

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201891506 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2019.02.28(22) Дата подачи заявки  
2016.12.23

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 209/34 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)  
C07C 205/57 (2006.01)

(54) ИНДОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ  
ФИБРОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 15202764.5

(32) 2015.12.24

(33) EP

(86) PCT/GB2016/054069

(87) WO 2017/109513 2017.06.29

(71) Заявитель:

РЕСПИВЕРТ ЛИМИТЕД (GB)

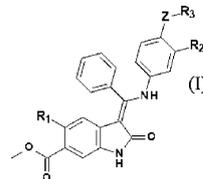
(72) Изобретатель:

Уолтерс Иан, Бирч Луис, Хилл-Казнс  
Джозеф, Коллингвуд Стивен Пол,  
Стивенсон Кристофер Скотт (GB)

(74) Представитель:

Строкова О.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится inter alia к соединению формулы (I)



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $Z$  определены в описании, и к композициям, содержащим их, и к применению соединений и композиций соединений для лечения, например, при лечении фиброзных заболеваний или интерстициальных заболеваний легких, в частности идиопатического легочного фиброза.

A1

201891506

201891506

A1

# **ИНДОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ ФИБРОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

## **ОПИСАНИЕ**

### **Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

Настоящее изобретение относится *inter alia* к новым соединениям, которые ингибируют протеинкиназы, и к их применению в терапии, в частности, для лечения фиброзных заболеваний или интерстициальных легочных заболеваний, особенно идиопатического легочного фиброза и респираторных заболеваний. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

Интерстициальные легочные заболевания (ILD) характеризуются рубцеванием легкого, что приводит к легочной дисфункции, которая, в конечном итоге, вызывает респираторную недостаточность. Существует множество ILD с неизвестной причиной, которые называют идиопатическими. Идиопатический легочный фиброз (IPF) является наиболее распространенным типом ILD. IPF поражает около 170000 человек в Европе и 130000 человек в Соединенных Штатах Америки, при этом каждый год только в США диагностируют приблизительно 48000 новых случаев, и ежегодно в США умирают 40000 человек. Показатели смертности от IPF очень высоки с медианой выживаемости 3-5 лет от постановки диагноза и с зарегистрированной 5-летней выживаемостью менее 30%, что на уровне показателей наиболее летальных злокачественных опухолей. Как показали до настоящего времени, немногие варианты лечения, отличные от трансплантации легкого, являлись эффективными, и лечение для большинства пациентов представляло собой контроль симптомов и паллиативную помощь.

IPF является хроническим и фатальным заболеванием, главным образом характеризуемым прогрессирующим снижением легочной функции, вызванным рубцеванием легочной ткани, что приводит к усугублению одышки. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF) являются известными мощными митогенами для фибробластных клеток, которые впоследствии замещают нормальную ткань в легких при возникновении фиброза.

Доказательство патогенной роли PDGF, VEGF и FGF в ILD продемонстрировали клинически. Первичным участком поражения является интерстиций, ткань между альвеолярными мешками в легком, но также поражаются легочные ткани, периферические дыхательные пути и сосуды. Считают, что процесс заболевания инициируется рядом микроповреждений альвеолярного эпителия в легком. После повреждения повышенная сосудистая проницаемость приводит к образованию сгустка, и резидентные эпителиальные клетки пролиферируют, пытаясь заменить те клетки, которые погибли в результате повреждения. Этот процесс инициирует высвобождение различных факторов роста (например, PDGF, VEGF, FGF и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF $\beta$ )), что приводит к aberrантной активации эпителиальных клеток, аномальному сосудистому ремоделированию и, что особенно важно, пролиферации и миграции фибробластов в легкое. Факторы роста также индуцируют трансформацию резидентных клеток в миофибробласты, которые вместе с фибробластами организуются в очаги (King TE Jr, et al., *Lancet*, **2011**, 3;378(9807):1949-61; Selman M, et al., *Ann Intern Med.*, **2001**, 16;134(2):136-51). Такие клеточные изменения приводят к нарушению базальной мембраны и к чрезмерному накоплению белков внеклеточного матрикса в интерстициальном пространстве. Результатом является возможное разрушение нормальной архитектуры альвеолярно-капиллярной единицы и рубцевание легкого. Патологии, которые определяют обычный интерстициальный паттерн (UIP) фиброза, характерный для IPF, представляют собой гетерогенный паттерн чередующихся участков нормального легкого, интерстициального воспаления, плотного фиброза, фибробластических очагов и сотовых структур, особенно в субплевральной области легкого (Du Bois RM., *Nat Rev Drug Discov.*, **2010**, 9(2):129-40; Selman M, et al., *Ann Intern Med.*, **2001**, 16;134(2):136-51; King TE Jr, et al., *Lancet*, **2011**, 3;378(9807):1949-61). Потеря нормальной архитектуры и рубцевание интерстициального пространства приводит к значительному снижению способности к газообмену, что вызывает развитие классических симптомов заболевания, а именно одышки, хронического кашля, инспираторных хрипов при аскультации, и к аномальной спирометрии (Castriotto RJ, et al., *Chest*, **2010**, 138(3):693-703). В то время как течение заболевания является неоднородным, медиана выживаемости составляет приблизительно 3-5 лет, и наиболее распространенной причиной смерти является респираторная недостаточность из-за прогрессирующих патологий, которые нарушают нормальное функционирование легких и газообмен.

Для достижения лучшей переносимости, а также лучшей эффективности в лечении легочных нарушений может быть целесообразным доставка лекарственного средства непосредственно на участок действия в легкое. Это позволяет достичь более высоких

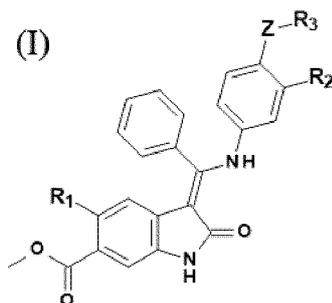
концентраций лекарственного средства на участке действия, что обеспечивает снижение суммарной дозы, а следовательно, и снижение системных побочных эффектов.

Нинтеданиб, ингибитор протеинкиназы, был одобрен FDA в 2014 году для лечения IPF путем перорального введения. Однако он ассоциируется с существенными системными неблагоприятными событиями, в том числе с абдоминальной болью, рвотой и диарей. В WO 2006/067165 описывают, что ингибиторы VEGFR, FGFR и PDGFR, такие как нинтеданиб, могут быть, как предполагают, применимы в лечении фиброзных заболеваний, таких как IPF. В Fehrenbach. H., et al., *Virchows Arch.*, **1999**, 435(1):20-31, раскрывается, что VEGFR связывают с причиной легочного фиброза. В Lindroos. P., *Am J Physio Lung Cell Mol Physiol.*, **2001**, 280:L354-L362, описывается, что активация рецептора PDGF является механизмом гиперплазии миофибробластов при легочном фиброзе. В WO 01/27081 показали, что соединения, обладающие ингибирующими эффектами в отношении киназ, в том числе VEGFR, PDGFR и FGFR, являются подходящими для лечения фиброзных заболеваний, и раскрыли ряд замещенных по 6-положению индолинонов. Подобным образом, в WO 2006/067165 и WO 2006/067168 также раскрываются замещенные по 6-положению индолиноны для применения в качестве медицинских препаратов для лечения или предупреждения фиброзных заболеваний.

В уровне техники сохраняется потребность в разработке дополнительных соединений, особенно соединений, которые переносятся лучше, чем нинтеданиб, для лечения фиброзных заболеваний и интерстициальных легочных заболеваний, таких как IPF. Желательно, чтобы такие соединения имели низкую дозу, длительную продолжительность действия, подходящую для введения дозы один раз, два раза или три раза в сутки, а также хорошую эффективность и переносимость при доставке местным путем в легкое. Соединения формулы (I), описываемые в настоящем документе, призваны решить эту задачу.

### **Краткое описание настоящего изобретения**

Согласно настоящему изобретению представлено соединение формулы (I):

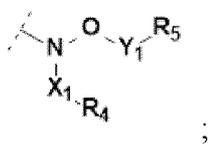


где

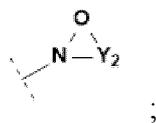
$R_1$  представляет собой H, Me, Et,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  или  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Me}$ ;

$R_2$  представляет собой H,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкил,  $\text{C}_1-\text{C}_6$  алкокси,  $\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкил,  $-\text{CH}_2-(\text{C}_3-\text{C}_8\text{циклоалкил})$ , галоген или циано;

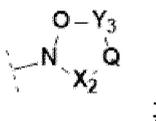
$R_3$  представляет собой (i)



или (ii)



или (iii)



Q представляет собой гетероатом, выбранный из O, N и S, и если N, необязательно может быть замещен  $\text{C}_1$ -алкилом;

Z представляет собой CO или  $\text{SO}_2$ ;

$Y_1$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_n$  и, за исключением случаев, если n равно 0, необязательно может быть замещен Me;

$X_1$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_m$  и, за исключением случаев, если m равно 0, необязательно может быть замещен Me;

n и m независимо представляют собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

$Y_2$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_s$  и необязательно может быть замещен Me;

s равно 2, 3, 4, 5 или 6;

$Y_3$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_t$  и необязательно может быть замещен Me;

$X_2$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_v$  и необязательно может быть замещен Me;

t и v независимо представляют собой 2 или 3 за исключением того, что  $t + v = 4$  или 5;

$R_4$  представляет собой H, OH,  $\text{NR}_6\text{R}_7$  или алифатический 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, за исключением того, что если  $R_4$  представляет собой OH или  $\text{NR}_6\text{R}_7$ , m равно 2, 3, 4 или 5;

$R_5$  представляет собой H, OH,  $\text{NR}_8\text{R}_9$  или алифатический 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, за исключением

того, что если  $R_5$  представляет собой OH или  $NR_8R_9$ ,  $n$  равно 2, 3, 4 или 5;

причем алифатические гетероциклические группы, которые могут быть представлены при помощи  $R_4$  и  $R_5$ , необязательно могут содержать карбонильную или сульфоновую группу и необязательно могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из  $-C_1-C_4$ алкила,  $C_1-C_4$ гидроксиалкил-,  $C_1-C_4$ алкокси( $C_1-C_4$ )алкил-,  $-C_1-C_4$ алкиленCONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, CN, OH и NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

$R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  независимо представляют собой H или  $C_1-C_4$  алкил, необязательно замещенный OH, оксо, NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> или  $-C_1-C_4$ алкокси; и

$R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  и  $R_{15}$  независимо представляют собой H или  $C_1-C_4$ алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль (далее «соединения по настоящему изобретению» или «соединения настоящего изобретения»).

### **Краткое описание графических материалов**

На **фиг. 1** показана проницаемость искусственной мембраны для соединений типичных примеров в соответствии с настоящим изобретением и нинтеданиба (см. результаты анализа проницаемости РАМРА и таблицу 8: при повторении эксперимента использовали средние значения для соединений).

На **фиг. 2** показано общее воздействие на легкое внутривенного и внутритрахеального введения соединений примеров в соответствии с настоящим изобретением или нинтеданиба у крыс (см. результаты фармакокинетических измерений на грызунах).

На **фиг. 3** показано общее воздействие на легкое внутривенного и внутритрахеального введения соединений примеров в соответствии с настоящим изобретением или нинтеданиба у крыс (см. результаты фармакокинетических измерений на грызунах).

На **фиг. 4** показано общее воздействие на легкое внутривенного и внутриназального введения соединений примеров в соответствии с настоящим изобретением или нинтеданиба у мышей (см. результаты фармакокинетических измерений на грызунах).

### **Подробное описание настоящего изобретения**

Алкильные группы могут быть с разветвленной или неразветвленной цепью.  $C_{1-8}$ алкильные группы могут, например, представлять собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил или  $C_1-$

залкил. Приводимые в качестве примера алкильные группы включают в себя метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, трет-бутил и  $\text{CH}_2\text{CHMe}_2$ . Согласно одному варианту осуществления алкил относится к алкилу с неразветвленной цепью. Алкилен описан таким же образом, что и алкил, за исключением того, что он представляет собой двухвалентную группу.

Используемый в настоящем описании алкокси означает –Оалкил и включает в себя алкокси с неразветвленной или разветвленной цепью, например, метокси, этокси, пропокси, бутокси.

Гидроксиалкил означает алкил с гидроксильным заместителем в любом положении. Примеры включают в себя гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидрокси-н-пропил и 4-гидрокси-н-бутил.

Галогены соответственно могут представлять собой Br, Cl или F, в частности Cl или F, в особенности F.

Примеры алифатических 4-8-членных гетероциклических колец, содержащих один или несколько гетероатомов, выбранных из O, S и N, включают в себя азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, диоксан, тетрагидрофуран и тиоморфолин. Соответственно, гетероциклическое кольцо включает в себя 1 или 2, в частности 1 гетероатом. Такие кольца могут содержать карбонильную или сульфоновую группу и примеры включают в себя пирролидинон или пиперидинон.

$\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил относится к алифатическому карбоциклическому кольцу, содержащему типично от 3 до 8 кольцевых членов с необязательным разветвлением и содержащему от 3 до 8 атомов углерода в общей сложности. Примеры включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метилциклогексил, циклогептил и циклооктил.

Алифатические 4-8-членные гетероциклические кольца необязательно могут быть замещены. Согласно одному варианту осуществления кольца не являются замещенными. Согласно другому варианту осуществления кольцо несет один заместитель. Заместитель может быть при атоме углерода или азота. Примеры замещенных гетероциклических колец включают в себя N-метилпиперазин, N-метилпиперидин, N-этилпиперазин, 3-(N,N-диметиламин)-пирролидин, N-( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )-пиперазин, 4-гидроксипиперидин, 4-цианопиперидин, 2,6-диметилпиперидин, N-метоксиэтилпиперазин, 3-(N,N-диметиламин)-пиперидин и 4-метоксипиперидин.

Согласно одному варианту осуществления представлена фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению.

Соединения настоящего раскрытия включают в себя такие соединения, в которых

конкретный атом является изотопом природного происхождения или не природного происхождения. Согласно одному варианту осуществления изотопом является устойчивый изотоп. Таким образом, соединения по настоящему изобретению включают в себя, например, такие соединения, которые содержат один или несколько атомов дейтерия вместо атомов водорода и т. п.

Раскрытие также относится ко всем полиморфным формам определенных в настоящем описании соединений, включающих их соли.

Раскрытие также относится ко всем сольватам определенных в настоящем описании соединений. Примеры сольватов включают в себя гидраты.

Соответственно,  $R_1$  представляет собой Me или H, в частности Me.

Соответственно,  $R_2$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ алкокси,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил, галоген или циано, более соответственно, H,  $C_1$ - $C_4$ алкил или галоген, еще более соответственно H, Me или галоген, наиболее соответственно H, Me или F, в частности H.

Согласно предпочтительному варианту осуществления Z представляет собой CO. Согласно альтернативного варианта осуществления Z представляет собой  $SO_2$ .

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления  $R_3$  характеризуется формулой (i).

Соответственно, любой из  $R_4$  представляет собой  $NR_6R_7$  или алифатический 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, за исключением того, что если  $R_4$  представляет собой  $NR_6R_7$ , m равно 2, 3, 4 или 5 и  $R_5$  представляет собой H или OH за исключением того, что если  $R_5$  представляет собой OH, n равно 2, 3, 4 или 5; или

$R_5$  представляет собой  $NR_8R_9$  или алифатический 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, за исключением того, что если  $R_5$  представляет собой  $NR_8R_9$ , n равно 2, 3, 4 или 5 и  $R_4$  представляет собой H или OH за исключением того, что если  $R_4$  представляет собой OH, m равно 2, 3, 4 или 5.

Соответственно,  $X_1$  представляет собой  $(CH_2)_m$ .

Соответственно,  $X_1$  представляет собой  $(CH_2)_0$ ,  $CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$  или  $(CH_2)_2$ , в частности  $(CH_2)_0$  или  $CH_2$ , предпочтительно  $(CH_2)_0$ .

Соответственно,  $R_4$  представляет собой H, N-метилпиперидин или диметиламин, в частности H.

Соответственно, фрагмент  $-X_1-R_4$  представляет собой H, Me,  $CH_2CH_3$ , изопропил, 1-метилпиперидин-4-ил или N,N-диметиламин, в частности H или Me, предпочтительно H.

Соответственно,  $Y_1$  представляет собой  $(CH_2)_n$ .

Соответственно,  $Y_1$  представляет собой  $(CH_2)_0$ ,  $CH_2$ ,  $(CH_2)_2$  или  $(CH_2)_3$ , в частности  $(CH_2)_2$ .

Соответственно,  $R_5$  представляет собой H, диметиламин, N-метилэтанолламин, N-метилпиперазин, N-метилпиперидин, 1,2,6-триметилпиперазин, N-этилпиперазин, 3-(N,N-диметиламин)-пирролидин, N-( $CH_2CH_2OH$ )-пиперазин, пиперидин, морфолин, 4-гидроксипиперидин, 4-цианопиперидин, 2,6-диметилпиперидин, N-метоксиэтилпиперазин, 2-метилпиперазин, N-метил-2-(N-пиперазинил)ацетамид, 4-(N,N-диметиламин)-пиперидин, 4-метоксипиперидин, S-диокситиоморфолин, N-пиперазин-3-он, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан или 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан, в частности диметиламин или N-метилпиперазин, предпочтительно диметиламин.

Соответственно,  $R_5$  не представляет собой H, если n представляет собой 0.

Соответственно, фрагмент  $-Y_1-R_5$  представляет собой Me,  $-(CH_2)_2$ -диметиламино,  $-(CH_2)_3$ -диметиламино,  $-(CH_2)_2$ -(N-метил)-этанолламино,  $-(CH_2)_2$ -пиперазин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -(4-метил)-пиперазин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -(3-метил)-пиперазин-1-ил,  $-(CH_2)_3$ -(4-метил)-пиперазин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -(1-метил)-пиперидин-4-ил, N-метилпиперидин-4-ил,  $-(CH_2)_2$ -(4-этил)-пиперазин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -3-(N,N-диметиламино)-пирролидин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -(4-( $CH_2CH_2OH$ )-пиперазин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -3,4,5-триметилпиперазин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -пиперидин-1-ил,  $-(CH_2)_3$ -пиперидин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -морфолин-4-ил,  $-(CH_2)_2$ -(4-гидроксипиперидин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -(4-цианопиперидин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -(2,6-диметилпиперидин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -(4-метоксиэтилпиперазин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -4-(N,N-диметиламино)пиперидин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -(4-метоксипиперидин-1-ил),  $-(CH_2)_3$ -(4-метоксипиперидин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -4-(N-метилацетида)-пиперазин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -(4-диокситиоморфолин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -(3-оксопиперазин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил),  $-(CH_2)_2$ -(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил),  $(CH_2)_2$ -(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил),  $(CH_2)_2$ -3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил, в частности  $-(CH_2)_2$ -диметиламин или  $-(CH_2)_2$ -(4-метилпиперазин-1-ил), более предпочтительно  $-(CH_2)_2$ -диметиламино.

Соответственно, формула (i) представляет собой фрагмент, в котором: (a)  $-X_1-R_4$  представляет собой H и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $-(CH_2)_2$ -диметиламино,  $-(CH_2)_3$ -диметиламино,  $-(CH_2)_2$ -(N-метил)-этанолламино,  $-(CH_2)_2$ -4-метилпиперазин-1-ил,  $-(CH_2)_3$ -(4-метил)-пиперазин-1-ил, N-метилпиперидин-4-ил,  $-(CH_2)_2$ -3,4,5-триметилпиперазин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -4-этилпиперазин-N-ил,  $-(CH_2)_2$ -3-(N,N-диметиламино)-пирролидин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -(4-( $CH_2CH_2OH$ )-пиперазин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -пиперидин-1-ил,  $-(CH_2)_3$ -пиперидин-1-ил,  $-(CH_2)_2$ -морфолин-4-ил,  $-(CH_2)_2$ -(4-гидроксипиперидин-1-ил),  $-(CH_2)_2$ -4-цианопиперидин-

1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(2,6-диметилпиперидин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метоксиэтилпиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-(N,N-диметиламино)-пиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метоксипиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_3$ -4-метоксипиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-диокситиоморфолин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(3-оксопиперазин-1-ил), в частности  $-X_1-R_4$  представляет собой Н и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино или  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метилпиперазин-1-ил, более предпочтительно  $-X_1-R_4$  представляет собой Н и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино; или (b)  $-X_1-R_4$  представляет собой Me и  $-Y_1-R_5$  представляет собой Me,  $-(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(N-метил)-этанолламино,  $-(\text{CH}_2)_2$ -пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метилпиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(3-метил)-пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ))-пиперазин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-(N-метилацетиламино)-пиперазин-1-ил)),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил),  $(\text{CH}_2)_2$ -(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил),  $(\text{CH}_2)_2$ -3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил, в частности  $-X_1-R_4$  представляет собой Me и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино или  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метилпиперазин-1-ил, более предпочтительно  $-X_1-R_4$  представляет собой Me и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метилпиперазин-1-ил; или (c)  $-X_1-R_4$  представляет собой 1-метилпиперидин-4-ил и  $-Y_1-R_5$  представляет собой Me; или (d)  $-X_1-R_4$  представляет собой N,N-диметиламино и  $-Y_1-R_5$  представляет собой Me; или (e)  $-X_1-R_4$  представляет собой  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_2$ -пиперазин-1-ил или (f)  $-X_1-R_4$  представляет собой изопропил и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_2$ -пиперазин-1-ил. Фрагмент формулы (i) предпочтительно представлен при помощи (a).

Согласно одному варианту осуществления  $R_3$  представляет собой формулу (ii).

Соответственно,  $Y_2$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_s$ .

Соответственно, s равно 2, 3 или 4, более соответственно, 2 или 3, в частности 2.

Соответственно, формула (ii) представляет собой 1,2-оксазетидин.

Согласно одному варианту осуществления  $R_3$  представляет собой формулу (iii).

Соответственно,  $Y_3$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_t$ .

Соответственно,  $X_2$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_v$ .

Соответственно, t равно 2 и v равно 2.

Соответственно, Q представляет собой N или O, в частности N. Если Q представляет собой N, он соответственно может быть замещен метилом.

Согласно варианту осуществления формула (iii) представляет собой 5-метил-[1,2,5]-оксадиазепан.

Соответственно,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  независимо представляют собой Н или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил, необязательно замещенный ОН, оксо,  $\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$  или  $-\text{OMe}$ .

Соответственно,  $R_6$  и  $R_7$  независимо представляют собой Me.

