО) человека изучали путем использования цитозоля печени обезьяны, который также имеет высокое содержание альдегидоксидазы и является наиболее сопоставимым с цитозолем печени человека [Pryde et al. (2010) "Aldehyde Oxidase: An Enzyme of Emerging Importance in Drug Discovery" J. Med. Chem. 53, 8441-8460].

Протокол инкубирования.

Тестируемое соединение растворяли в ДМСО до содержания 10 мМ, разводили до 10 мкМ 0,6% АСН в Н₂О (1000-кратное разведение). Раствор, содержащий 10 мкМ, дополнительно разводили до 2 мкМ Н₂О. В реакционной системе объемом 400 мкл конечная концентрация тестируемого соединения и цитозоля составляла 1 мкМ и 2 мг/мл соответственно. Цитозоль печени обезьяны представляет собой собранный цитозоль печени обезьяны (самца линии супо), 20 мг/мл [фирмы iPhase Pharma Service (Beijing, China) Catalogue# 6CMCC1, Lot# 6MCMCC001]. Объемы, добавляемые в реакционную смесь, были следующими:

Реагент	Конечная концентрация	Исходный раствор	400 мкл
Буфер из фосфата калия (рН 7,4)	50 мМ	500 мМ	40 мкл
Цитозоль печени обезьяны	2 мкг/мл	20 мкг/мл	40 мкл
Испытуемое соединение	1 мкМ	2 мкМ	200 мкл
H ₂ O			120 мкл

В течение 10 мин проводили предварительное инкубирование при 37°C и затем инициировали реакции добавлением тестируемого соединения. В конкретные моменты времени протекания реакции (30, 60 и 120 мин), отбирали аликвоты реакционной смеси (25 мкл), и реакции останавливали добавлением ацетонитрила (100 мкл), содержащего внутренний стандарт (125 нг/мл JNJ-38877605). Для момента времени 0 цитозольную фракцию сначала прерывали добавлением ацетонитрила, затем добавляли субстрат. Все образцы центрифугировали при ~3400×g при 4°C в течение 10 мин. Супернатанты разводили 1:1 (по объему) в H₂O и анализировали методом жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (LC-MS/MS).

Расчет *in vitro* клиренса.

Каждый коэффициент микросомальной элиминации, k_{mic} , рассчитывают по 4-точечной кривой элиминации, полученной при синглетном испытании. Исходные данные LC-MS/MS для реакционного планшета выводятся в виде интегрированных площадей пиков анализируемого вещества для ТА и IS. Эти величины могут быть преобразованы в отношения "анализируемое вещество:площадь пика IS" для стандартизации процесса сравнения данных. Строят кривую зависимости натурального логарифма процента оставшегося ТА, рассчитанного относительно момента времени 0 мин (исходя из отношения относительной площади пика), от момента времени реакции (например, 0, 30, 60, 120 мин). Угол наклона этой кривой клиренса, k_{mic} , используют для расчета периода полувыведения *in vitro*

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{-k_{mic}}$$

Для того чтобы сосредоточить внимание на линейной кинетике реакции, во всех возможных случаях, экспериментальные точки, представляющие <10% оставшегося ТА, обычно не учитывают при определении угла наклона кривой клиренса. Полупериод протекания реакции $t_{1/2}$ является основной экспериментальной величиной, используемой для вычисления значения собственного клиренса *in vitro*, CL_{int} (мкл/мин/мг микросомного белка)

$$CL_{int} = \frac{0,693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}$$

В этой формуле V представляет собой объем инкубации (мкл) и M представляет собой содержание микросомного белка в инкубации (мг).

Результаты.

Результаты по некоторым примерам соединений приведены в табл. 4-А ниже. Предпочтительно соединения изобретения имеют высокое значение периода полувыведения $t_{1/2}$ *in vitro* в этом анализе, предпочтительно $t_{1/2}$ больше чем 250 мин, более предпочтительно больше чем 500 мин и больше чем 1000 мин и наиболее предпочтительно больше чем 5000 мин или даже еще больше.

Как можно увидеть, каждый из примеров соединений демонстрирует высокую метаболическую стабильность в этом анализе. Предпочтительные соединения изобретения являются метаболически стабильными и/или образуют метаболиты, которые не оказывают нежелательных воздействий на организм. Например, образующиеся метаболиты не оказывают отрицательного воздействия или имеют ограниченное отрицательное воздействие на нормальную почечную функцию.

Результаты для описанных в данном описании некоторых дополнительных соединений приведены в табл. 4-В ниже.

Для сравнения, результаты для сравнительных примеров и для соединений для сравнения приведены ниже в табл. 4-С.

Как можно увидеть из таблицы, в частности, соединения, не имеющие заместителя в положении 3 хинолинового кольца, проявляют низкую метаболическую стабильность в этом анализе.

Таблица 4-А

Метаболическая стабильность выбранных соединений изобретения

Пример №	$t_{1/2}$ [мин]	Пример №	$t_{1/2}$ [мин]	Пример №	$t_{1/2}$ [мин]
2*	1879	37	653	74	4527
3*	447	40	11628	75	34931
6*	19143	43	882	76	1698
10*	3093	47	540	77	9999
13*	350	50	1856	78	2334
17*	606	59	642	80	6352
21*	500	61	838	82	2019
27	7002	69	19143	85	917
29*	608	70	3656	86	3544
33*	891	72	1141		

Таблица 4-В

Метаболическая стабильность дополнительных выбранных соединений изобретения

Пример №	$t_{1/2}$ [мин]	Пример №	$t_{1/2}$ [мин]	Пример №	$t_{1/2}$ [мин]
5*	1347	23	1498	64	3
7*	351	25	185	68	271
8*	1106	51	5	83	228
11*	144	52	6	84	207
15*	414	62	8404		

Таблица 4-С

Метаболическая стабильность соединений сравнительных примеров и соединений для сравнения

Соединение №	$T_{1/2}$ [мин]
Сравнительный пример № 66	407
Соединение для сравнения № 2	542
Соединение для сравнения № 4 (SGX523)	284

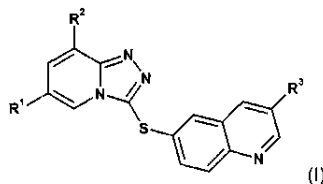
Кроме того, конкретные предпочтительные соединения изобретения характеризуются высоким уровнем воздействия *in vivo* и/или имеют благоприятный профиль растворимости. Анализы для определения биодоступности, фармакокинетических профилей и растворимости хорошо известны в данной области.