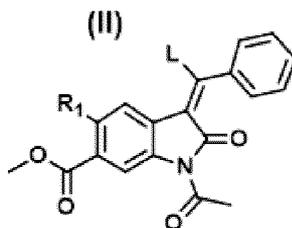
Соответственно, R<sub>8</sub> представляет собой Me и R<sub>9</sub> представляет собой Me или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, в частности Me.

Соответственно, R<sub>10</sub> представляет собой H и R<sub>11</sub> представляет собой Me.

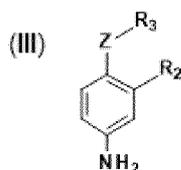
Соответственно, R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> независимо представляют собой Me.

Соответственно, R<sub>14</sub> и R<sub>15</sub> независимо выбраны из H и Me.

Соединения формулы (I) в целях удобства могут быть получены способом, включающим в себя осуществление взаимодействия соединения формулы (II), в котором L представляет собой уходящую группу, такую как –OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, например, Оэтил:

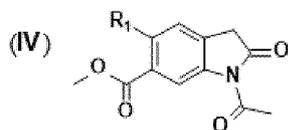


или его защищенного производного с соединением формулы (III):

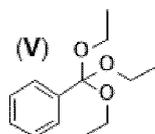


Как правило, соединения формул (II) и (III) могут взаимодействовать в присутствии растворителя, такого как DMF, и при нагревании до приблизительно 80°C в течение приблизительно 18 часов. После этой стадии проводили стадию снятия защитных групп с удалением защитной группы, ацетила. Для этого реакционная смесь может быть охлаждена до комнатной температуры и нуклеофил, такой как пиперидин, добавляли и перемешивали в течение 1-24 часов.

Соединения формулы (II), в которых L представляет собой –Оэтил, могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (IV):



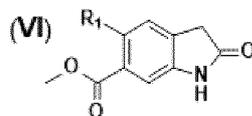
или его защищенного производного с соединением формулы (V):



Как правило, соединения формул (IV) и (V) могут взаимодействовать в присутствии уксусного ангидрида при температуре приблизительно 110°C в течение

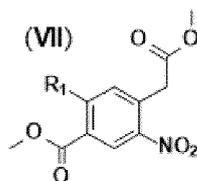
приблизительно 4 часов. Другие соединения формулы (II) могут быть получены аналогичным способом.

Соединения формулы (IV) могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (VI):



с уксусным ангидридом. Как правило, реакцию проводили при приблизительно 110°C. Альтернативно, соединения формулы (II), в которых L представляет собой –Оэтил, могут быть получены прямо из соединений формулы (VI) обработкой соединением формулы (V) в присутствии уксусного ангидрида при температуре приблизительно 110°C в течение приблизительно 4 часов.

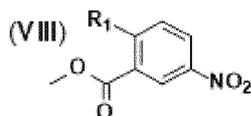
Соединения формулы (VI) могут быть получены путем восстановления группы –NO<sub>2</sub> соединения формулы (VII) до группы –NH<sub>2</sub>:



с последующей амидобразующей циклизацией, что является хорошо известной процедурой в области техники.

Условия восстановления, как правило, могут включать в себя применение H<sub>2</sub>-Pd/C при комнатной температуре, давление 5 бар в течение приблизительно 36 часов в растворителе, таком как уксусная кислота, что является хорошо известной процедурой в области техники.

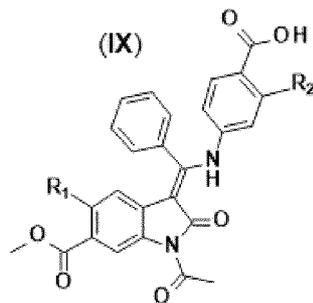
Соединения формулы (VII) могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (VIII):



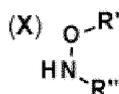
с метилхлорацетатом. Как правило, реакцию проводили в присутствии полярного органического растворителя, такого как DMF, и основания, такого как KO<sup>t</sup>Bu, в атмосфере азота от приблизительно -20 до -10°C.

Альтернативно, соединения формулы (Ia), которые являются соединениями формулы (I), в которых Z представляет собой CO и R<sub>3</sub> характеризуется формулой (i) или (iii), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы

(IX):

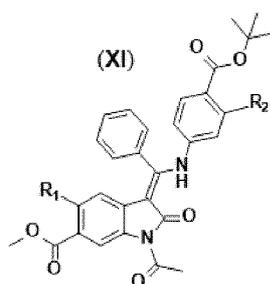


или его защищенного производного с соединением формулы (X):



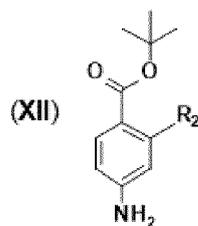
в котором R' может представлять собой Y<sub>1</sub>-R<sub>5</sub> и R'' может представлять собой X<sub>1</sub>-R<sub>4</sub>, или его защищенным производным, или R' и R'' соединены вместе с атомами N и O с получением предпочтительного гетероциклического кольца изложенных примеров. Соединения, как правило, могут реагировать в течение приблизительно 2-18 часов при комнатной температуре в присутствии связующего вещества, такого как NАTU, и основания, такого как основание Хунига (DIPEA), в полярном органическом растворителе, таком как DMF, хотя также могут быть использованы другие полярные органические растворители. За этим способом, при необходимости, может следовать снятие защитных групп.

Соединения формулы (IX) могут быть получены путем снятия защитных групп с соединения формулы (XI):



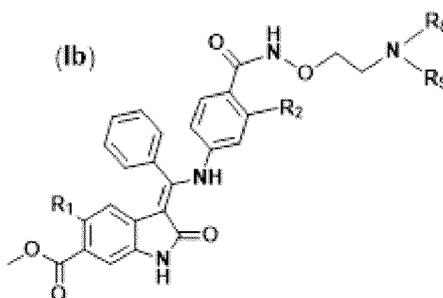
Снятие защитных групп может быть проведено с использованием стандартных реагентов области техники, таких как TFA, и соединения, как правило, перемешивали при комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов в растворителе, таком как DCM.

Соединения формулы (XI) могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (II) с соединением формулы (XII):

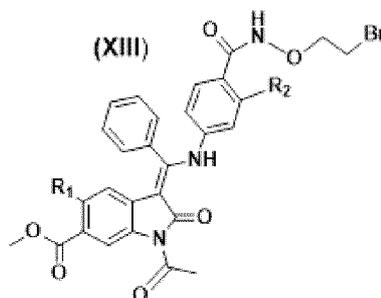


Соединения могут реагировать в присутствии DMF в течение приблизительно 18 часов при 100°C.

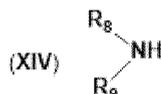
Альтернативно, соединения формулы (Ib), которые представляют собой соединения формулы (I), в которых R<sub>3</sub> характеризуется формулой (i) и X<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> представляет собой H, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> представляет собой NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, как определено ранее, или алифатический 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, как определено ранее:



могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (XIII):

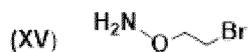


с соединением формулы (XIV):



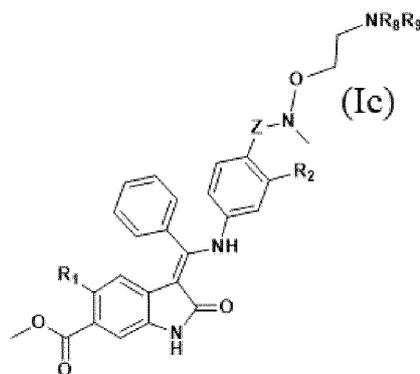
или NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> представляет собой алифатический 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, как определено ранее. Типичными реакционными условиями может быть перемешивание смеси при комнатной температуре в течение приблизительно 16 часов. За этим способом, при необходимости, может следовать снятие защитных групп.

Соединения формулы (XIII) могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (IX) с соединением формулы (XV):

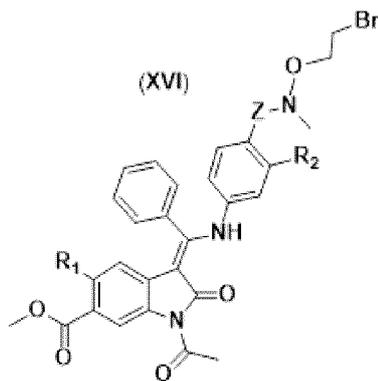


Соединения, как правило, могут реагировать в присутствии НАТУ, основания Хунига (DIPEA) и DMF, или в другом полярном органическом растворителе.

Альтернативно, соединения формулы (Ic), которые представляют собой соединения формулы (I), в которых Z представляет собой CO или SO<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> характеризуется формулой (i), X<sub>1</sub>-R<sub>4</sub> представляет собой Me и NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> представляет собой NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, как определено ранее, или алифатический 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, как определено ранее:

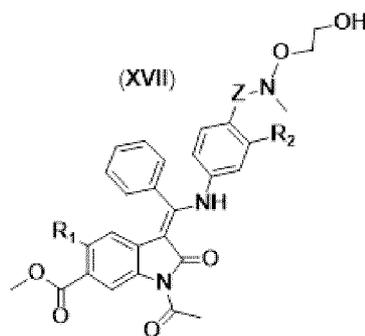


могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (XVI):



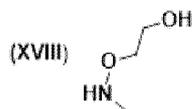
с соединением формулы (XIV). Типичными реакционными условиями может быть перемешивание смеси в растворителе, таком как DMF, при приблизительно 60°C в течение приблизительно 5 часов, необязательно в присутствии основания, такого как основание Хунига (DIPEA), с последующей стадией снятия защитных групп, например, обработкой нуклеофилом, таким как пиперидин, в растворителе, таком как DMF, при приблизительно 60°C в течение приблизительно 18 часов.

Соединения формулы (XVI) могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (XVII):



с  $\text{CBr}_4$  и  $\text{PPh}_3$  при мягких условиях, традиционная реакция, известная из области техники как реакция Аппеля. Как правило, реакционная смесь может перемешиваться в течение от 2 до 16 часов при комнатной температуре в растворителе, таком как DCM.

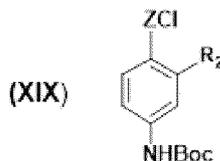
Соединения формулы (XVII), где Z представляет собой CO, могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (IX) с соединением формулы (XVIII):



Соединения, как правило, могут реагировать в присутствии  $\text{NATU}$ , основания Хунига (DIPEA) и DMF или другого полярного органического растворителя. Как правило, реакционная смесь может перемешиваться в течение приблизительно 2 часов при комнатной температуре.

Соединения формулы (XVII), где Z представляет собой  $\text{SO}_2$ , могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (II) с соединением формулы (III), в котором Z представляет собой  $\text{SO}_2$  и  $\text{R}_3$  характеризуется формулой (i), где  $\text{X}_1\text{-R}_4$  представляет собой Me и  $\text{Y}_1\text{-R}_5$  представляет собой  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ . Соединения, как правило, могут реагировать в присутствии основания Хунига (DIPEA) и DMF или другого полярного органического растворителя при температуре, такой как  $80^\circ\text{C}$ , в течение приблизительно 18 часов.

Соединения формулы (III) могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (X) с соединением формулы (XIX):

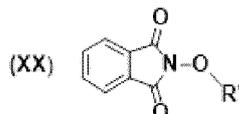


Соединения, как правило, могут реагировать в присутствии основания Хунига (DIPEA) и DMF в течение приблизительно 16 часов при комнатной температуре с последующей стадией снятия защитных групп с применением стандартных реагентов

области техники, таких как TFA.

Соединения формулы (III), где R<sub>3</sub> характеризуется формулой (ii) и (iii), могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (X), где R' и R'' соединены вместе с атомами N и O с получением предпочтительного гетероциклического кольца изложенных примеров, с соединением формулы (XIX). Эти гетероциклические кольца и их способы получения являются общеизвестными в области техники.

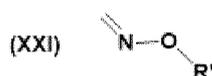
Соединения формулы (X), где R'' представляет собой H, могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения формулы (XX):



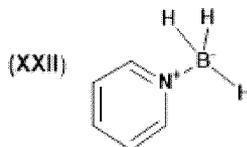
в основном с гидратом гидразина в присутствии растворителей, как правило, метанола и DCM, в течение приблизительно 18 часов при комнатной температуре.

Соединения формулы (XX) могут быть получены путем осуществления взаимодействия соединения HOR' с соединением 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона. Соединения, как правило, могут реагировать в присутствии трифенилфосфина, азодикарбоксилата, такого как DIAD, и полярного растворителя, такого как THF. Как правило, реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение приблизительно 16 часов.

Соединения формулы (X), где R'' представляет собой Me, могут быть получены восстановлением соединения формулы (XXI):

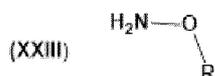


с применением стандартных способов области техники, например, с применением восстановителя, такого как соединение формулы (XXII):



Реакция, как правило, может проходить в присутствии полярного растворителя, такого как THF, кислоты, такой как хлористоводородная кислота, и апротонного растворителя, такого как диоксан.

Соединения формулы (XXI) могут быть получены конденсацией соединения формулы (XXIII):



с, например, формальдегидом. Конденсация, как правило, может проходить с применением параформальдегида в качестве источника формальдегида в присутствии растворителя, такого как этанол, и нагревали с обратным холодильником в течение приблизительно 18 часов.

Новые промежуточные соединения, включая соединения формулы (II), (VII), (IX), (XI) (XIII), (XVI) и (XVII), где R<sub>1</sub> представляет собой Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H или C≡C-Me, и формулы (VI), где R<sub>1</sub> представляет собой Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H или C≡C-Me, и их соли заявлены как аспект настоящего изобретения.

Соединения формул (V), (VIII), (X), (XII), (XIV), (XV), (XVIII), (XIX), (XXII) и (XXIII) могут быть получены известными способами или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении.

Соединения формулы (I) могут быть получены или использованы в форме фармацевтически приемлемой соли, включая терапевтически активные нетоксичные кислотнo-аддитивные соли, которые соединения формулы (I) способны образовывать. Такие фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли в целях удобства могут быть получены обработкой формы свободного основания соответствующими кислотами в подходящем растворителе или смеси растворителей. Соответствующие кислоты включают в себя, например, этансульфоновую, малеиновую, малоновую, L-виннокаменную, фумаровую, лимонную, янтарную, уксусную, трифенилуксусную, хлористоводородную, серную, фосфорную, 1-гидрокси-2-нафтойную, бромистоводородную, метансульфоновую, виннокаменную, пальмитиновую, изэтиновую, памовую, муравьиновую, коричную, бензойную, аскорбиновую, галактаровую, молочную, яблочную, щавелевую, пара-толуолсульфоновую, бензолсульфоновую, пропионовую, фуранкарбонную, фосфорную и глутаровую. В свою очередь указанные солевые формы могут быть превращены обработкой соответствующим основанием в форму свободного основания.

Настоящее изобретение относится к соединению настоящего изобретения для применения в качестве фармацевтического препарата.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению необязательно в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

Разбавители и носители могут включать в себя такие, которые подходят для парентерального, перорального, местного, включая ингаляцию через рот в легкие или ингаляцию через нос, слизистого и ректального введения, и могут отличаться в зависимости от пути введения.

Согласно одному варианту осуществления композиции могут быть получены, например, для парентерального введения, например, подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутридермального, внутрисуставного или перисуставного введения, в частности в форме жидких растворов или суспензий; для перорального введения, в частности в форме таблеток, капсул, порошка, гранул, твердых дисперсий или в форме жидких растворов или суспензий, включая наносуспензии; для ингаляции в легкие или нос, например, легочное или внутриносовое введение, в частности в форме сухих порошков, растворов, суспензий, включая наносуспензии для распыления, назальные спреи или капли, содержащие растворы или суспензии, или суспензии или растворы в виде герметизированных или не герметизированных аэрозолей; для местного или трансдермального введения, например, в виде кремов, спреев, пен, гелей, мазей, жидкостей, пластырей; для введения через слизистую, например, в щечную, подъязычную или влагалищную слизистую оболочку, и для ректального введения, например, в форме пены или суппозитория.

Композиции в целях удобства могут быть введены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в фармацевтической области, например, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985). Композиции также в целях удобства могут быть введены в сложной стандартной лекарственной форме.

Составы для парентерального введения могут содержать в качестве наполнителей стерилизованную воду или солевой раствор, буферы, регулирующие тонус средства, консерванты, антиоксиданты, регулирующие вязкость средства, алкиленгликоли, такие как пропиленгликоль, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения, гидрированные нафталины и т. п.

Композиции, подходящие для перорального введения, могут включать в себя один или несколько физиологически совместимых носителей и/или наполнителей и могут быть в твердой или жидкой форме. Таблетки и капсулы могут быть получены со связующими средствами, такими как, сироп, аравийская камедь, желатин, сорбит, трагакантовая камедь, целлюлоза или поливинилпирролидон; наполнителями, такими как лактоза, сахароза, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; смазывающими веществами, такими как стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль или диоксид кремния; и поверхностно-активными веществами, такими как лаурилсульфат натрия. Жидкие композиции могут содержать традиционные добавки, такие как суспендирующие средства, например, сорбитный сироп, метилцеллюлоза, сахарный сироп, желатин, карбоксиметилцеллюлоза или пищевые жиры; эмульгаторы и поверхностно-активные

вещества, такие как лецитин или аравийская камедь; растительные масла, такие как миндальное масло, кокосовое масло, рыбий жир или арахисовое масло; консерванты, такие как бутилированный гидроксианизол (ВНА) и бутилированный гидрокситолуол (ВНТ). Жидкие композиции могут быть инкапсулированы, например, в желатине с получением стандартной лекарственной формы.

Твердые пероральные лекарственные формы включают в себя таблетки, твердые капсулы из двух частей и мягкие капсулы из гибкого желатина (SEG). Такие твердые капсулы из двух частей могут быть получены, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC).

Состав в сухой оболочке, как правило, содержит желатин по меньшей мере в концентрации 40%-60%, пластификатор в приблизительной концентрации 20%-30% (такой как глицерин, сорбит или пропиленгликоль) и воду в приблизительной концентрации 30%-40%. Также могут присутствовать другие вещества, такие как консерванты, красители, замутнители и ароматизаторы. Жидкий наполнитель включает в себя твердое лекарственное вещество, которое было растворено, солюбилизировано или диспергировано (с суспендирующими средствами, такими как пчелиный воск, гидрированное касторовое масло или полиэтиленгликоль 4000), или жидкое лекарственное вещество в средах или комбинациях сред, таких как минеральное масло, растительные масла, триглицериды, гликоли, полиолы и поверхностно-активные вещества.

Составами для назального введения могут быть порошки, и они могут содержать наполнители, например, лактозу или декстран, или могут быть водные или масляные растворы для применения в форме назальных капель или дозируемого спрея. Составы для назального введения также могут быть в форме водных суспензий или герметичных неводных растворов или суспензий. Для трансбуккального введения типичные наполнители включают в себя сахара, стеарат кальция, стеарат магния, прежелатинизированный крахмал и т. п.

Соответственно, соединение формулы (I) вводили местно в легкое. Таким образом, согласно одному варианту осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему раскрытию, необязательно в комбинации с одним или несколькими местно приемлемыми разбавителями или носителями.

Местное введение в легкое может быть достигнуто путем применения не находящегося под давлением состава, такого как водные раствор или суспензия. Такие составы могут быть введены посредством небулайзера, который, например, может быть ручным и портативным или может служить для домашнего или больничного применения

(т.е. непортативный). Состав может содержать вспомогательные средства, такие как вода, буферы, средства регулирования тоничности, средства регулирования pH, поверхностно-активные средства, консерванты, суспендирующие средства, объемообразующие средства и соразтворители. Суспензионные жидкие и аэрозольные составы (либо находящиеся под давлением, либо не находящиеся под давлением), как правило, будут содержать соединение в соответствии с настоящим изобретением в мелкоизмельченной форме, подходящей для отложения в легком, например, с  $D_{50}$  0,5-10 мкм, например, приблизительно 1-5 мкм. Порошки в мелкоизмельченной форме могут быть получены с помощью процесса микронизации или помола, с помощью сушки распылением, с помощью замораживания распылением или с помощью влажного помола с последующей сушкой распылением. Микронизация может быть выполнена с использованием струйной мельницы, такой как изготавливаемые компанией Hosokawa Alpine. Полученное в результате распределение размеров частиц может быть измерено с использованием лазерной дифракции (например, с прибором Malvern Mastersizer 2000S или Mastersizer 3000). Распределения размеров частиц могут быть представлены с использованием значений  $D_{10}$ ,  $D_{50}$  и  $D_{90}$ . Медианное значение  $D_{50}$  распределений размеров частиц определяют как размер частиц, при котором распределение делится пополам. Измерение, полученное с помощью лазерной дифракции, более точно описывают как объемное распределение, и, следовательно, значение  $D_{50}$ , полученное с использованием этой процедуры, правильнее называть значением  $Dv_{50}$  (медианой для объемного распределения). Используемые в настоящем документе значения  $Dv$  относятся к распределениям размеров частиц, измеряемым с использованием лазерной дифракции. Подобным образом, значения  $D_{10}$  и  $D_{90}$ , используемые в контексте лазерной дифракции, считаются значениями  $Dv_{10}$  и  $Dv_{90}$  и относятся к размеру частиц, при котором 10% распределения лежат ниже значения  $D_{10}$ , а 90% распределения лежат ниже значения  $D_{90}$ , соответственно. Согласно другому варианту осуществления комбинированные частицы соединения в соответствии с настоящим раскрытием и вспомогательные средства для применения в распылении суспензионного состава могут быть составлены с помощью совместного помола и/или совместной сушки распылением соединения и вспомогательных средств вместе, при этом комбинированные частицы, содержащие и активное и вспомогательные средства, имеют  $D_{50}$  1-10 мкм. Водные суспензионные составы для доставки в легкое также могут содержать наносуспензии или суспензии комбинированных частиц, содержащих наночастицы.

Местное введение в легкое также может быть достигнуто путем применения находящегося под давлением аэрозольного состава. Аэрозольные составы, как правило,

содержат активный ингредиент, суспендированный или растворенный в подходящем аэрозольном газе-вытеснителе, таком как хлорфторуглерод (CFC) или гидрофторуглерод (HFC). Подходящие CFC газы-вытеснители включают в себя трихлормонофторметан (газ-вытеснитель 11), дихлортетрафторметан (газ-вытеснитель 114) и дихлордифторметан (газ-вытеснитель 12). Подходящие HFC газы-вытеснители включают в себя тетрафторэтан (HFC-134a) и гептафторапропан (HFC-227). Газ-вытеснитель, как правило, составляет 40 мас. % - 99,5 мас. %, например, 40 мас. % - 90 мас. % всей ингаляционной композиции. Состав может содержать вспомогательные средства, в том числе соразтворители (например, этанол) и поверхностно-активные средства или стабилизаторы (например, лецитин, сорбит триолеат и т.п.). Другие возможные вспомогательные средства включают в себя полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, глицерин и т.п. Аэрозольные составы упаковывают в емкости и подходящую дозу доставляют посредством дозирующего клапана (например, поставляемые компаниями Bepac, Aptar или 3M или, в качестве альтернативы, компанией Coster или Vari). Находящиеся под давлением суспензионные составы для доставки в легкое также могут содержать наносуспензии или суспензии комбинированных частиц, включающих в себя наночастицы.

Местное введение в легкое также может быть достигнуто путем применения состава сухого порошка. Состав сухого порошка будет содержать соединение в соответствии с настоящим раскрытием в мелкоизмельченной форме, как правило, с  $D_{50}$  0,5-10 мкм, например, приблизительно 1-5 мкм. Порошки в мелкоизмельченной форме могут быть получены с помощью процесса микронизации или помола, с помощью сушки распылением, с помощью замораживания распылением или с помощью влажного помола с последующей сушкой распылением. Микронизация может быть выполнена с использованием струйной мельницы, такой как изготавливаемые компанией Hosokawa Alpine. Полученное в результате распределение размеров частиц может быть измерено с использованием лазерной дифракции (например, с прибором Malvern Mastersizer 2000S или Mastersizer 3000). Состав, как правило, будет содержать один или несколько приемлемых для местного введения разбавителей, таких как лактоза, глюкоза, трегалоза или маннит (предпочтительно лактоза), обычно со сравнительно большим размером частиц, например,  $D_{50}$  15-250 мкм. Согласно другому варианту осуществления комбинированные частицы соединения в соответствии с настоящим раскрытием и вспомогательные средства также могут быть составлены путем совместного помола и/или совместной сушки распылением соединения и вспомогательных средств вместе, при этом комбинированные частицы, содержащие как активные, так и вспомогательные средства, имеют  $D_{50}$  1-10 мкм. Используемый в настоящем документе термин «лактоза» относится к

содержащему лактозу компоненту, в том числе к  $\alpha$ -лактозы моногидрату,  $\beta$ -лактозы моногидрату, безводной  $\alpha$ -лактозе, безводной  $\beta$ -лактозе и аморфной лактозе. Лактозные компоненты могут быть обработаны путем микронизации, просеивания, помола, сжатия, агломерирования или сушки распылением. Также предусматриваются коммерчески доступные формы лактозы в разных формах, например, продукты Lactohale<sup>®</sup> (DFE Pharma), InhaLac<sup>®</sup> (Meggler), Pharmatose<sup>®</sup> (DFE Pharma) и Respitose<sup>®</sup> (DFE Pharma). Согласно одному варианту осуществления лактозный компонент выбран из группы, состоящей из  $\alpha$ -лактозы моногидрата, безводной  $\alpha$ -лактозы и аморфной лактозы. Предпочтительно лактозой является  $\alpha$ -лактозы моногидрат.

Составы сухого порошка также могут содержать другие вспомогательные средства, такие как лейцин, стеарат натрия, стеарат калия или стеарат магния. Частицы сухого порошка могут быть комбинированными частицами и могут состоять из наночастиц в комбинированной матрице.

Состав сухого порошка, как правило, доставляют с использованием ингаляторного устройства сухого порошка (DPI). Оно может представлять собой либо устройство с однократной дозой, в котором состав присутствует в отдельных единицах или в виде капсул или блистеров, либо устройство с несколькими дозами, в котором содержатся более чем одна доза состава, или резервуар с нерасфасованным продуктом, или несколько контейнеров (например, несколько блистеров или пакетов). Типичные ингаляторы сухого порошка включают в себя SPINHALER, DISKHALER, TURBOHALER, DISKUS, ELLIPTA, CLICKHALER, ECLIPSE, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, MONODOSE, BREEZHALER/NEOHALER, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TWISTER, TURBOSPIN, ELPENHALER, TURBUHALER, MIATHALER, NEXTHaler, TWISTHALER, NOVOLIZER, GENUAIR, SKYEHALER, ингалятор сухого порошка ORIEL, MICRODOSE, ACCUHALER, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR и PROHALER.

Предполагают, что соединения в соответствии с настоящим изобретением являются применимыми в лечении фиброзных заболеваний, таких как легочный фиброз и заболевания легких с фиброзным компонентом, например, выбранные из IPF, гигантоклеточной интерстициальной пневмонии, саркоидоза, кистозного фиброза, респираторного дистресс-синдрома, индуцированного лекарственным средством легочного фиброза, гранулематоза, силикоза, асбестоза, системной склеродермии, вызванного вирусом цирроза печени, выбранного из вызванного вирусом гепатита С цирроза печени, или заболеваний кожи с фиброзным компонентом, например, выбранных

из склеродермии, саркоидоза и системной красной волчанки, и особенно IPF. В более широком смысле предполагают, что соединения в соответствии с настоящим изобретением являются применимыми в лечении интерстициальных легочных заболеваний. Кроме того, предполагают, что соединения в соответствии с настоящим изобретением применимы в лечении заболеваний, характеризующихся гиперпролиферацией клеток, например, злокачественная опухоль, и при этом соединения доставляют путем ингаляции, в частности, при злокачественной опухоли легкого. Более того, соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут быть применимы в лечении респираторных нарушений, в том числе COPD (включая хронический бронхит и эмфизему), астмы, астмы у детей, аллергического ринита, ринита, синусита, особенно астмы, хронического бронхита и COPD.

Также предполагают, что соединения в соответствии с настоящим изобретением являются применимыми в лечении других фиброзных заболеваний, таких как легочный фиброз, ассоциированный с ревматоидным артритом, респираторным дистресс-синдромом, в том числе острым респираторным дистресс-синдромом, острым повреждением легкого, вызванным облучением легочным фиброзом или пневмонитом, хроническим пневмонитом гиперчувствительности, системным склерозом, синдромом Шегрена, интерстициальными легочными заболеваниями, легочной артериальной гипертензией (РАН), в том числе сосудистым компонентом РАН, или с заболеваниями кожи с фиброзным компонентом, например, выбранными из гипертрофированного рубцевания и келоидов, или с глазными заболеваниями, компонентом которых является фиброз, включающими в себя глаукому, возрастную дегенерацию желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, заболевание сухости глаз и диабетическую ретинопатию, или с фиброзом в кишечнике, например, ассоциированным с воспалительным заболеванием кишечника.

Кроме того, предполагают, что соединения в соответствии с настоящим изобретением являются применимыми в предупреждении заболеваний, характеризующихся гиперпролиферацией клеток, например, злокачественная опухоль, например, при которых соединения доставляют путем ингаляции, в частности, злокачественная опухоль легкого.

Настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с настоящим изобретением для применения в лечении одного или нескольких из упомянутых выше заболеваний. Настоящее изобретение также относится к применению соединения в соответствии с настоящим изобретением в изготовлении медикамента для лечения одного или нескольких из упомянутых выше заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения одного из упомянутых выше заболеваний, который предусматривает введение субъекту (особенно субъекту-человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением.

Термин «лечение» означает профилактику, а также терапевтическое лечение.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены один раз, два раза или три раза в сутки, особенно один раз или два раза в сутки. Подходящая величина дозировки может быть определена с учетом тяжести заболевания и размера субъекта. Типичные величины дозировки находятся в диапазоне от 0,01 мг до 100 мг, например, от 0,1 мг до 10 мг, например, от 0,25 мг до 5 мг, на человеческую дозу, подлежащую доставке один раз, два раза или три раза в сутки, особенно один раз или два раза в сутки.

Соединение в соответствии с настоящим раскрытием также может быть введено в комбинации с одним или несколькими другими активными ингредиентами, например, активными ингредиентами, подходящими для лечения упомянутых выше состояний. Например, возможные активные ингредиенты включают в себя нинтеданиб или пирфенидон (они известны для лечения IPF). Другие активные ингредиенты, подлежащие использованию в комбинации, включают в себя вещества с секретолитической, бронхолитической и/или противовоспалительной активностью, такие как антихолинергические средства, бета-2 миметики, стероиды, ингибиторы PDE-IV, ингибиторы p38 MAP киназы, ингибиторы MK2, ингибиторы галектина, антагонисты NK<sub>1</sub>, антагонисты LTD<sub>4</sub>, ингибиторы EGFR, ингибиторы VEGF, ингибиторы PDGF, ингибиторы FGF, ингибиторы TGFбета, антагонисты LPA1, ингибиторы LOXL2, ингибиторы CTGF, пентоксифиллин, N-ацетилцистеин, средства против IL13, средства против IL4, ингибиторы интегринa  $\text{Alpha}\nu\beta6$ , ингибиторы IGF, ингибиторы PI3K, ингибиторы mTOR, ингибиторы JNK, пентаксин-2 и антагонисты эндотелина.

Другие активные ингредиенты, подлежащие использованию в комбинации, включают в себя вещества с противofiброзной активностью, такие как ингибиторы PDE-III, комбинированные средства против IL4/13, комбинированные ингибиторы PI3k/mTOR, ингибиторы аутоксина, антагонисты P2X3, антагонисты CTGF, антагонисты 5-LO, антагонисты лейкотриена и ингибиторы ROCK.

Согласно одному варианту осуществления комбинацию активных ингредиентов составляют совместно.

Согласно одному варианту осуществления комбинацию активных ингредиентов совместно вводят последовательно или одновременно.

Согласно одному варианту осуществления соединения в соответствии с настоящим изобретением доставляют путем ингаляции, а другие возможные активные ингредиенты доставляют перорально или парентерально.

Один вариант осуществления относится к комбинированному продукту, содержащему:

(А) соединение в соответствии с настоящим изобретением и

(В) дополнительный активный ингредиент (упомянутый выше),

при этом каждый из компонентов (А) и (В) составляют в смеси с фармацевтически приемлемым разбавителем(ями) или носителем(ями). Комбинация необязательно может содержать дополнительные соответствующие вспомогательные средства.

Один вариант осуществления относится к соединению в соответствии с настоящим изобретением для применения в качестве медицинского препарата, подлежащего введению в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами (упомянутыми выше).

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, как предполагают, обладают одним или несколькими из следующих полезных свойств:

- хорошая ингибиторная активность в отношении киназ, выбранных из VEGFR (например, VEGFR1 и VEGFR2), FGFR и PDGFR;

- хорошая противомышечная активность, например, как определено на *in vivo* моделях (например, на модели вызванного блеомицином фиброза) при доставке местным путем в легкое;

- подходящие физические и химические свойства, а также низкая доза для медицинского продукта, в частности, предназначенного для доставки местным путем в легкое;

- хорошее время нахождения в легком или продолжительность действия при введении местным путем в легкое;

- низкая проницаемость при анализе проницаемости РАМРА;

- хорошая продолжительность действия, например, как измерено с помощью ингибирования индуцированного PDGF-BB фосфорилирования BDGFR $\beta$  в фибробластных клетках легкого человеческого плода;

- хорошая безопасность и переносимость при введении местным путем в легкое;

- низкая пероральная биодоступность.

### **Экспериментальный раздел**

Используемые в настоящем изобретении аббревиатуры определены ниже (таблица

1). Предусмотрено, что любые неопределенные аббревиатуры обладают своим общепринятым значением.

**Таблица 1: Аббревиатуры**

AcOH	ледяная уксусная кислота		
водн.	водный		
BAL	бронхоальвеолярное орошение		
br	широкий		
BEH	этиленовый мостиковый гибрид		
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил		
CSH	гибрид с заряженной поверхностью		
конц.	концентрированный		
d	дублет		
$\delta$	химический сдвиг		
DCM	дихлорметан		
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат		
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид		
DMSO	диметилсульфоксид		
(ES <sup>+</sup> )	ионизация электрораспылением, режим определения положительных ионов		
(ES <sup>-</sup> )	ионизация электрораспылением, режим определения отрицательных ионов		
Et	этил		
EtOAc	этилацетат		
EtOH	этанол		
ч	час(ы)		
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат		
основание			
Хунига	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин		
M	молярный		
m	мультиплет		
(M+H) <sup>+</sup>	протонированный молекулярный ион		
(M-H) <sup>-</sup>	депротонированный молекулярный ион		
Me	метил		

MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мин	минута(ы)
m/z	отношение массы к заряду
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс (спектроскопия)
p	пентуплет
Ph	фенил
Pu	пиридин
q	квартет
к. т.	комнатная температура
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
s	синглет
нас.	насыщенный
SAX	анионнообменная (смола) с твердой основой
SCX	катионнообменная (смола) с твердой основой
t	триплет
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -бутил
THF	тетрагидрофуран
TFA	трифторуксусная кислота
UV	УФ излучение
масс.	масса

### **Химические примеры**

#### **Общие способы**

Все исходные вещества и растворители получали или из коммерческих источников, или получали согласно ссылкам из литературы. Если не отмечено иное, все реакционные смеси перемешивали. Органические растворы обычным способом сушили над безводным сульфатом магния. Гидрирование выполняли на проточном реакторе Thales H-cube при установленных условиях или под давлением в газовом автоклаве (сосуд высокого давления).

Колоночную хроматографию выполняли на картриджах с расфасованным диоксидом кремния (230-400 меш, 40-63 мкм) с применением указанного количества. SCX закупали у Supelco и обрабатывали 1 М хлористоводородной кислотой перед

применением. Если не отмечено иное, очищаемую реакционную смесь сначала разбавляли MeOH и делали кислотной при помощи нескольких капель AcOH. Этот раствор загружали сразу в SCX и промывали MeOH. Требуемое вещество затем элюировали промыванием 1% NH<sub>3</sub> в MeOH.

*Препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой*

Проводили с применением UV определения при 215 и 254 нм или с Waters X-Select Prep-C18, 5 мкм, 19 × 50 мм колонкой с элюированием градиентом H<sub>2</sub>O-MeCN с содержанием 0,1% объем/объем муравьиной кислоты в течение 10 мин (способ **A**), или с Waters X-Bridge Prep-C18, 5 мкм, 19 × 50 мм с элюированием градиентом H<sub>2</sub>O-MeCN с содержанием 0,1% бикарбоната аммония в течение 10 мин (способ **B**).

**Аналитические способы**

*Высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой*

**Способ 1:** Waters XSelect CSH C18 2,5 мкм (4,6 x 30 мм) при 40°C; скорость потока 2,5-4,5 мл мин<sup>-1</sup> элюирование с градиентом H<sub>2</sub>O-MeCN с содержанием 0,1% объем/объем муравьиной кислоты в течение 4 мин с применением UV определения при 254 и 215 нм. Информация о градиенте: 0-3,00 мин, с уклоном от 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN до 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN; 3,00-3,01 мин, поддержание при 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN, скорость потока увеличивалась до 4,5 мл мин<sup>-1</sup>; 3,01-3,50 мин, поддержание при 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN; 3,50-3,60 мин, с возвратом до 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN, скорость потока уменьшалась до 3,50 мл мин<sup>-1</sup>; 3,60-3,90 мин, поддержание при 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN; 3,90-4,00 мин, поддержание при 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN, скорость потока уменьшалась до 2,5 мл мин<sup>-1</sup>.

**Способ 2:** Waters XBridge BEH C18, 2,5 мкм (4,6 x 30 мм) при 40°C; скорость потока 2,5-4,5 мл мин<sup>-1</sup>, элюирование с градиентом H<sub>2</sub>O-MeCN с содержанием 10 мМ бикарбоната аммония в течение 4 мин с применением UV определения при 254 нм. Информация о градиенте: 0-3,00 мин, с уклоном от 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN до 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN; 3,00-3,01 мин, поддержание при 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN, скорость потока увеличивалась до 4,5 мл мин<sup>-1</sup>; 3,01- 3,50 мин, поддержание при 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN; 3,50-3,60 мин, с возвратом до 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN, скорость потока уменьшалась до 3,50 мл мин<sup>-1</sup>; 3,60-3,90 мин, поддержание при 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN; 3,90-4,00 мин,

поддерживание при 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN, скорость потока уменьшалась до 2,5 мл мин<sup>-1</sup>.

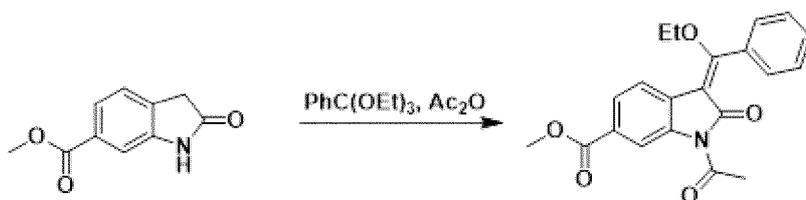
### Спектроскопия <sup>1</sup>H ЯМР

Спектры <sup>1</sup>H ЯМР получали на спектрометре Bruker Avance III при 400 МГц с применением остаточного недеитерированного растворителя в качестве эталона и, если не отмечено иное, проводили в DMSO-d<sub>6</sub>.

Все химические названия были образованы с применением CambridgeSoft ENotebook 12.0.

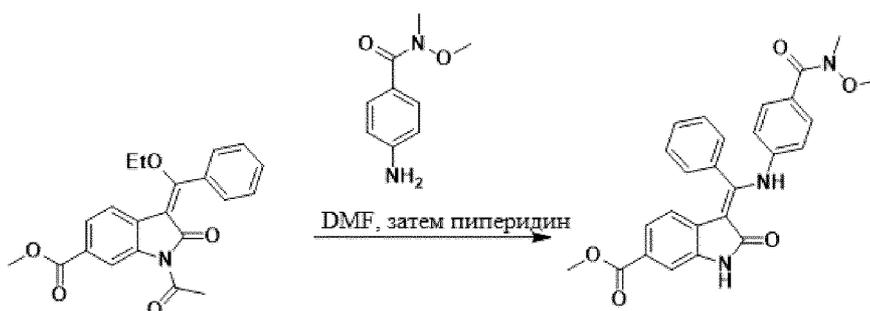
### Пример 1: (Z)-Метил-3-(((4-(метокси(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

#### Промежуточное соединение А: (E)-Метил-1-ацетил-3-(этоксифенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (1,00 г, 5,23 ммоль) в уксусном ангидриде (10,9 мл, 115 ммоль) добавляли (триэтоксиметил)бензол (3,55 мл, 15,7 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и полученный осадок собирали фильтрацией. Осадок промывали гексаном (100 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного соединения (E)-метил-1-ацетил-3-(этоксифенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде бежевого твердого вещества (1,66 г, 82%); R<sup>t</sup> 2,61 мин (способ 1); m/z 366 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

#### (Z)-Метил-3-(((4-(метокси(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

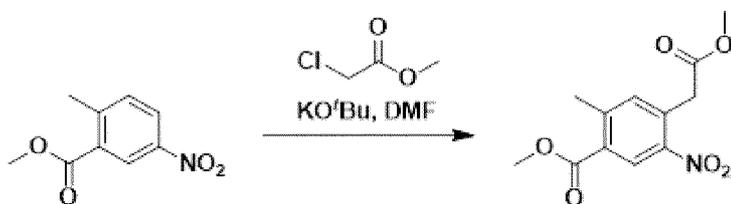


Смесь 4-амино-N-метокси-N-метилбензамида (32,6 мг, 0,181 ммоль) и (E)-метил-1-

ацетил-3-(этокси(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение А) (60 мг, 0,16 ммоль) в DMF (1 мл) нагревали до 80°C в течение 18 ч, затем оставляли охлаждаться до к. т. Добавляли пиперидин (45,0 мкл, 0,455 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь разделяли между DCM (25 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (25 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором (25 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (способ А, 30-50% MeCN в воде) с получением указанного соединения (Z)-метил-3-(((4-(метокси(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (21 мг, 28%); R<sup>t</sup> 2,14 мин (способ 1); m/z 458 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 3.19 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.36-7.45 (3H, перекрывающийся m), 7.53 (2H, m), 7.56-7.68 (3H, перекрывающийся m), 11.01 (1H, s), 12.29 (1H, s).

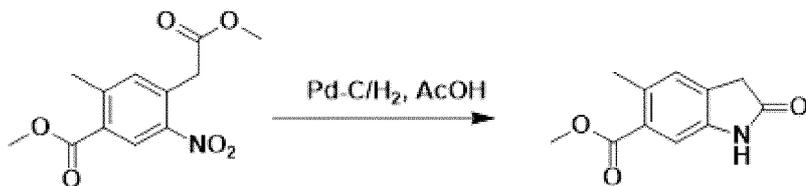
**Пример 2: (Z)-Метил-5-метил-3-(((4-(N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)сульфамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, формиат**

**Промежуточное соединение В: Метил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-метил-5-нитробензоат**

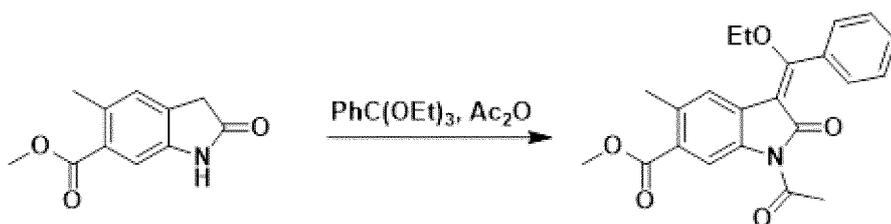


К перемешиваемому раствору *трет*-бутилата калия (35,9 г, 320 ммоль) в DMF (350 мл) в атмосфере азота при -20°C по каплям добавляли раствор метил-2-метил-5-нитробензоата (25,0 г, 128 ммоль) и метил 2-хлорацетата (16,9 мл, 192 ммоль) в DMF (300 мл) в течение 40 минут. Реакционную смесь нагревали до -10°C в течение 2 ч, а затем выливали во взвесь льда и HCl (900 г льда, 500 мл, 35 масс.% HCl). Смесь экстрагировали при помощи DCM (2 × 600 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 × 400 мл), а затем выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 330 г, 0-10% EtOAc в DCM, градиентное элюирование) с получением указанного соединения метил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-метил-5-нитробензоата в виде оранжевого сиропа (31,0 г, 89%); R<sup>t</sup> 2,06 мин (способ 1); m/z 266 (M-H)<sup>-</sup> (ES<sup>-</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.61 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.12 (2H, s), 7.59 (1H, s), 8.51 (1H,

s).