Конкретные предпочтительные соединения изобретения образуют метаболиты *in vivo*, которые сами по себе имеют благоприятный профиль растворимости, в силу чего исключаются или ограничиваются нежелательные эффекты *in vivo*.

Для специалистов в данной области будет очевидно или будет возможность применения без лишнего экспериментирования множества эквивалентов конкретных вариантов осуществления и способов, описанных в данном описании. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем прилагаемой следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R¹ представляет собой 1-метил-1Н-пиразол-4-ил;

R² выбран из водорода или фтора;

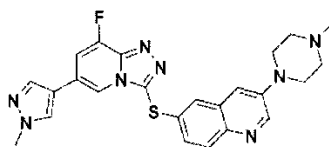
R³ представляет собой гетероциклил¹, где гетероциклил¹ выбран из пиперазин-1-ила, морфолин-4-ила, 4-метоксипиридин-1-ила, 4-гидроксипиридин-1-ила, 3,5-диметилпиперазин-1-ила и 4-метилпиперазин-1-ила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R² представляет собой водород.

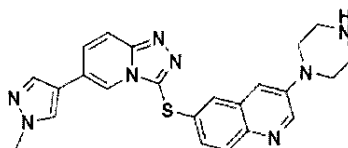
3. Соединение по п.1, где соединение выбрано из следующих соединений:

№ 24 6-[8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил]-3-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолина



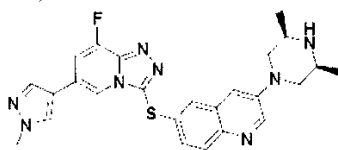
или его фармацевтически приемлемой соли,

№ 27 6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(пиперазин-1-ил)хинолина



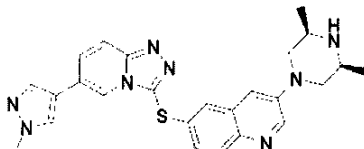
или его фармацевтически приемлемой соли,

№ 40 3-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолина



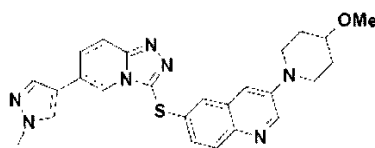
или его фармацевтически приемлемой соли,

№ 42 3-((3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолина



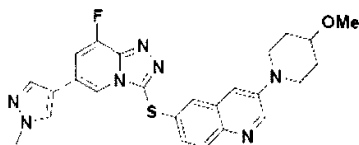
или его фармацевтически приемлемой соли,

№ 43 3-(4-метоксипиперидин-1-ил)-6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолина



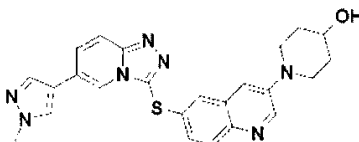
или его фармацевтически приемлемой соли,

№ 44 6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)-3-(4-метоксипиперидин-1-ил)хинолина



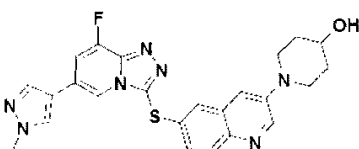
или его фармацевтически приемлемой соли,

№ 49 1-(6-((6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пиперидин-4-ола



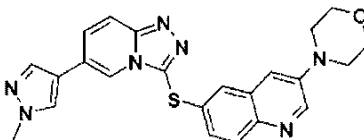
или его фармацевтически приемлемой соли,

№ 50 1-(6-((8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)пиперидин-4-ола



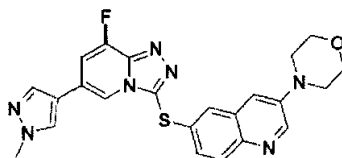
или его фармацевтически приемлемой соли,

№ 69 4-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)морфолина



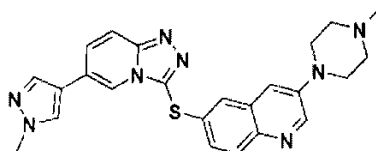
или его фармацевтически приемлемой соли,

№ 70 4-(6-(8-фтор-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)морфолина



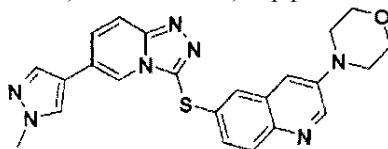
или его фармацевтически приемлемой соли,

№ 74 3-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илсульфанил]хинолина



или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Соединение по п.1 или 3, где соединение представляет собой 4-(6-(6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илтио)хинолин-3-ил)морфолин



или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Лекарственное средство для лечения пролиферативного заболевания или воспалительного состояния, являющееся соединением или его фармацевтически приемлемой солью по любому из пп.1-4.

6. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-4 для лечения пролиферативного заболевания или воспалительного состояния.

7. Фармацевтическая композиция для лечения пролиферативного заболевания или воспалительного состояния, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-4 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