**Промежуточное соединение C: Метил-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**

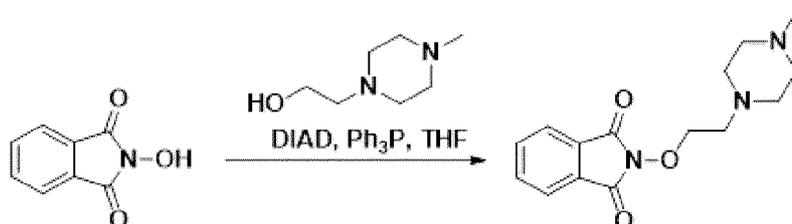
К раствору метил-4-(2-метокси-2-оксоэтил)-2-метил-5-нитробензоата (промежуточное соединение В) (23,0 г, 86,0 ммоль) в уксусной кислоте (301 мл, 5,25 моль) добавляли палладиевый катализатор на углеродном носителе [5 масс.%, 58% воды, тип 87L] (3,30 г, 1,55 ммоль). Смесь гидрировали при к. т. в атмосфере  $H_2$  (5 бар) в течение 36 ч, а затем фильтровали через слой целита. Фильтрационный кек промывали EtOAc (500 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток растворяли в горячем MeOH с нагреванием с обратным холодильником (200 мл) и смесь охлаждали до к. т. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали MeOH (200 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного соединения метил-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде коричневого порошка (7,00 г, 39%);  $R^t$  1,48 мин (способ 1);  $m/z$  206  $(M+H)^+$  ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 3.32 (2H, s), 3.81 (3H, s), 7.17 (1H, s), 7.22 (1H, s), 10.43 (1H, s).

**Промежуточное соединение D: (E)-Метил-1-ацетил-3-(этоксифенилметил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**

К перемешиваемому раствору метил-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение С) (5,00 г, 24,4 ммоль) в уксусном ангидриде (50,6 мл, 536 ммоль) добавляли (триэтоксиметил)бензол (22,1 мл, 97,0 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Затем перемешивание продолжали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток перетирали в порошок с MeOH (50 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали MeOH (50 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного соединения (E)-метил-1-ацетил-3-(этоксифенилметил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого порошка (4,50 г, 48%);  $R^t$  2,70 мин (способ 1);  $m/z$  380  $(M+H)^+$  ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.35 (3H, t), 2.42

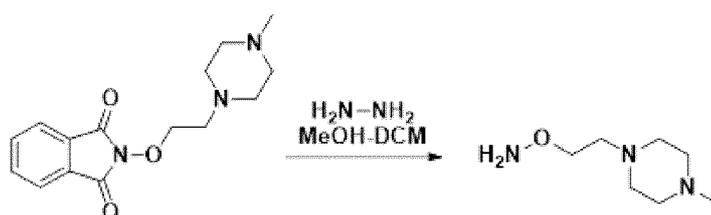
(3H, s), 2.58 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.01 (2H, q), 7.45-7.62 (5H, перекрывающийся m), 7.90 (1H, s), 8.64 (1H, s).

**Промежуточное соединение E: 2-(2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этокси)изоиндолин-1,3-дион**



К раствору 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (2,04 г, 12,5 ммоль) и трифенилфосфина (3,27 г, 12,5 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанол (1,50 мл, 10,4 ммоль). Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин перед добавлением по каплям DIAD (2,43 мл, 12,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин при 0°C перед нагреванием до к. т. и перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в EtOAc (75 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 мл), а затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до приблизительно 30 мл. Органический слой охлаждали до 0°C и добавляли холодный 1 М водный раствор HCl (30 мл). После завершения добавления смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 20 мин. Слои разделяли и водный слой промывали Et<sub>2</sub>O (2 × 30 мл). После охлаждения до 0°C водный слой подщелачивали медленным добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> перед экстрагированием CHCl<sub>3</sub> (3 × 50 мл). Органические экстракты объединяли, а затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения 2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)изоиндолин-1,3-диона в виде бежевого твердого вещества (1,96 г, 63%); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 1.84-2.47 (8H, перекрывающийся m), 1.98 (3H, s), 2.65 (2H, t), 4.24 (2H, t), 7.85-7.87 (4H, перекрывающийся m).

**Промежуточное соединение F: O-(2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил)гидроксиламин**



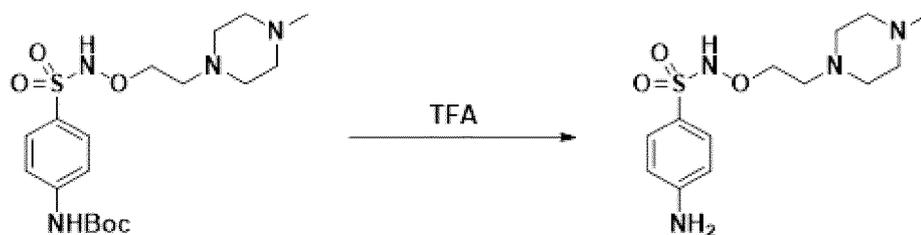
К раствору 2-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)изоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение E) (1,88 г, 6,50 ммоль) в MeOH/DCM (2:1, 15 мл) добавляли 25% водный раствор гидразина (2,45 мл, 19,5 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, затем разбавляли Et<sub>2</sub>O (100 мл). Осадок удаляли фильтрацией и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в DCM (30 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного соединения *O*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)гидроксиламина в виде бледно-желтого масла (0,902 г, 83%); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.13 (3H, s), 2.18-2.47 (8H, перекрывающийся m), 2.43 (2H, t), 3.60 (2H, t), 5.96 (2H, s).

**Промежуточное соединение G: *трет*-Бутил(4-(*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)сульфамоил)фенил)карбамат**



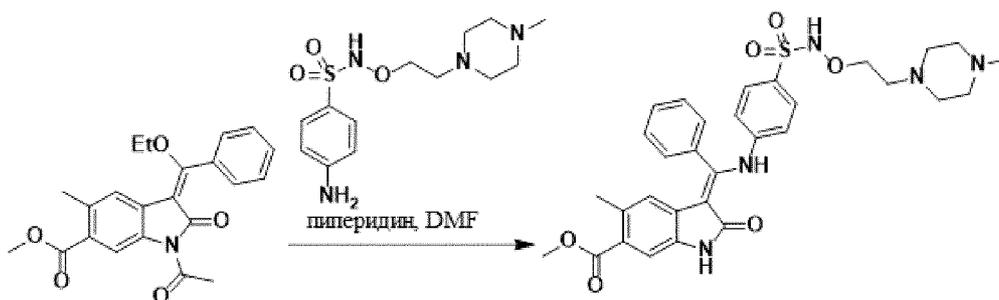
К суспензии *O*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)гидроксиламина (промежуточное соединение F) (464 мг, 2,91 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли основание Хунига (1,05 мл, 6,00 ммоль), а затем *трет*-бутил(4-(хлорсульфонил)фенил)карбамат (500 мг, 1,71 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. всю ночь. Основную часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (50 мл) и фильтровали через колонку SCX (5 г), промывали MeOH (75 мл). Фильтрат удаляли перед тем, как колонку промывали 1% NH<sub>3</sub> в MeOH (75 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного соединения *трет*-бутил(4-(*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)сульфамоил)фенил)карбамата в виде бледной бесцветной смолы (552 мг, 70%); R<sup>t</sup> 1,77 мин (способ 1); m/z 415 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 1.49 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.16-2.46 (10H, перекрывающийся m), 3.93 (2H, t), 7.64 (2H, m), 7.74 (2H, m), 9.87 (1H, s), 10.19 (1H, br s).

**Промежуточное соединение H: 4-Амино-*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)бензолсульфоамид, дитрифторацетатная соль**



К раствору *tert*-бутил(4-(*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)сульфамоил)фенил)карбамата (промежуточное соединение G) (334 мг, 0,806 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 4-амино-*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)бензолсульфоамида, дитрифторацетатной соли в виде прозрачного масла (334 мг, 67%);  $R^t$  1,01 мин (способ 2);  $m/z$  315 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**(*Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-(*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)сульфамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, формиат**

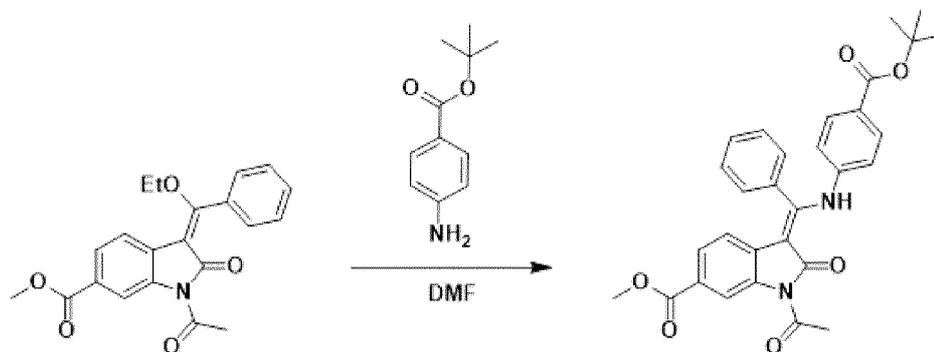


(*E*)-Метил-1-ацетил-3-(этокси(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат (промежуточное соединение D) (100 мг, 0,264 ммоль) и 4-амино-*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)бензолсульфоамид, дитрифторацетатная соль (промежуточное соединение H) (172 мг, 0,316 ммоль) объединяли в DMF (3 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 24 ч. Добавляли больше 4-амино-*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)бензолсульфоамида, дитрифторацетатной соли (50 мг) и реакцию смесь повторно нагревали до 80°C в течение 24 ч. Добавляли пиперидин (261 мкл, 2,64 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество поглощали в 10% MeOH в растворе DCM (20 мл) и промывали водой (20 мл). Фазы разделяли с применением картриджа фазового сепаратора. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 40 г, 0-10% MeOH в DCM, градиентное элюирование). Колонный продукт очищали методом препаративной HPLC (способ А, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного соединения (*Z*)-метил-5-метил-3-(((4-(*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)сульфамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата, формиата в виде светло-желтого твердого вещества (17,4

мг, 10%);  $R^t$  1,64 мин (способ 1);  $m/z$  606  $(M+H)^+$  ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.18-2.36 (8H, перекрывающийся m), 2.42 (2H, t), 3.76 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.63 (1H, s), 6.95 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.53-7.60 (2H, перекрывающийся m), 7.60-7.73 (5H, перекрывающийся m), 8.20 (1H, s), 10.27 (1H, br s), 10.94 (1H, s), 12.28 (1H, s).

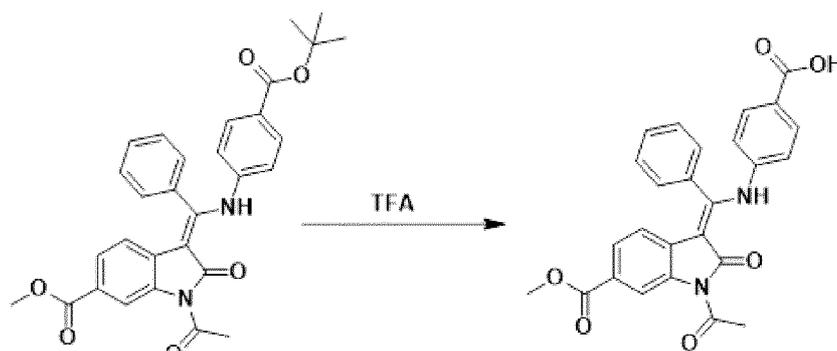
**Пример 3:** **(Z)-Метил-3-(((4-((2-диметиламино)этоксикарбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**

**Промежуточное соединение I:** **(Z)-Метил-1-ацетил-3-(((4-(*tert*-бутоксикарбонил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**



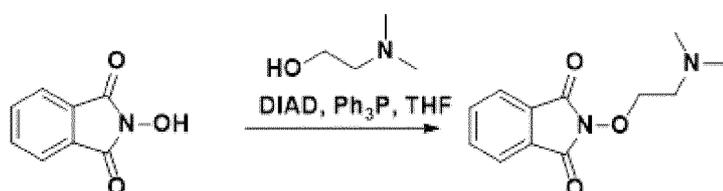
Смесь **(E)**-метил-1-ацетил-3-(этоксифенилметил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение А) (4,00 г, 11,0 ммоль) и *tert*-бутил-4-аминобензоата (2,12 г, 11,0 ммоль) в DMF (20 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. осадок собирали фильтрацией, промывали Et<sub>2</sub>O (100 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного соединения **(Z)**-метил-1-ацетил-3-(((4-(*tert*-бутоксикарбонил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (3,68 г, 59%);  $R^t$  3,17 мин (способ 1);  $m/z$  513  $(M+H)^+$  ( $ES^+$ ).

**Промежуточное соединение J:** **(Z)-4-(((1-Ацетил-6-(метоксикарбонил)-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)бензойная кислота, трифторуксусный аддукт**



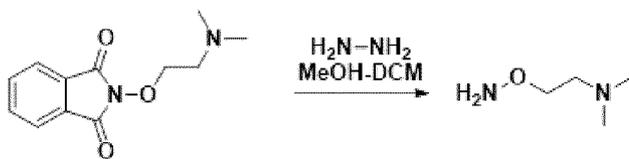
К раствору (Z)-метил-1-ацетил-3-(((4-(*tert*-бутоксикарбонил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение I) (3,67 г, 7,16 ммоль) в DCM (75 мл) добавляли TFA (5,52 мл, 71,6 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного соединения (Z)-4-(((1-ацетил-6-(метоксикарбонил)-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)бензойной кислоты, трифторуксусного аддукта в виде желтого твердого вещества (3,63 г, 84%);  $R^t$  2,59 мин (способ 1);  $m/z$  457 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**Промежуточное соединение К: 2-(2-(Диметиламино)этокси)изоиндолин-1,3-дион**



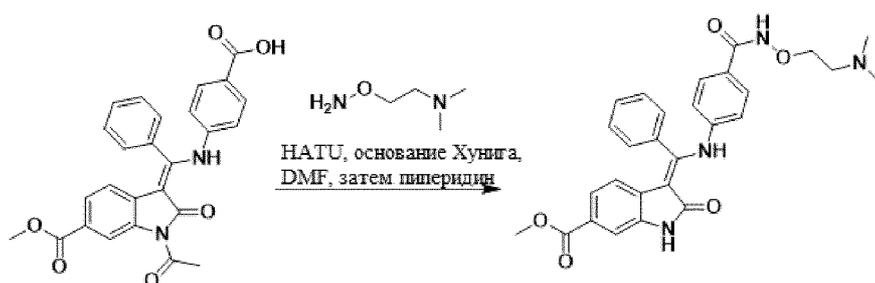
К раствору 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (2,34 г, 14,3 ммоль) и трифенилфосфина (3,75 г, 14,3 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C по каплям добавляли 2-(диметиламино)этанол (1,20 мл, 11,9 ммоль). Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 30 мин перед тем, как по каплям добавляли DIAD (2,78 мл, 14,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин при 0°C перед нагреванием до к. т. и перемешивали в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в EtOAc (75 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2 × 50 мл), а затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении приблизительно до 30 мл. Органический слой охлаждали до 0°C и добавляли холодный 1 М водный раствор HCl (20 мл). После завершения добавления смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 20 мин. Слои разделяли и водный слой промывали Et<sub>2</sub>O (2 × 30 мл). Водный слой затем охлаждали до 0°C и подщелачивали медленным добавлением насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> перед экстрагированием CHCl<sub>3</sub> (3 × 50 мл). Органические экстракты объединяли, а затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения 2-(2-(диметиламино)этокси)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого масла (2,29 г, 78%); <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.34 (6H, s), 2.76 (2H, t), 4.31 (2H, t), 7.71-7.77 (2H, перекрывающийся m), 7.80-7.86 (2H, перекрывающийся m).

**Промежуточное соединение L: 2-(Аминоокси)-N,N-диметилэтанамин, 2HCl**



К раствору 2-(2-(диметиламино)этокс)изоиндолин-1,3-диона (промежуточное соединение К) (2,29 г, 9,78 ммоль) в MeOH/DCM (2:1, 30 мл) добавляли 25% водный раствор гидразина (3,68 мл, 29,3 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли Et<sub>2</sub>O (100 мл) и фильтровали через фазовый сепаратор. Фильтрат дегазировали перед добавлением 4 М HCl в диоксане (10 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток перетирали в порошок с Et<sub>2</sub>O (2 × 50 мл) с получением указанного соединения 2-(аминоокси)-*N,N*-диметиламина, 2HCl в виде белого твердого вещества (891 мг, 50%); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.79 (6H, s), 3.42 (2H, m), 4.45 (2H, m), 11.13 (4H, br s).

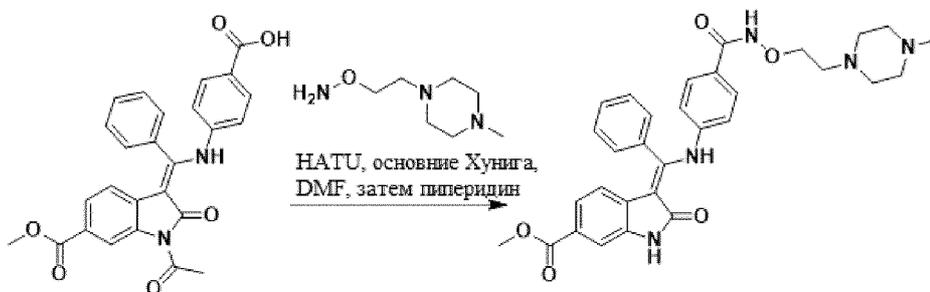
**(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокс)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**



К раствору (Z)-4-(((1-ацетил-6-(метоксикарбонил)-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)бензойной кислоты, трифторуксусного аддукта (промежуточное соединение J) (0,050 г, 0,088 ммоль), 2-(аминоокси)-*N,N*-диметиламина, 2 HCl (промежуточное соединение L) (0,031 г, 0,18 ммоль) и HATU (0,067 г, 0,18 ммоль) в DMF (2 мл) по каплям добавляли основание Хунига (0,077 мл, 0,44 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч перед добавлением пиперидина (0,087 мл, 0,876 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч перед тем, как растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (5 мл) и фильтровали через колонку SCX, промывали MeOH (100 мл). Фильтрат удаляли перед тем, как колонку промывали 1% NH<sub>3</sub> в MeOH (100 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (способ В, 35-65% MeCN в воде) с получением указанного соединения (Z)-метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокс)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (13 мг, 28%); R<sup>t</sup> 1,80 мин (способ 2); m/z

501 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.20 (6H, s), 2.54 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.94 (2H, t), 5.90 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 7.45 (1H, d), 7.48-7.68 (7H, перекрывающийся m), 9.41 (1H, s), 10.73 (1H, s), 12.28 (1H, s).

**Пример 4: (Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**

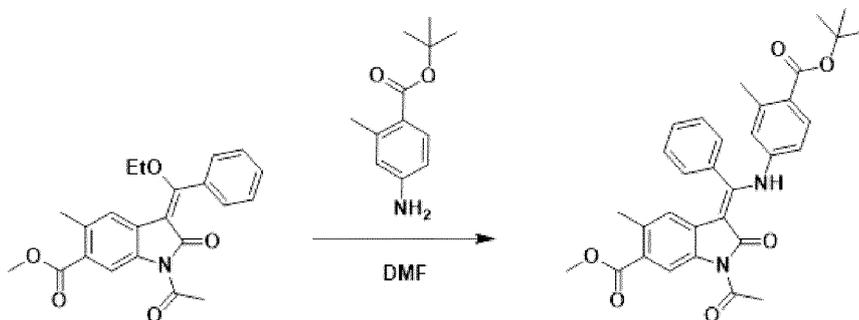


К раствору (Z)-4-(((1-ацетил-6-(метоксикарбонил)-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)бензойной кислоты, трифторуксусного аддукта (промежуточное соединение J) (100 мг, 0,18 ммоль), O-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)гидроксиламина (промежуточное соединение F) (28 мг, 0,18 ммоль) и HATU (73 мг, 0,19 ммоль) в DMF (3 мл) по каплям добавляли основание Хунига (0,092 мл, 0,53 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Добавляли пиперидин (0,17 мл, 1,75 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч перед тем, как бóльшую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc (10 мл) и водой/насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1:1, 10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические экстракты объединяли, а затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (10 мл) и фильтровали через колонку SCX, промывали MeOH (100 мл). Фильтрат удаляли перед тем, как колонку промывали 1% NH<sub>3</sub> в MeOH (100 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 24 г, 10% MeOH в DCM, затем 1% NH<sub>3</sub> в MeOH) с получением указанного соединения (Z)-метил-3-(((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (64 мг, 64%); R<sup>t</sup> 1,45 мин (способ 1); m/z 556 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.13 (3H, s), 2.20-2.47 (8H, перекрывающийся m), 2.54 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.49-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.68 (3H, перекрывающийся m), 11.03 (1H, s), 12.28 (1H, s).

**Пример 5: (Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)карбамоил)-3-**

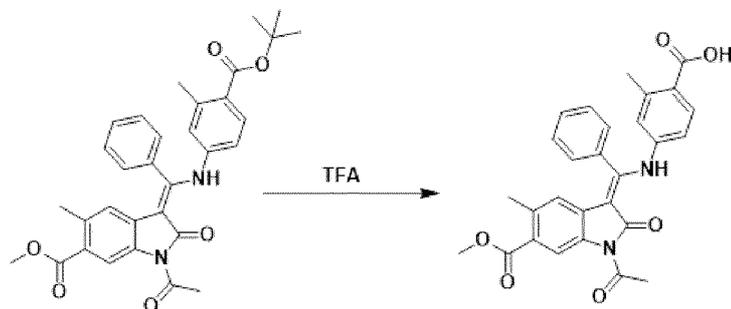
метилфенил)амино)(фенил)метилден)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Промежуточное соединение М: (Z)-Метил-1-ацетил-3-(((4-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метилден)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат



Смесь (*E*)-метил-1-ацетил-3-(этоксифенил)метилден)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение D) (1,11 г, 2,91 ммоль) и *трет*-бутил-4-амино-2-метилбензоата (604 мг, 2,91 ммоль) в DMF (9 мл) нагревали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. осадок собирали фильтрацией, промывали Et<sub>2</sub>O (10 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного соединения (Z)-метил-1-ацетил-3-(((4-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метилден)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (1,05 г, 65%); R<sup>t</sup> 3,28 мин (способ 1); m/z 541 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 1.49 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.53 (1H, s), 6.74 (1H, dd), 6.92 (1H, m), 7.43-7.56 (3H, перекрывающийся m), 7.57-7.71 (3H, перекрывающийся m), 8.67 (1H, s), 11.87 (1H, s).

Промежуточное соединение N: (Z)-4-(((1-Ацетил-6-(метоксикарбонил)-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)-2-метилбнзойная кислота, трифторуксусный аддукт



К раствору (Z)-метил-1-ацетил-3-(((4-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метилден)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение M) (1,0 г, 1,85 ммоль) в DCM (14 мл) добавляли TFA (1,42 мл, 18,5 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного соединения (Z)-4-(((1-ацетил-6-

(метоксикарбонил)-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)-2-метилбезойной кислоты, трифторуксусного аддукта в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 97%);  $R^t$  2,85 мин (способ 1);  $m/z$  485 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.53 (1H, s), 6.74 (1H, dd), 6.91 (1H, m), 7.48-7.56 (2H, перекрывающийся m), 7.55-7.73 (4H, перекрывающийся m), 8.68 (1H, s), 11.89 (1H, s).

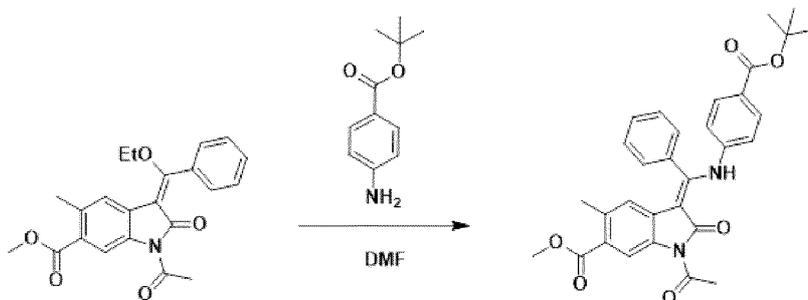
**(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)карбамоил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**



К раствору (Z)-4-(((1-ацетил-6-(метоксикарбонил)-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)-2-метилбезойной кислоты, трифторуксусного аддукта (промежуточное соединение N) (400 мг, 0,668 ммоль), 2-(аминоокси)-*N,N*-димилэтанамин, 2HCl (166 мг, 0,936 ммоль) (промежуточное соединение L) и HATU (305 мг, 0,802 ммоль) в DMF (20 мл) по каплям добавляли основание Хунига (0,584 мл, 3,34 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли пиперидин (0,662 мл, 6,68 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч перед тем, как бóльшую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между 10% MeOH в растворе DCM (10 мл) и воде/насыщенном растворе NaHCO<sub>3</sub> (1:1, 10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 10% MeOH в растворе DCM (3 × 10 мл). Органические экстракты объединяли, а затем фильтровали через колонку SCX, промывали MeOH (50 мл). Фильтрат удаляли перед тем, как колонку промывали 1% NH<sub>3</sub> в MeOH (50 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 24 г, 0-10% MeOH в DCM, затем 1% NH<sub>3</sub> в MeOH) с получением указанного соединения (Z)-метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)карбамоил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (100 мг, 28%);  $R^t$  1,66 мин (способ 1);  $m/z$  529 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.17 (9H, s), 2.44-2.48 (2H, перекрывающийся m), 3.75 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.58 (1H, s), 6.59 (1H, dd), 6.78 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.53 (2H, m), 7.57-7.71 (3H, перекрывающийся m), 10.86 (1H, s), 12.18 (1H, s).

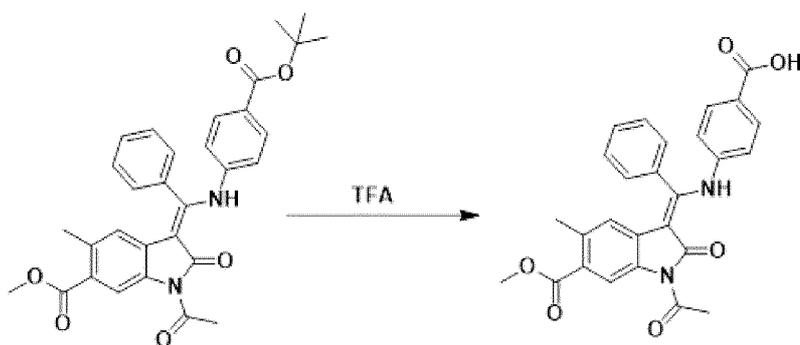
**Пример 6:** (Z)-Метил-5-метил-3-(((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

**Промежуточное соединение O:** (Z)-Метил-1-ацетил-3-(((4-(*tert*-бутоксикарбонил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат



Смесь (*E*)-метил-1-ацетил-3-(этокси(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение D) (1,00 г, 2,64 ммоль) и *tert*-бутил-4-аминобензоата (509 мг, 2,64 ммоль) в DMF (9 мл) нагревали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. осадок собирали фильтрацией, промывали Et<sub>2</sub>O (10 мл) и сушили *in vacuo* с получением указанного соединения (Z)-метил-1-ацетил-3-(((4-(*tert*-бутоксикарбонил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (1,20 г, 86%); R<sup>t</sup> 3,23 мин (способ 1); m/z 527 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

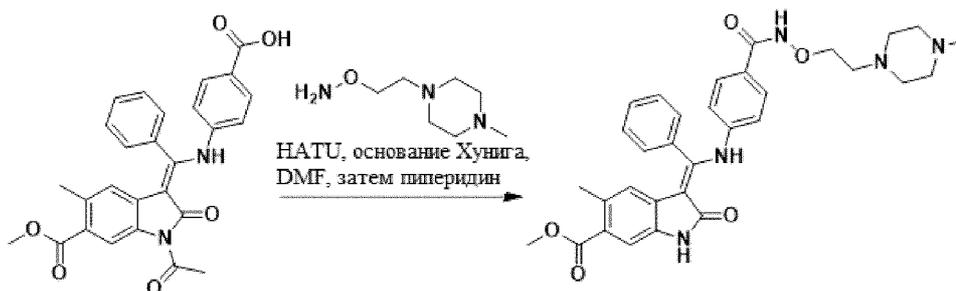
**Промежуточное соединение P:** (Z)-4-(((1-Ацетил-6-(метоксикарбонил)-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)безойная кислота, трифторуксусный аддукт



К раствору (Z)-метил-1-ацетил-3-(((4-(*tert*-бутоксикарбонил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение O) (1,20 г, 2,28 ммоль) в DCM (14 мл) добавляли TFA (1,76 мл, 22,8 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч. Растворитель удаляли при

пониженном давлении с получением указанного соединения (*Z*)-4-(((1-ацетил-6-(метоксикарбонил)-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)безойной кислоты, трифторуксусного аддукта в виде желтого твердого вещества (1,00 г, 72%);  $R^t$  2,72 мин (способ 1);  $m/z$  471 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.54 (1H, s), 7.04 (2H, m), 7.50 (2H, m), 7.57-7.76 (5H, перекрывающийся m), 8.68 (1H, s), 11.89 (1H, s), 12.89 (1H, s).

**(*Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)ен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**

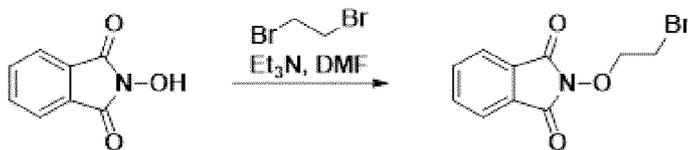


К раствору (*Z*)-4-(((1-ацетил-6-(метоксикарбонил)-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)безойной кислоты, трифторуксусного аддукта (промежуточное соединение P) (57 мг, 0,098 ммоль), *O*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)гидроксиламина (промежуточное соединение F) (16 мг, 0,098 ммоль) и HATU (41 мг, 0,107 ммоль) в DMF (3 мл) по каплям добавляли основание Хунига (0,051 мл, 0,293 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли пиперидин (0,097 мл, 0,975 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч перед тем, как бóльшую часть растворителя удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc (10 мл) и водой/насыщенным раствором  $NaHCO_3$  (1:1, 10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические экстракты объединяли, а затем фильтровали через колонку SCX, промывали MeOH (50 мл). Фильтрат удаляли перед тем, как колонку промывали 1%  $NH_3$  в MeOH (50 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии ( $SiO_2$ , 12 г, 0-10% MeOH в DCM, затем 1%  $NH_3$  в MeOH) с получением указанного соединения

(*Z*)-метил-5-метил-3-(((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)ен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (36 мг, 64%);  $R^t$  1,49 мин (способ 1);  $m/z$  570 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.17-2.35 (4H, перекрывающийся m), 2.34-2.47 (4H, перекрывающийся m), 2.54 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.47-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.71 (3H, перекрывающийся m), 10.88 (1H, s), 11.52 (1H, s), 12.22 (1H, s).

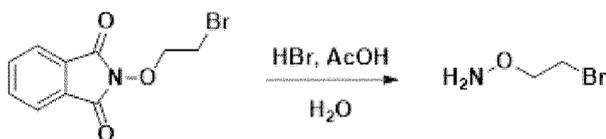
**Пример 7: (Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, формиат**

**Промежуточное соединение Q: 2-(2-Бромэтокси)изоиндолин-1,3-дион**



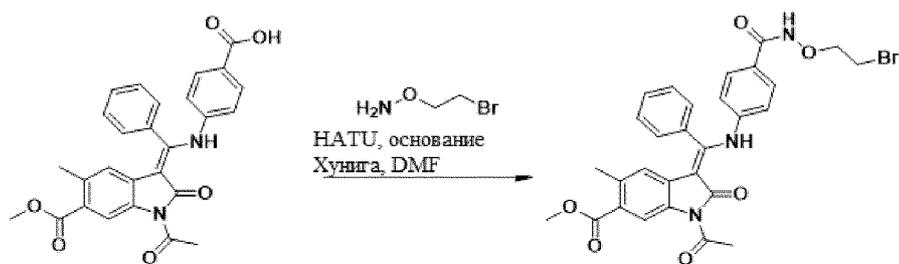
2-Гидроксиизоиндолин-1,3-дион (5,00 г, 30,7 ммоль), триэтиламин (9,40 мл, 67,4 ммоль) и 1,2-дибромэтан (12,4 мл, 144 ммоль) объединяли в DMF (32 мл) и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Осадок удаляли фильтрацией, промывали DMF (3 × 5 мл) и твердое вещество удаляли. Фильтрат разбавляли водой (250 мл) и продукт экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл). Органический слой промывали 1 М водным раствором HCl (50 мл) и водой (50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения 2-(2-бромэтокси)изоиндолин-1,3-диона в виде кремового твердого вещества (6,28 г, 68%); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 3.75 (2H, t), 4.45 (2H, t), 7.82-7.91 (4H, перекрывающийся m).

**Промежуточное соединение R: O-(2-Бромэтил)гидроксиламин, HBr**



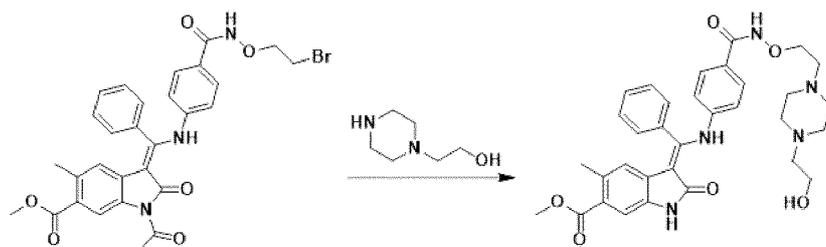
2-(2-Бромэтокси)изоиндолин-1,3-дион (промежуточное соединение Q) (1,00 г, 3,70 ммоль) объединяли с конц. HBr (48 масс.% в воде, 4,5 мл) и уксусной кислотой (3 мл, 52,4 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали, осадок удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения O-(2-бромэтил)гидроксиламина, HBr в виде коричневого твердого вещества (550 мг, 74%); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 3.72 (2H, m), 4.28 (2H, m), 10.70 (3H, br s).

**Промежуточное соединение S: (Z)-Метил-1-ацетил-3-(((4-((2-бромэтокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**



К раствору (Z)-4-(((1-ацетил-6-(метоксикарбонил)-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)безойной кислоты, трифторуксусного аддукта (промежуточное соединение P) (300 мг, 0,638 ммоль), HATU (291 мг, 0,765 ммоль) и основания Хунига (334 мкл, 1,91 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли *O*-(2-бромэтил)гидроксиламин, HBr (промежуточное соединение R) (211 мг, 0,956 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли 10% MeOH в DCM и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub> и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением (Z)-метил-1-ацетил-3-(((4-((2-бромэтокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата; R<sup>t</sup> 2.67 мин (способ 1); m/z 592/594 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>). Неочищенное вещество использовали сразу на следующей стадии предполагая количественный выход.

**(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, формиат**



(Z)-Метил-1-ацетил-3-(((4-((2-бромэтокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат (промежуточное соединение S) (100 мг, 0,169 ммоль) объединяли с 2-(пиперазин-1-ил)этанолом (659 мг, 5,06 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 10% MeOH в DCM (10 мл) и промывали водой (5 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали 10% MeOH в DCM (10 мл) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (способ А, 20-50% MeCN в воде) с получением указанного соединения (Z)-метил-3-(((4-((2-(4-(2-

гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата, формиата в виде желтого твердого вещества (25 мг, 23%);  $R^t$  1,86 мин (способ 2);  $m/z$  600 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.30-2.50 (8H, перекрывающийся m), 2.36 (2H, t), 2.54 (2H, m), 3.47 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.50-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.70 (4H, перекрывающийся m), 8.17 (1H, s), 10.89 (1H, s), 12.21 (1H, s).

**Пример 8: (Z)-Метил-2-оксо-3-(фенил((4-((2-(пиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)метилен)индолин-6-карбоксилат, 0,7 муравьиной кислоты**

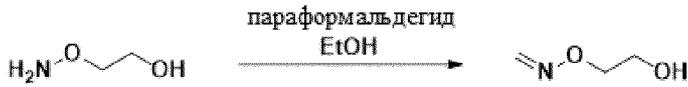


К раствору (Z)-4-(((1-ацетил-6-(метоксикарбонил)-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)безойной кислоты, трифторуксусного аддукта (промежуточное соединение J) (100 мг, 0,2 ммоль), HATU (80 мг, 0,21 ммоль) и основания Хунига (0,092 мл, 0,526 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли *O*-(2-бромэтил)гидроксиламин, HBr (промежуточное соединение R) (27 мг, 0,123 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли больше *O*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)гидроксиламина, HBr (20 мг). Реакционную смесь перемешивали еще один час. Половину реакционной смеси отделяли и добавляли к 0,35 мл пиперидина и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и остаток очищали методом препаративной HPLC (способ А, 15-70% MeCN в воде) с получением указанного соединения (Z)-метил-2-оксо-3-(фенил((4-((2-(пиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)метилен)индолин-6-карбоксилата, 0,7 муравьиной кислоты (1,6 мг, 2%).  $R^t$  1,66 мин (способ 1);  $m/z$  541 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$  1.33-1.42 (2H, перекрывающийся m), 1.45-1.52 (4H, перекрывающийся m), 2.40-2.47 (4H, перекрывающийся m), 2.57 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.94 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.50-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.69 (3H, перекрывающийся m), 8.19 (0.7 H, s), 11.04 (1H, s), 12.27 (1H, s).

**Пример 9: (Z)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(4-(2-(метиламино)-2-**

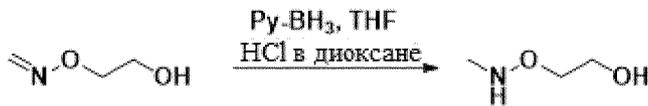
**оксоэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**

**Промежуточное соединение Т: Формальдегид-*O*-(2-гидроксиэтил)оксим**



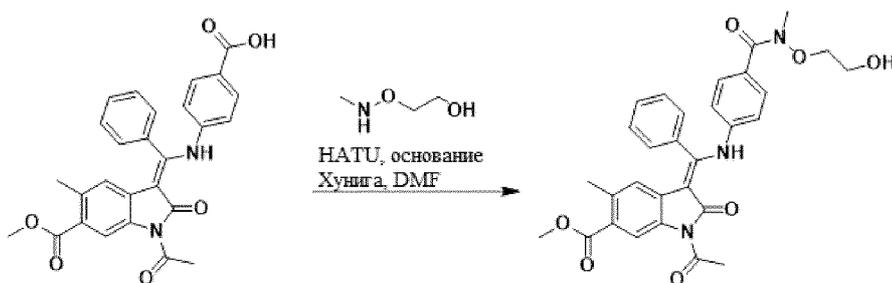
Смесь 2-(аминоокси)этанола (3,16 г, 41,0 ммоль) и параформальдегида (1,23 г, 41,0 ммоль) в EtOH (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного соединения формальдегид-*O*-(2-гидроксиэтил)оксима в виде бесцветного масла (3,56 г, 97%); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 3.57 (2H, q), 4.05-3.96 (2H, m), 4.67 (1H, t), 6.57 (1H, d), 7.05 (1H, d).

**Промежуточное соединение U: 2-((Метиламино)окси)этанол**



К раствору формальдегид-*O*-(2-гидроксиэтил)оксима (промежуточное соединение Т) (3,56 г, 40,0 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C добавляли Ru-BH<sub>3</sub> (6,05 мл, 59,9 ммоль). 4 М HCl в диоксане (15 мл) добавляли в течение 1 ч. Смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 24 ч, затем медленно разбавляли MeOH (30 мл) и фильтровали через колонку SCX, промывали MeOH (250 мл). Фильтрат удаляли перед тем, как колонку промывали 1% NH<sub>3</sub> в MeOH (250 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного соединения 2-((метиламино)окси)этанола в виде бесцветного масла (0,833 г, 18%); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.51 (3H, m), 3.50 (2H, m), 3.57 (2H, m), 4.53 (1H, s), 6.45 (1H, m).

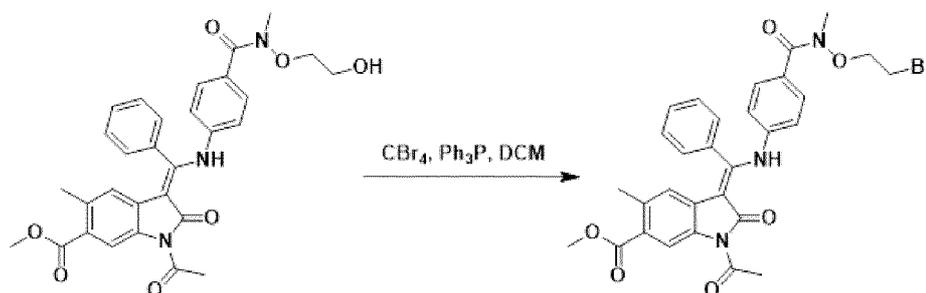
**Промежуточное соединение V: (Z)-Метил-1-ацетил-3-(((4-((2-гидроксиэтокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**



К раствору (Z)-4-(((1-ацетил-6-(метоксикарбонил)-5-метил-2-оксоиндолин-3-илиден)(фенил)метил)амино)безойной кислоты, трифторуксусного аддукта

(промежуточное соединение P) (0,528 г, 0,903 ммоль), 2-((метиламино)окси)этанола (промежуточное соединение U) (0,158 г, 1,36 ммоль) и НАТУ (0,378 г, 0,99 ммоль) в DMF (3 мл) по каплям добавляли основание Хунига (0,47 мл, 2,71 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между 10% MeOH в EtOAc (10 мл) и воде (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические экстракты объединяли, а затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 24 г, 0-5% MeOH в DCM, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (Z)-метил-1-ацетил-3-(((4-((2-гидроксиэтокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (0,482 г, 88%); R<sup>t</sup> 2,38 мин (способ 1); m/z 544 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

**Промежуточное соединение W: (Z)-Метил-1-ацетил-3-(((4-((2-бромэтокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**

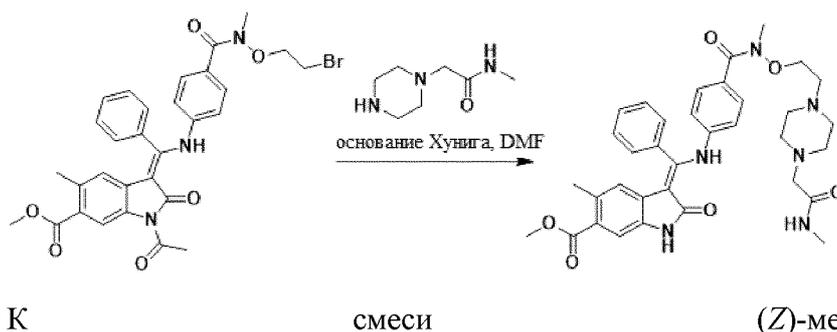


К раствору

(Z)-метил-1-ацетил-3-(((4-((2-

гидроксиэтокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение V) (0,482 г, 0,887 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин (0,256 г, 0,975 ммоль) и CBr<sub>4</sub> (0,323 г, 0,975 ммоль). Смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 24 г, 0-2% MeOH в DCM, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (Z)-метил-1-ацетил-3-(((4-((2-бромэтокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде оранжевого твердого вещества (681 мг, колич.); R<sup>t</sup> 2,80 мин (способ 2); m/z 606/608 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

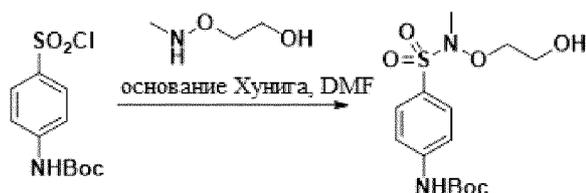
**(Z)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**



бромэтокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение W) (75 мг, 0,124 ммоль) и *N*-метил-2-(пиперазин-1-ил)ацетамида, 2 HCl (142 мг, 0,618 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли основание Хунига (0,259 мл, 1,48 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. добавляли пиперидин (0,245 мл, 2,47 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc (10 мл) и водой/насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1:1, 10 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3 × 10 мл). Органические экстракты объединяли и фильтровали сразу через колонку SCX, промывали MeOH (50 мл). Фильтрат удаляли перед тем, как колонку промывали 1% NH<sub>3</sub> в MeOH (50 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 12 г, 0-10% 0,7 М аммиака в MeOH в DCM, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (Z)-метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (11 мг, 13%); R<sup>t</sup> 1,58 мин (способ 1); m/z 641 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.14 (3H, s), 2.23-2.36 (8H, перекрывающийся m), 2.59 (3H, d), 2.87 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.31 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.78 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.42 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.58-7.66 (3H, перекрывающийся m), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s).

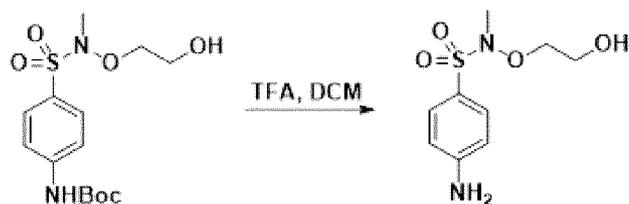
**Пример 10:** (Z)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Промежуточное соединение X: *трет*-Бутил(4-(*N*-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилсульфамойл)фенил)карбамат



К раствору 2-((метиламино)окси)этанола (промежуточное соединение U) (0,116 г, 1,27 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли основание Хунига (0,445 мл, 2,55 ммоль), а затем *трет*-бутил(4-(хлорсульфонил)фенил)карбамат (0,371 г, 1,27 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (10 мл) и 1 М водным раствором HCl (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2 × 10 мл). Органические экстракты объединяли и фильтровали через фазовый сепаратор. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 24 г, 0-70% EtOAc в гексане, градиентное элюирование) с получением указанного соединения *трет*-бутил(4-(*N*-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилсульфамоил)фенил)карбамата в виде розовой смолы, которая затвердевала при отстаивании в течение ночи (246 мг, 41%); R<sup>t</sup> 1,97 мин (способ 2); m/z 347 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 1.49 (9H, s), 2.71 (3H, s), 3.54 (2H, q), 3.93 (2H, dd), 4.68 (1H, t), 7.69-7.76 (4H, перекрывающийся m), 9.97 (1H, s).

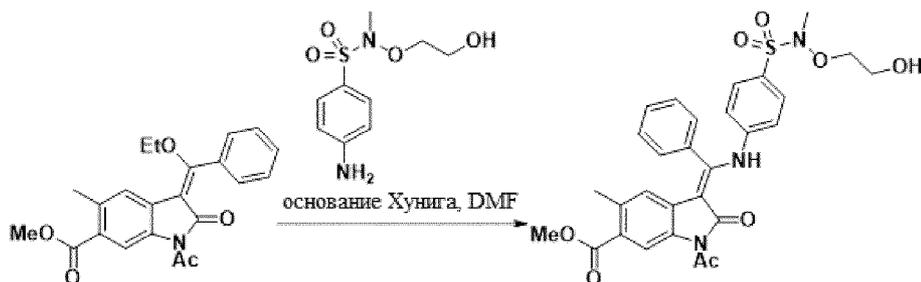
**Промежуточное соединение Y: 4-Амино-*N*-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилбензолсульфоамид, трифторуксусная соль**



К раствору *трет*-бутил(4-(*N*-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилсульфамоил)фенил)карбамата (промежуточное соединение X) (202 мг, 0,583 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,449 мл, 5,83 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в MeOH (3 мл), фильтровали через колонку SAX, промывали MeOH (75 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного соединения 4-амино-*N*-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилбензолсульфоамида, трифторуксусной соли в виде оранжевой смолы (0,23 г, 95%); R<sup>t</sup> 1,13 мин (способ 2); m/z 247 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

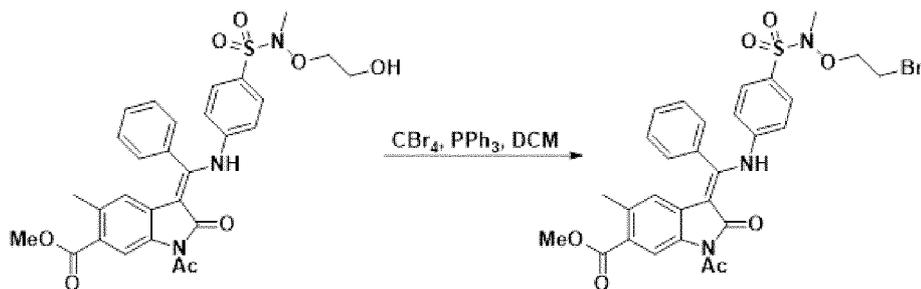
**Промежуточное соединение Z: (*Z*)-Метил-1-ацетил-3-(((4-(*N*-(2-**

**гидроксиэтокси)-*N*-метилсульфамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**



Смесь (*E*)-метил-1-ацетил-3-(этоксифенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение D) (0,231 г, 0,61 ммоль) и 4-амино-*N*-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилбензолсульфоамида, трифторуксусной соли (промежуточное соединение Y) (0,219 г, 0,608 ммоль) в DMF (3 мл) обрабатывали основанием Хунига (0,106 мл, 0,608 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 24 г, 0-2% MeOH в DCM, градиентное элюирование) с получением указанного соединения (*Z*)-метил-1-ацетил-3-(((4-(*N*-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилсульфамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде оранжевой смолы (226 мг, 63%); R<sup>t</sup> 2,58 мин (способ 2); m/z 580 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>).

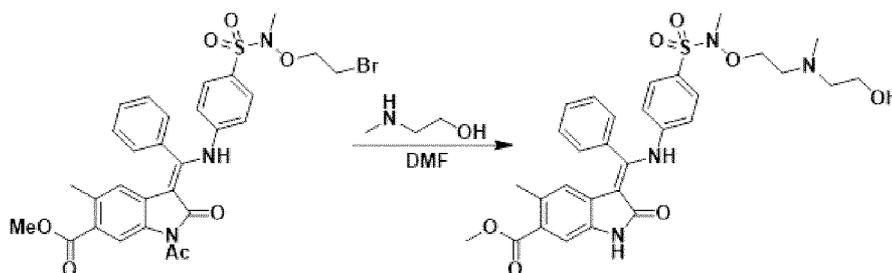
**Промежуточное соединение AA: (*Z*)-Метил-1-ацетил-3-(((4-(*N*-(2-бромэтокси)-*N*-метилсульфамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**



К раствору (*Z*)-метил-1-ацетил-3-(((4-(*N*-(2-гидроксиэтокси)-*N*-метилсульфамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (0,226 г, 0,390 ммоль) (промежуточное соединение Z) в DCM (4 мл) добавляли трифенилфосфин (0,112 г, 0,429 ммоль) и CBr<sub>4</sub> (41 мкл, 0,429 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли дополнительные части PPh<sub>3</sub> (0,112 г, 0,429 ммоль) и CBr<sub>4</sub> (41 мкл, 0,429 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 12 г, 0-2% MeOH в DCM, градиентное

элюирование) с получением указанного соединения (*Z*)-метил-1-ацетил-3-(((4-(*N*-(2-бромэтоксид)-*N*-метилсульфамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (161 мг, 64%);  $R^t$  3,01 мин (способ 2);  $m/z$  642/644 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ).

**(*Z*)-Метил-3-(((4-(*N*-(2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этоксид)-*N*-метилсульфамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат**



Раствор

(*Z*)-метил-1-ацетил-3-(((4-(*N*-(2-бромэтоксид)-*N*-

метилсульфамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение AA) (77 мг, 0,120 ммоль) и 2-(метиламино)этанол (0,096 мл, 1,20 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до к. т. растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между EtOAc (10 мл) и водой/насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1:1, 10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Органические экстракты объединяли и фильтровали через колонку SCX, промывали MeOH (50 мл). Фильтрат удаляли перед тем, как колонку промывали 1% NH<sub>3</sub> в MeOH (50 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали методом колоночной флеш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 12 г, 0-10% 0,7 М аммиака в MeOH в DCM) с получением указанного соединения (*Z*)-метил-3-(((4-(*N*-(2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этоксид)-*N*-метилсульфамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (41 мг, 55%);  $R^t$  1,72 мин (способ 1);  $m/z$  595 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.14 (3H, s), 2.17-2.30 (4H, перекрывающийся m), 2.68 (3H, s), 3.43-3.54 (2H, перекрывающийся m), 3.76 (3H, s), 3.96-4.08 (2H, перекрывающийся m), 4.40 (1H, m), 5.65 (1H, s), 6.96 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.53-7.75 (7H, перекрывающийся m), 10.96 (1H, s), 12.29 (1H, s), (Отсутствие 3H-предполагаемого перекрытия растворителем).

Следующие соединения примеров (таблица 2) могут быть получены способами синтеза, подобными вышеупомянутым в примерах, или способами, описанными в другом месте настоящего описания:

**Таблица 2: Дополнительные соединения примеров настоящего изобретения**

\*Индекс кода пути:

Путь 1A: см. пример 1 или пример 2

Путь 1B: см. пример 3, пример 4, пример 5 или пример 6

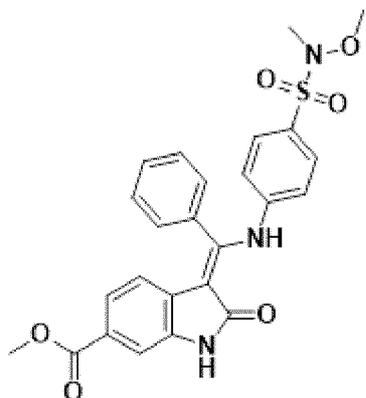
Путь 1C: см. пример 7 или пример 8

Путь 1D: см. пример 9

Путь 1E: см. пример 10

**№ примера., структура, название, код пути, анализ LC-MS и спектральные данные <sup>1</sup>H ЯМР**

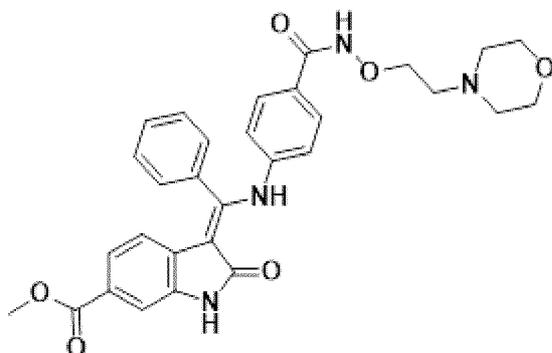
**Пример 11:**



(Z)-Метил-3-(((4-(N-метокси-N-метилсульфоамил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1A

**Пример 12:**



(Z)-Метил-3-(((4-((2-морфолиноэтокси)карбамоил)фенил)амино)

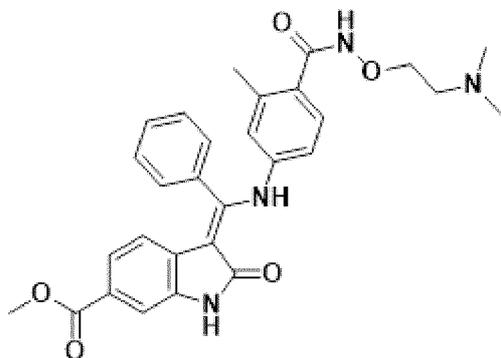
R<sup>t</sup> 2.43 мин (способ 1); m/z 494 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.66 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.91 (1H, d), 6.98 (2H, d), 7.22 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.53-7.60 (4H, перекрывающийся m), 7.60-7.72 (3H, перекрывающийся m), 11.08 (1H, s), 12.34 (1H, s).

R<sup>t</sup> 1.56 мин (способ 1); m/z 543 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.39-2.46 (4H, перекрывающийся m), 2.54 (2H, t), 3.50-3.58 (4H, перекрывающийся m), 3.77 (3H, s), 3.94 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, d), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.50-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.68 (3H,

(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

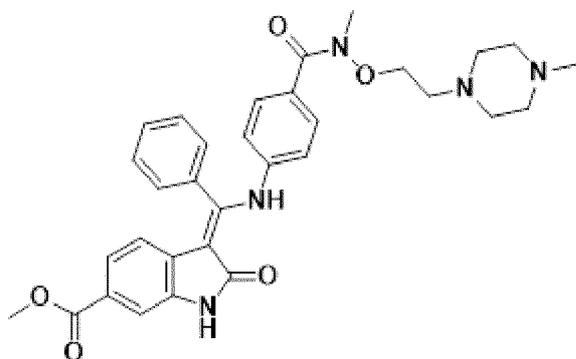
**Пример 13:**



(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)карбамоил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

**Пример 14:**



(Z)-Метил-3-(((4-(метил(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

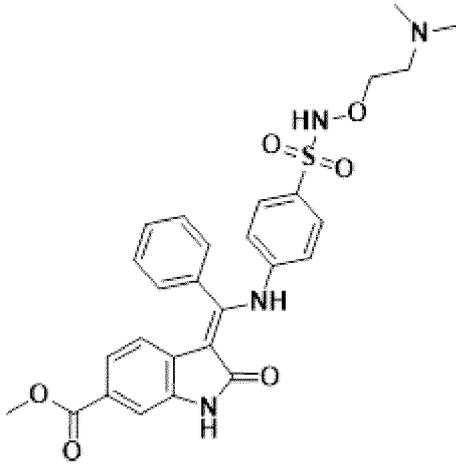
Код пути\*: 1В

**Пример 15:**

перекрывающийся m), 11.05 (1H, s), 11.59 (1H, s), 12.27 (1H, s).

R<sup>t</sup> 1.56 мин (способ 1); m/z 515 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.16 (9H, s), 2.47 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.90 (2H, t), 5.84 (1H, m), 6.57 (1H, dd), 6.77 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.52 (2H, m), 7.55-7.68 (3H, перекрывающийся m), 11.02 (1H, s), 12.25 (1H, s).

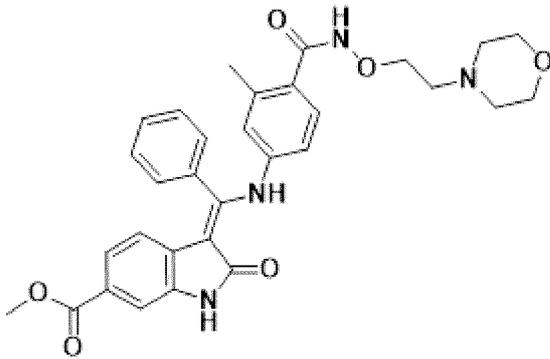
R<sup>t</sup> 1.50 мин (способ 1); m/z 570 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.13 (3H, s), 2.15-2.28 (8H, перекрывающийся m), 2.27 (2H, t), 3.21 (3H, s), 3.75-3.78 (5H, перекрывающийся m), 5.88 (1H, d), 6.85 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.35-7.46 (3H, перекрывающийся m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.55-7.69 (3H, перекрывающийся m), 11.03 (1H, s), 12.29 (1H, s).



(Z)-Метил-3-(((4-(N-(2-  
(диметиламино)этоксисульфоамил)фенил)амино)  
(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1А

**Пример 16:**



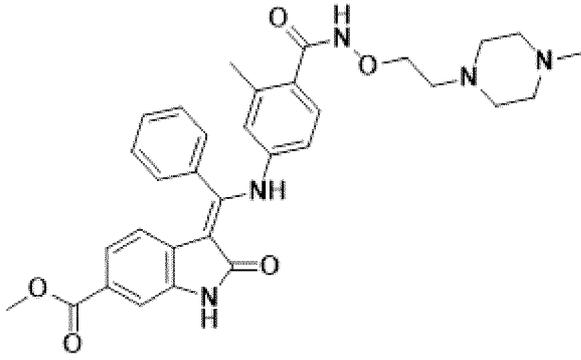
(Z)-Метил-3-(((3-метил-4-((2-  
морфолиноэтоксикарбамоил)фенил)амино)  
(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

**Пример 17:**

R<sup>t</sup> 1.66 мин (способ 1); m/z 537  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.12  
(6H, s), 2.38-2.46 (2H, m), 3.78  
(3H, s), 3.90 (2H, t), 5.89 (1H, d),  
6.91-6.99 (2H, перекрывающийся  
m), 7.22 (1H, dd), 7.42 (1H, d),  
7.53-7.71 (7H, m), 10.34 (1H, s),  
11.08 (1H, s), 12.31 (1H, s).

R<sup>t</sup> 1.59 мин (способ 1); m/z 557  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.17  
(3H, s), 2.40-2.45 (4H,  
перекрывающийся m), 2.54 (2H,  
t), 3.54-3.56 (4H,  
перекрывающийся m), 3.77 (3H,  
s), 3.95 (2H, t), 5.84 (1H, d), 6.57  
(1H, dd), 6.78 (1H, d), 7.08 (1H, d),  
7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.51-  
7.53 (2H, перекрывающийся m),  
7.56-7.70 (3H, перекрывающийся  
m), 11.02 (1H, s), 11.31 (1H, s),  
12.25 (1H, s).

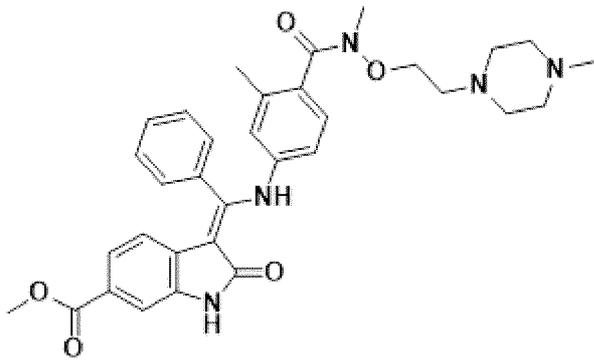


(Z)-Метил-3-(((3-метил-4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метиле)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.46 мин (способ 1);  $m/z$  570 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.28-2.49 (8H, перекрывающийся m), 2.55 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.93 (2H, t), 5.84 (1H, d), 6.57 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.47-7.56 (2H, перекрывающийся m), 7.55-7.69 (3H, перекрывающийся m), 11.03 (1H, s), 11.25 (1H, s), 12.26 (1H, s).

Код пути\*: 1В

**Пример 18:**

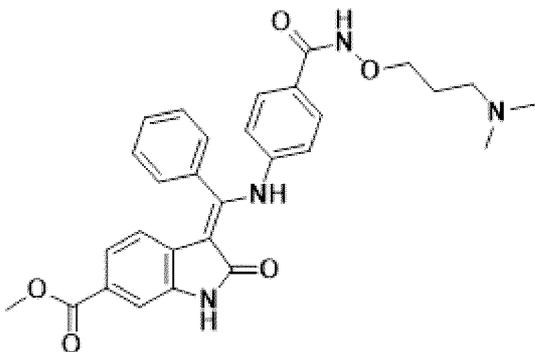


(Z)-Метил-3-(((3-метил-4-(метил(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метиле)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.53 мин (способ 1);  $m/z$  584 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.06 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.08-2.28 (10H, перекрывающийся m), 3.18 (3H, s), 3.64-3.72 (2H, перекрывающийся m), 3.77 (3H, s), 5.87 (1H, d), 6.59 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 7.02 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.51 (2H, m), 7.55-7.68 (3H, перекрывающийся m), 11.01 (1H, s), 12.25 (1H, s).

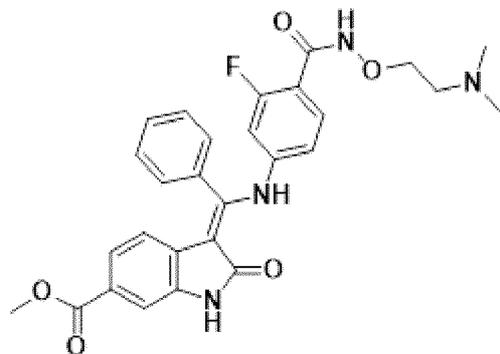
Код пути\*: 1В

**Пример 19:**



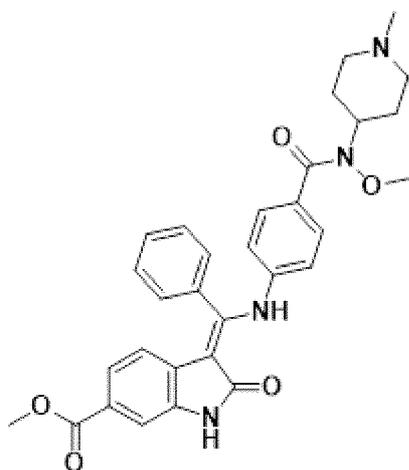
$R^t$  1.54 мин (способ 1);  $m/z$  515 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.69 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.31 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.84 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.50-7.55 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.68

(Z)-Метил-3-(((4-((3-(диметиламино)пропокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат  
Код пути\*: 1В

**Пример 20:**

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этоксикарбамоил)-3-фторфенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

**Пример 21:**

(Z)-Метил-3-(((4-(метокси(1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

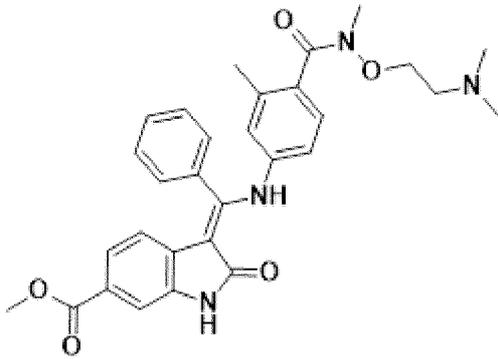
(3H, перекрывающийся m), 11.03 (1H, s), 12.28 (1H, s).

R<sup>t</sup> 1.55 мин (способ 1); m/z 519 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.17 (6H, s), 2.46-2.48 (2H, перекрывающийся m), 3.78 (3H, s), 3.90 (2H, t), 5.89 (1H, d), 6.58 (1H, d), 6.72-6.80 (1H, перекрывающийся m), 7.22 (1H, dd), 7.35-7.44 (2H, перекрывающийся m), 7.51-7.58 (2H, перекрывающийся m), 7.59-7.72 (3H, m), 11.06 (1H, s), 12.21 (1H, s).

R<sup>t</sup> 1.57 мин (способ 1); m/z 541 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 1.64-1.69 (2H, перекрывающийся m), 1.82-1.87 (4H, перекрывающийся m), 2.14 (3H, s), 2.79-2.84 (2H, перекрывающийся m), 3.45 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, перекрывающийся m), 5.89 (1H, d), 6.82-6.92 (2H, перекрывающийся m), 7.21 (1H, dd), 7.30-7.38 (2H, перекрывающийся m), 7.42 (1H, d), 7.50-7.53 (2H, перекрывающийся m), 7.54-7.67 (3H, перекрывающийся m), 11.02 (1H, s), 12.26 (1H, s).

Код пути\*: 1В

**Пример 22:**

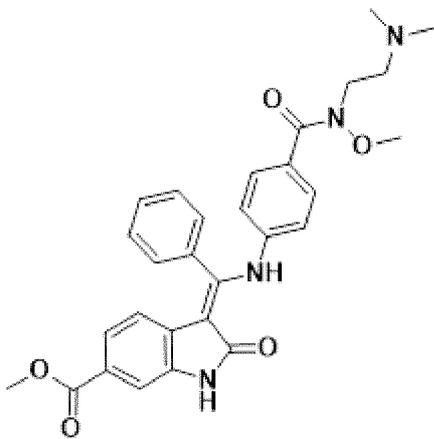


(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этоксидиметиламино)этоксидиметиламино)этоксидиметиламино)этоксидиметиламино)этоксидиметиламино)этоксидиметиламино)-3-метилфениламино(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

R<sup>t</sup> 1.58 мин (способ 1); m/z 529 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР (главный ротаметер) δ: 1.97 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.72-3.79 (5H, перекрывающийся m), 5.86 (1H, d), 6.60 (1H, dd), 6.80 (1H, d), 7.03 (1H, d), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.46-7.54 (2H, перекрывающийся m), 7.55-7.69 (3H, перекрывающийся m), 10.99 (1H, s), 12.23 (1H, s). (Отсутствие 2H-предполагаемого перекрытия растворителем).

Код пути\*: 1В

**Пример 23:**

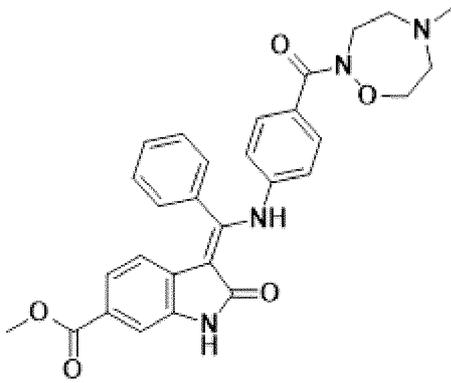


(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этил)(метокси)карбамоил)фениламино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

R<sup>t</sup> 1.57 мин (способ 1); m/z 515 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.09 (6H, s), 2.43 (2H, t), 3.46 (3H, s), 3.66 (2H, t), 3.77 (3H, s), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.37 (2H, m), 7.42(1H, d), 7.51 (2H, m), 7.55-7.67 (3H, перекрывающийся m), 11.02 (1H, s), 12.27 (1H, s).

Код пути\*: 1В

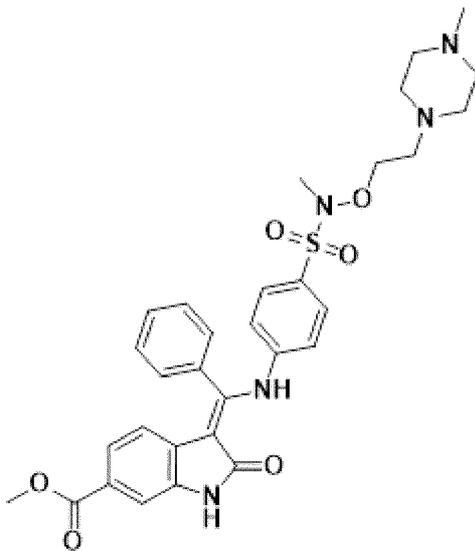
**Пример 24:**



(Z)-Метил-3-(((4-(5-метил-1,2,5-оксадиазепан-2-карбонил)фенил)амино)(фенил)метиле́н)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

**Пример 25:**



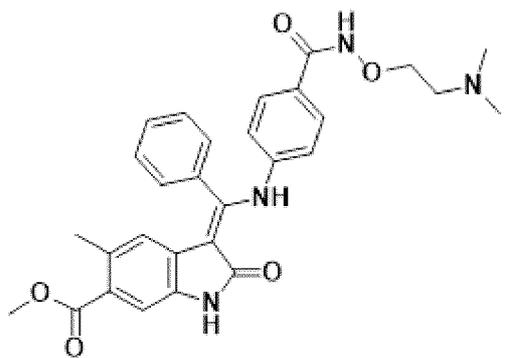
(Z)-Метил-3-(((4-(N-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)сульфамойл)фенил)амино)(фенил)метиле́н)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1А

**Пример 26:**

$R^t$  1.55 мин (способ 1);  $m/z$  513  $(M+H)^+$  ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 2.59-2.61 (2H, перекрывающийся m), 2.68-2.71 (2H, перекрывающийся m), 3.77 (3H, s), 3.74-3.79 (4H, перекрывающийся m), 5.87 (1H, d), 6.85 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.37-7.45 (3H, перекрывающийся m), 7.51 (2H, m), 7.56-7.70 (3H, перекрывающийся m), 11.00 (1H, s), 12.29 (1H, s).

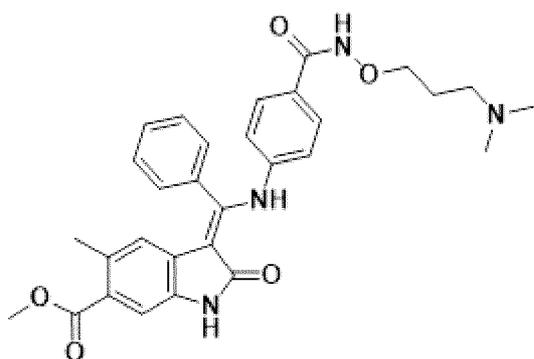
$R^t$  1.70 мин (способ 1);  $m/z$  606  $(M+H)^+$  ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.30-2.48 (6H, перекрывающийся m), 2.67 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.00 (2H, t), 5.90 (1H, d), 6.96 (2H, m), 7.23 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.58 (2H, m), 7.61-7.75 (5H, перекрывающийся m), 11.09 (1H, s), 12.37 (1H, s). (Отсутствие 7H-предполагаемого перекрытия растворителем).



(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат  
Код пути\*: 1В

$R^t$  1.95 мин (способ 1);  $m/z$  515 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.53 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.93 (2H, t), 5.58 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.52 (2H, m), 7.57-7.71 (3H, перекрывающийся m), 10.87 (1H, s), 11.31 (1H, s), 12.19 (1H, s).

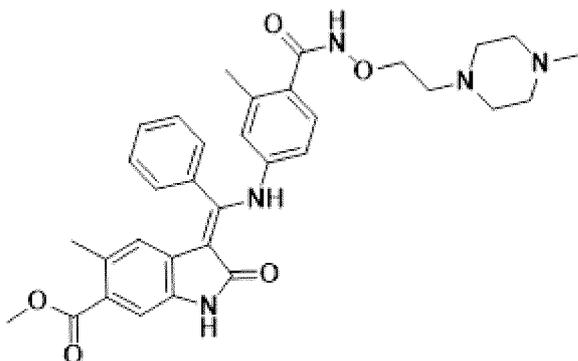
**Пример 27:**



(Z)-Метил-3-(((4-((3-(диметиламино)пропокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат  
Код пути\*: 1В

$R^t$  2.00 мин (способ 1);  $m/z$  529 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.70 (2H, m), 2.09-2.18 (9H, перекрывающийся m), 2.34 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.84 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.88 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.48-7.57 (4H, перекрывающийся m), 7.58-7.70 (3H, перекрывающийся m), 10.88 (1H, s), 12.22 (1H, s).

**Пример 28:**

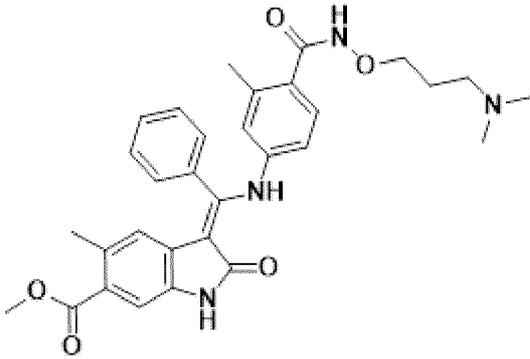


$R^t$  1.93 мин (способ 1);  $m/z$  584 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.18 (6H, s), 3.75 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.57 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.70 (3H, перекрывающийся m), 10.89

(Z)-Метил-5-метил-3-(((3-метил-4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

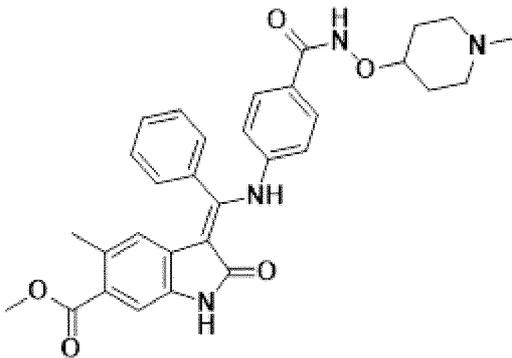
**Пример 29:**



(Z)-Метил-3-(((4-((3-(диметиламино)пропокси)карбамоил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

**Пример 30:**



(Z)-Метил-5-метил-3-(((4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

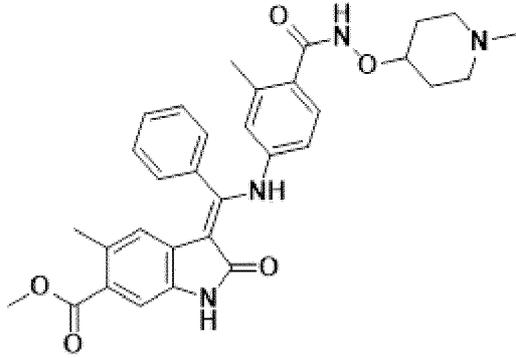
(1H, s), 12.22 (1H, s), (Отсутствие 10H-предполагаемого перекрытия растворителем).

$R^t$  2.02 мин (способ 1);  $m/z$  543 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 1.69 (2H, m), 2.12 (6H, s), 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.31 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.85 (2H, t), 5.58 (1H, s), 6.59 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.52 (2H, dd), 7.57-7.71 (3H, перекрывающийся m), 10.87 (1H, s), 12.18 (1H, s).

$R^t$  1.96 мин (способ 1);  $m/z$  541 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 1.49-1.61 (2H, перекрывающийся m), 1.78-1.87 (2H, перекрывающийся m), 1.96-2.06 (2H, перекрывающийся m), 2.13 (6H, s), 2.55-2.64 (2H, перекрывающийся m), 3.75 (3H, s), 3.82 (1H, m), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.50-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.58-7.69 (3H, перекрывающийся m), 10.89 (1H, s), 11.36 (1H, s), 12.22 (1H, s).

Код пути\*: 1В

**Пример 31:**

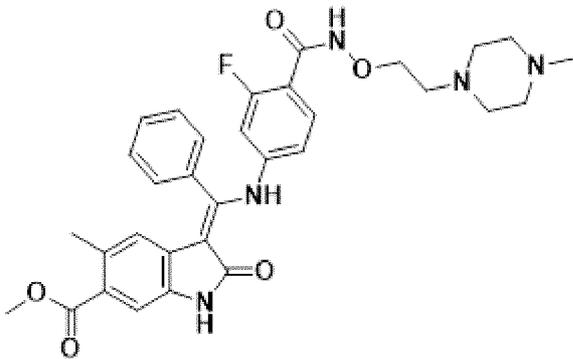


(Z)-Метил-5-метил-3-(((3-метил-4-(((1-метилпиперидин-4-ил)окси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.99 мин (способ 1);  $m/z$  555 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.50-1.62 (2H, перекрывающийся m), 1.77-1.89 (2H, перекрывающийся m), 1.97-2.07 (2H, перекрывающийся m), 2.10-2.18 (9H, перекрывающийся m), 2.53-2.63 (2H, перекрывающийся m), 3.75 (3H, s), 3.82 (1H, m), 5.58 (1H, s), 6.58 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.52 (2H, m), 7.57-7.71 (3H, перекрывающийся m), 10.87 (1H, s), 11.13 (1H, s), 12.19 (1H, s).

Код пути\*: 1В

**Пример 32:**

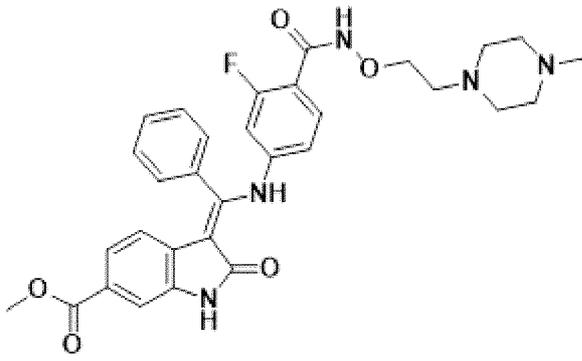


(Z)-Метил-3-(((3-фтор-4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.86 мин (способ 1);  $m/z$  588 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.10-2.15 (6H, перекрывающийся m), 2.19-2.46 (8H, перекрывающийся m), 2.52-2.55 (2H, перекрывающийся m), 3.76 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.63 (1H, s), 6.59 (1H, dd), 6.77 (1H, dd), 7.36 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.51-7.59 (2H, перекрывающийся m), 7.61-7.72 (3H, перекрывающийся m), 10.92 (1H, s), 12.15 (1H, s).

Код пути\*: 1В

**Пример 33:**

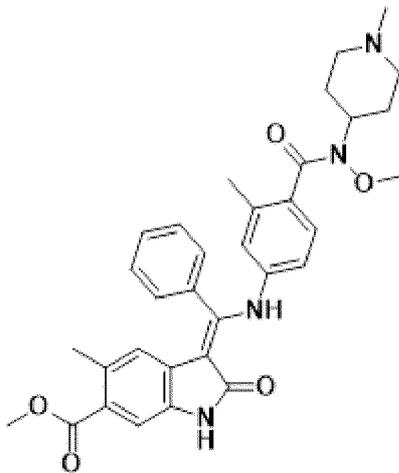


(Z)-Метил-3-(((3-фтор-4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.73 мин (способ 1);  $m/z$  574 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.16-2.47 (8H, перекрывающийся m), 2.51-2.56 (2H, перекрывающийся m), 3.78 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.89 (1H, d), 6.57 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.22 (1H, dd), 7.35-7.44 (2H, перекрывающийся m), 7.51-7.58 (2H, перекрывающийся m), 7.58-7.70 (3H, перекрывающийся m), 11.06 (1H, s), 12.21 (1H, s).

Код пути\*: 1В

#### Пример 34:

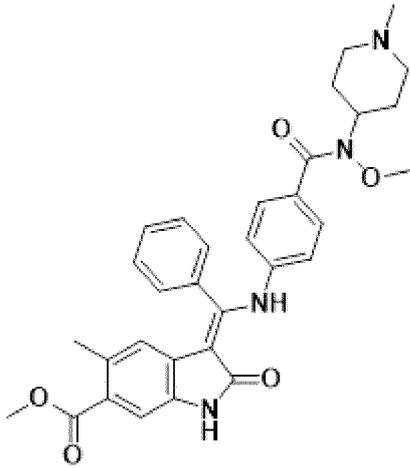


(Z)-Метил-3-(((4-(метокси(1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.69 мин (способ 1);  $m/z$  569 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.57-1.69 (2H, перекрывающийся m), 1.74-1.89 (4H, перекрывающийся m), 2.06 (3H, s), 2.10-2.18 (6H, перекрывающийся m), 2.73-2.84 (2H, перекрывающийся m), 3.35-3.45 (3H, br s), 3.75 (3H, s), 5.64 (1H, s), 6.63 (1H, d), 6.83 (1H, s), 7.01 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.49 (2H, m), 7.54-7.67 (3H, перекрывающийся m), 10.85 (1H, s), 12.13 (1H, s). (Отсутствие 1H-предполагаемого затемнения растворителем).

Код пути\*: 1В

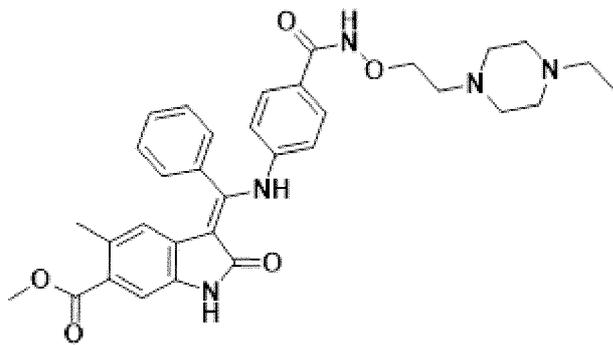
#### Пример 35:



(Z)-Метил-3-(((4-(метокси(1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

**Пример 36:**



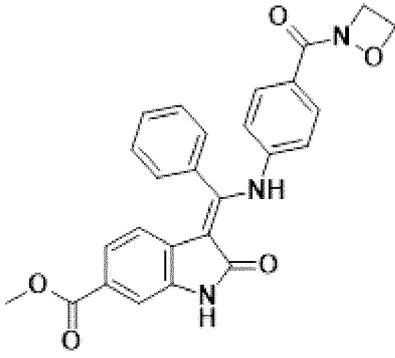
(Z)-Метил-3-(((2-((4-этилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

**Пример 37:**

$R^t$  1.67 мин (способ 1);  $m/z$  555  $(M+H)^+$  ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.61-1.69 (2H, перекрывающийся m), 1.74-1.89 (4H, перекрывающийся m), 2.13 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.74-2.83 (2H, перекрывающийся m), 3.45 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.85 (1H, m), 5.64 (1H, s), 6.89 (2H, d), 7.31-7.39 (3H, перекрывающийся m), 7.51 (2H, m), 7.56-7.68 (3H, перекрывающийся m), 10.87 (1H, s), 12.20 (1H, s).

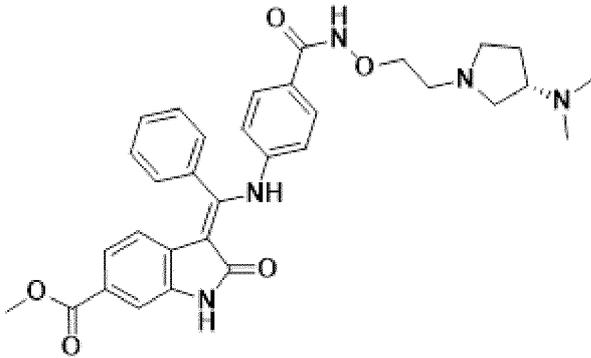
$R^t$  1.54 мин (способ 1);  $m/z$  584  $(M+H)^+$  ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 0.97 (3H, m), 2.13 (3H, s), 2.22-2.48 (10H, перекрывающийся m), 2.54 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.58-7.69 (3H, перекрывающийся m), 10.89 (1H, s), 11.57 (1H, br s), 12.22 (1H, s).



(Z)-Метил-3-(((4-(1,2-оксазетидин-2-карбонил)фенил)амино)(фенил)метиле)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1С

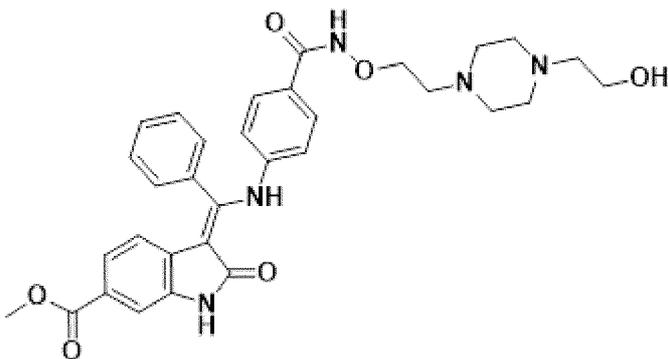
**Пример 38:**



(S,Z)-Метил-3-(((4-((2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метиле)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, формиат

Код пути\*: 1С

**Пример 39:**



$R^t$  2.35 мин (способ 1);  $m/z$  456 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 3.77 (3H, s), 4.05-4.12 (2H, перекрывающийся m), 4.40-4.47 (2H, перекрывающийся m), 5.88 (1H, d), 6.85 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.39-7.54 (5H, перекрывающийся m), 7.55-7.66 (3H, перекрывающийся m), 11.02 (1H, s), 12.26 (1H, s).

$R^t$  1.30 мин (способ 1);  $m/z$  570 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 1.60 (1H, m), 1.83 (1H, m), 2.13 (6H, s), 2.36 (1H, m), 2.57-2.79 (6H, перекрывающийся m), 3.77 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.50-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.68 (3H, перекрывающийся m), 8.20 (1H, s), 11.04 (1H, s), 12.28 (1H, s).

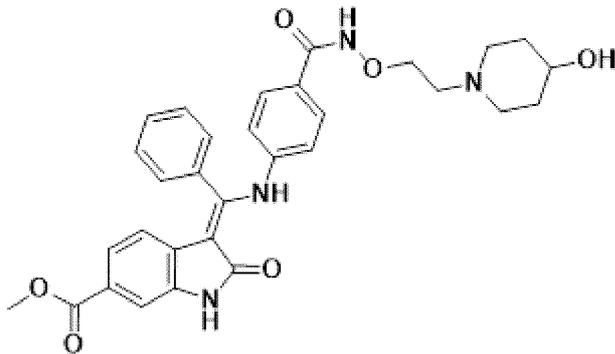
$R^t$  1.41 мин (способ 1);  $m/z$  586 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 2.30-2.47 (8H, перекрывающийся m), 2.53 (2H, m), 3.47 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.50-7.56 (4H,

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

перекрывающийся m), 7.57-7.70 (3H, перекрывающийся m), 8.23 (1H, s), 11.04 (1H, s), 12.28 (1H, s). (Отсутствие 2H-предполагаемого затемнения растворителем).

Код пути\*: 1С

**Пример 40:**

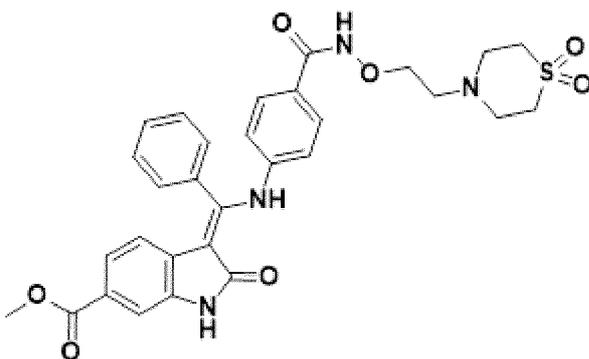


(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.59 мин (способ 1);  $m/z$  557 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.27-1.44 (2H, перекрывающийся m), 1.60-1.76 (2H, перекрывающийся m), 2.00-2.19 (2H, перекрывающийся m), 2.54-2.58 (2H, перекрывающийся m), 2.71-2.81 (2H, перекрывающийся m), 3.43 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.86 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.48-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.56-7.68 (3H, перекрывающийся m), 8.20 (1H, s), 11.03 (1H, s), 12.28 (1H, s).

Код пути\*: 1С

**Пример 41:**

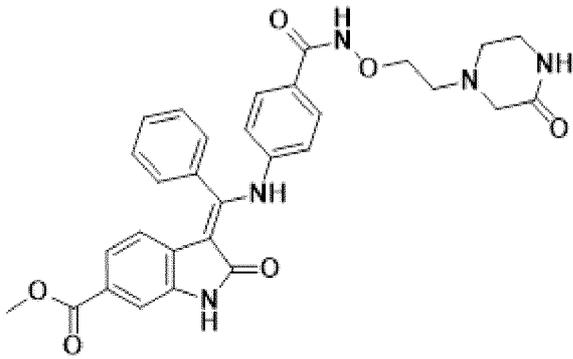


$R^t$  1.75 мин (способ 1);  $m/z$  591 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.82-2.89 (2H, m), 3.05-3.17 (8H, перекрывающийся m), 3.77 (3H, s), 3.97 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.87 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.50-7.56 (4H,

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(1,1-диоксидотиоморфолино)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1С

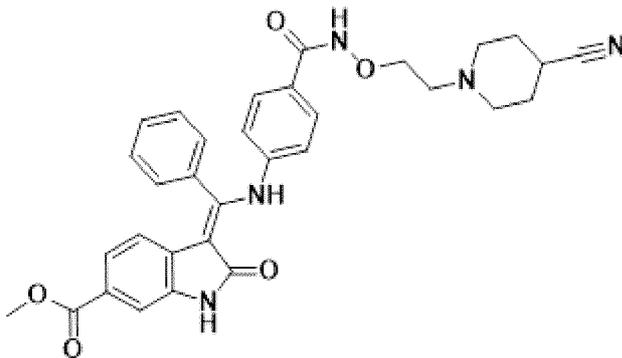
**Пример 42:**



(Z)-Метил-2-оксо-3-(((4-((2-(3-оксопиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-индолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1С

**Пример 43:**



(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-цианопиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, гемиформиат

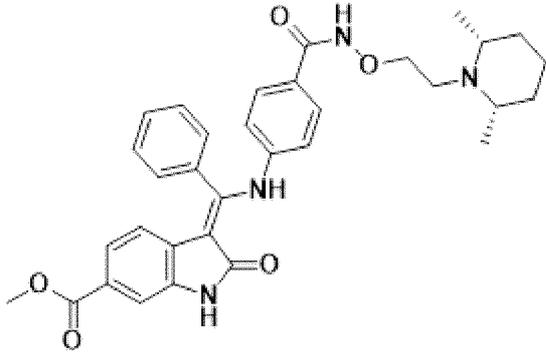
перекрывающийся m), 7.57-7.68 (3H, перекрывающийся m), 11.03 (1H, s), 11.63 (1H, s), 12.28 (1H, s).

R<sup>t</sup> 1.47 мин (способ 1); m/z 556 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.60-2.67 (4H, перекрывающийся m), 3.02 (2H, s), 3.09-3.17 (2H, перекрывающийся m), 3.77 (3H, s), 3.95 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.49-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.68 (3H, перекрывающийся m), 7.69-7.75 (1H, m), 11.03 (1H, s), 11.58 (1H, s), 12.28 (1H, s).

R<sup>t</sup> 1.55 мин (способ 1); m/z 566 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 1.59-2.00 (4H, перекрывающийся d), 2.52-2.96 (6H, перекрывающийся m), 3.77 (3H, s), 3.98 (2H, m), 5.87 (1H, d), 6.87 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.49-7.57 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.70 (3H, перекрывающийся m), 8.13 (0.5H, s), 11.02 (1H, d), 12.28 (1H, s). (Отсутствие 1H-предполагаемого затемнения растворителем).

Код пути\*: 1С

**Пример 44:**

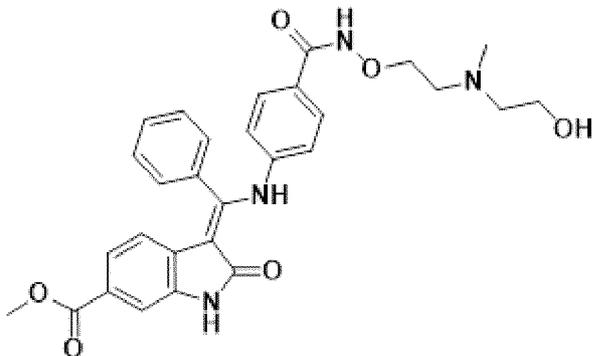


(Z)-Метил-3-(((4-((2-((2*S*,6*R*)-2,6-  
диметилпиперидин-1-  
ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)  
метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.59 мин (способ 1);  $m/z$  569  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$  (смесь  
ротамеров): 0.80 и 0.87 (3H, 2 x  
d), 0.92-1.67 (9H,  
перекрывающийся m), 1.74-1.98  
(2H, перекрывающийся m), 3.77  
(3H, s), 5.85 и 5.89 (1H, 2 x d),  
6.83 (2H, d), 6.92-7.19 (1H, m),  
7.06 (1H, m), 7.43 (2H, m), 7.52  
(2H, m), 7.54-7.68 (3H,  
перекрывающийся m), 8.45 (1H,  
s), 11.03 (1H, m), 12.28 (1H, m),  
(Отсутствие 4H-предполагаемого  
затемнения растворителем).

Код пути\*: 1С

**Пример 45:**

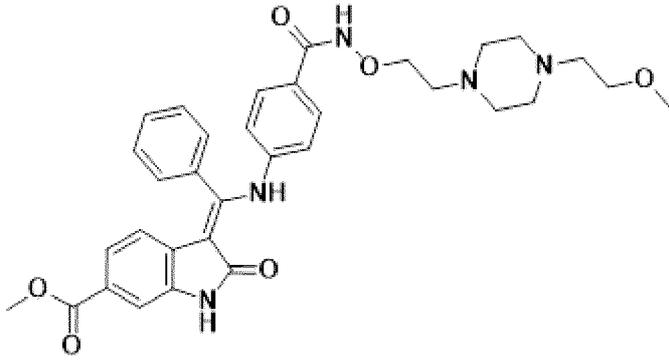


(Z)-Метил-3-(((4-((2-((2-  
гидроксиэтил)(метил)амино)этокси)карбамоил)  
фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-  
карбоксилат

$R^t$  1.40 мин (способ 1);  $m/z$  531  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 2.22  
(3H, s), 2.45 (2H, t), 2.62 (2H, t),  
3.45 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.91 (2H,  
t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.20  
(1H, m), 7.42 (1H, d), 7.47-7.57  
(4H, перекрывающийся m), 7.57-  
7.70 (3H, перекрывающийся m),  
8.32 (1H, s), 11.03 (1H, s), 12.28  
(1H, s).

Код пути\*: 1С

**Пример 46:**

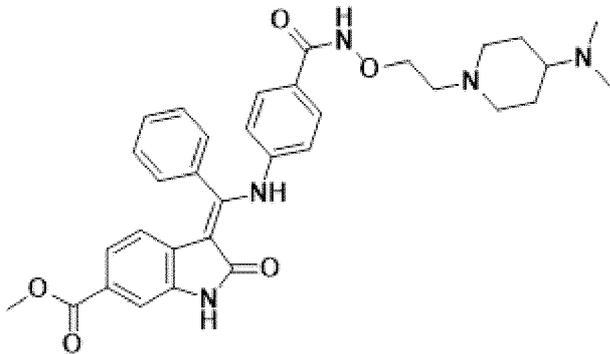


(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, формиат

$R^t$  1.44 мин (способ 1);  $m/z$  600 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 2.31-2.47 (8H, перекрывающийся m), 2.51-2.56 (2H, перекрывающийся m), 3.22 (3H, s), 3.40 (2H, t), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.87 (1H, d), 6.86 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42 (1H, d), 7.48-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.56-7.69 (3H, перекрывающийся m), 8.19 (1H, s), 11.03 (1H, s), 12.28 (1H, s). (Отсутствие 2H-предполагаемого затемнения растворителем).

Код пути\*: 1С

**Пример 47:**

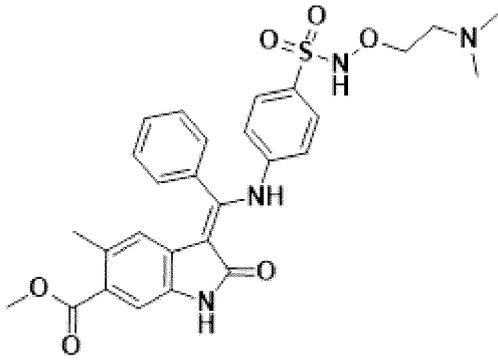


(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, формиат

$R^t$  1.20 мин (способ 1);  $m/z$  584 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.25-1.45 (2H, перекрывающийся m), 1.68-1.78 (2H, перекрывающийся m), 1.88-2.03 (2H, перекрывающийся m), 2.27 (6H, s), 2.51-2.59 (3H, перекрывающийся m), 2.92-2.99 (2H, перекрывающийся m), 3.77 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.86 (1H, d), 6.85 (2H, m), 7.20 (1H, dd), 7.42 (1H, m), 7.49-7.68 (7H, перекрывающийся m), 8.22 (1H, s), 11.04 (1H, s), 12.28 (1H, s).

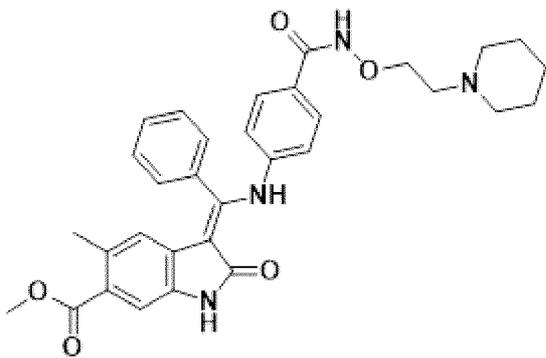
Код пути\*: 1С

**Пример 48:**



(Z)-Метил-3-(((4-(N-(2-(диметиламино)этоксисульфамойл)фенил)амино) (фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат  
Код пути\*: 1А

**Пример 49:**

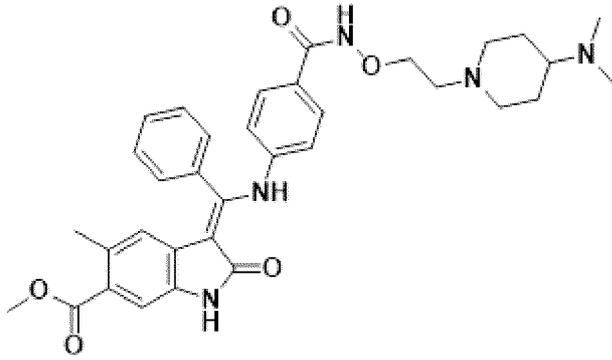


(Z)-Метил-5-метил-2-оксо-3-(фенил((4-((2-(пиперидин-1-ил)этоксикарбамоил)фенил)амино)метил)-индолин-6-карбоксилат  
Код пути\*: 1С

**Пример 50:**

R<sup>t</sup> 1.65 мин (способ 1); m/z 551 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.09 (6H, s), 2.14 (3H, s), 2.39 (2H, t), 3.76 (3H, s), 3.89 (2H, t), 5.64 (1H, s), 6.96 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.52-7.73 (7H, перекрывающийся m), 8.20 (1H, s), 10.94 (1H, s), 12.25 (1H, s).

R<sup>t</sup> 1.73 мин (способ 1); m/z 555 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 1.33-1.39 (2H, перекрывающийся m), 1.42-1.52 (4H, перекрывающийся m), 2.13 (3H, s), 2.34-2.44 (4H, перекрывающийся m), 2.53 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.69 (3H, перекрывающийся m), 8.20 (1H, s), 10.89 (1H, s), 12.21 (1H, s).

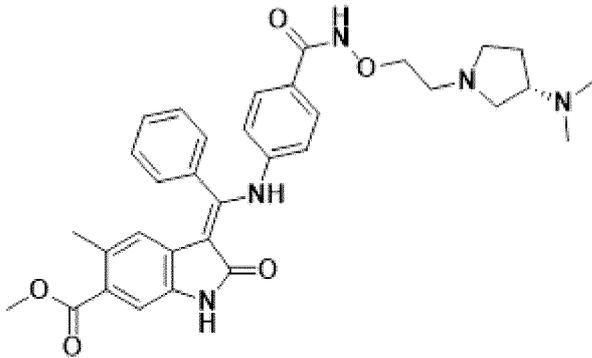


(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)этоксикарбамоил)фенил)амино)(фенил)метиле)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, формиат

$R^t$  1.33 мин (способ 1);  $m/z$  598 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.30-1.43 (2H, перекрывающийся m), 1.68-1.76 (2H, перекрывающийся m), 1.89-2.01 (2H, перекрывающийся m), 2.10-2.19 (5H, перекрывающийся m), 2.22 (6H, s), 2.90-2.98 (2H, перекрывающийся m), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.57 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.68 (3H, перекрывающийся m), 8.22 (1H, s), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s). (Отсутствие 1H-предполагаемого затемнения растворителем).

Код пути\*: 1С

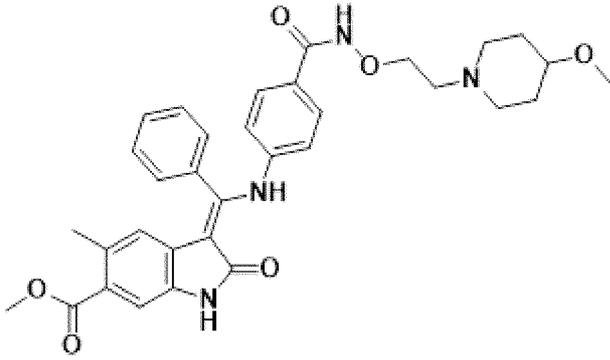
### Пример 51:



(S,Z)-Метил-3-(((4-((2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)этоксикарбамоил)фенил)амино)(фенил)метиле)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, формиат

$R^t$  1.32 мин (способ 1);  $m/z$  584 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.59 (1H, m), 1.82 (1H, m), 2.08-2.17 (9H, перекрывающийся m), 2.35 (1H, m), 2.55-2.79 (5H, перекрывающийся m), 3.75 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.70 (3H, перекрывающийся m), 8.20 (1H, s), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s). (Отсутствие 1H-предполагаемого затемнения растворителем).

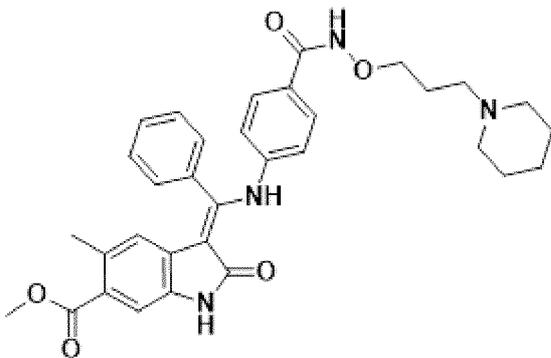
Код пути\*: 1С

**Пример 52:**

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  2.05 мин (способ 2);  $m/z$  585 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.30-1.43 (2H, перекрывающийся m), 1.75-1.83 (2H, перекрывающийся m), 2.06-2.16 (5H, перекрывающийся m), 2.53 (1H, m), 2.68-2.76 (2H, перекрывающийся m), 3.07-3.17 (2H, перекрывающийся m), 3.21 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.57 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.68 (3H, перекрывающийся m), 8.34 (1H, s), 10.89 (1H, s), 12.21 (1H, s).

Код пути\*: 1C

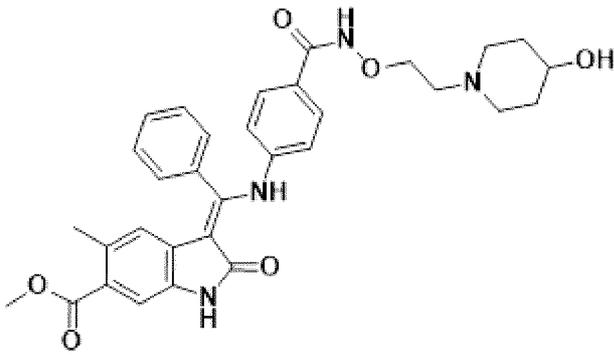
**Пример 53:**

(Z)-Метил-5-метил-2-оксо-3-(фенил((4-((3-(пиперидин-1-ил)пропокси)карбамоил)фенил)амино)метилен)индолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.77 мин (способ 1);  $m/z$  569 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$  1.32-1.41 (2H, перекрывающийся m), 1.43-1.53 (4H, перекрывающийся m), 1.72 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.26-2.40 (6H, перекрывающийся m), 3.76 (3H, s), 3.85 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.88 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.48-7.57 (4H, перекрывающийся m), 7.59-7.69 (3H, перекрывающийся m), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s).

Код пути\*: 1B

**Пример 54:**

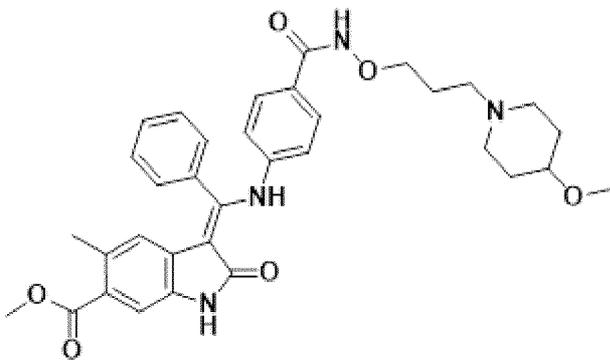


(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, формиат

$R^t$  1.60 мин (способ 1);  $m/z$  571  $(M+H)^+$  ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.27-1.40 (2H, перекрывающийся m), 1.48 (1H, m), 1.60-1.70 (2H, перекрывающийся m), 1.81 (1H, m), 2.07 (1H, перекрывающийся m), 2.13 (3H, s), 2.70-2.84 (2H, перекрывающийся m), 3.10 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.91 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.85 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.47-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.58-7.67 (3H, перекрывающийся m), 8.31 (2H, s), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s).

Код пути\*: 1C

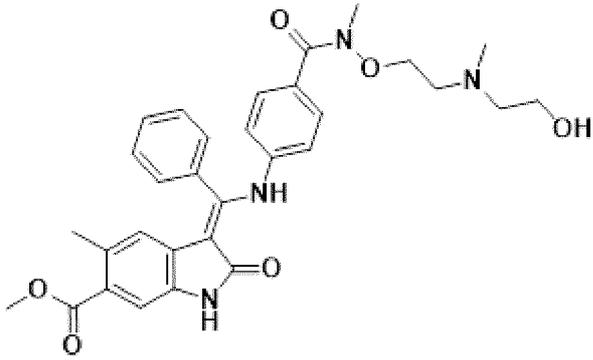
#### Пример 55:



(Z)-Метил-3-(((4-((3-(4-метоксипиперидин-1-ил)пропокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.74 мин (способ 1);  $m/z$  599  $(M+H)^+$  ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.31-1.43 (2H, перекрывающийся m), 1.70 (2H, m), 1.76-1.83 (2H, перекрывающийся m), 1.96-2.09 (2H, перекрывающийся m), 2.14 (3H, s), 2.36 (2H, t), 2.60-2.70 (2H, перекрывающийся m), 3.14 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.84 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.88 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.48-7.57 (4H, перекрывающийся m), 7.59-7.69 (3H, перекрывающийся m), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s).

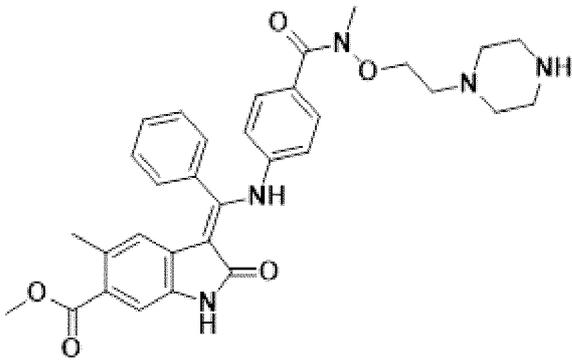
Код пути\*: 1B

**Пример 56:**

(Z)-Метил-3-(((4-((2-((2-  
гидроксиэтил)(метил)амино)этокси)(метил)  
карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-  
2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1D

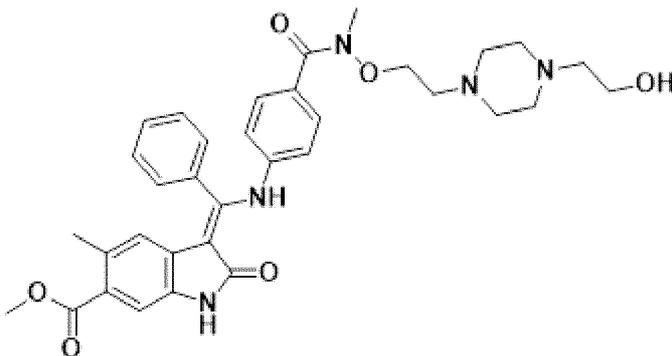
R<sup>t</sup> 1.61 мин (способ 1); m/z 559  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.06  
(3H, s), 2.14 (3H, s), 2.32-2.38 (4H,  
перекрывающийся m), 3.22 (3H,  
s), 3.39 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.76  
(3H, s), 4.26 (1H, m), 5.62 (1H, s),  
6.86 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.44  
(2H, m), 7.52 (2H, m), 7.57-7.69  
(3H, перекрывающийся m), 10.84  
(1H, s), 12.22 (1H, s).

**Пример 57:**

(Z)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(пиперазин-1-  
ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)  
метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1D

R<sup>t</sup> 1.51 мин (способ 1); m/z 570  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.14  
(3H, s), 2.26-2.34 (6H,  
перекрывающийся m), 2.77-2.79  
(4H, перекрывающийся m), 3.21  
(3H, s), 3.75 (3H, s), 3.79 (2H, t),  
5.61 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.37  
(1H, s), 7.43 (2H, m), 7.52 (2H, m),  
7.57-7.69 (3H, перекрывающийся  
m), 10.87 (1H, s), 12.22 (1H, s).

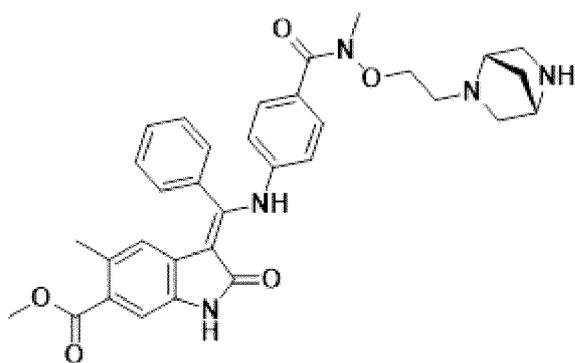
**Пример 58:**

R<sup>t</sup> 1.56 мин (способ 1); m/z 614  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.14 (s,  
3H), 2.17-2.44 (12H,  
перекрывающийся m), 3.21 (3H,  
s), 3.48 (2H, m), 3.70-3.83 (5H,  
перекрывающийся m), 4.36 (1H,  
m), 5.62 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.36

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1D

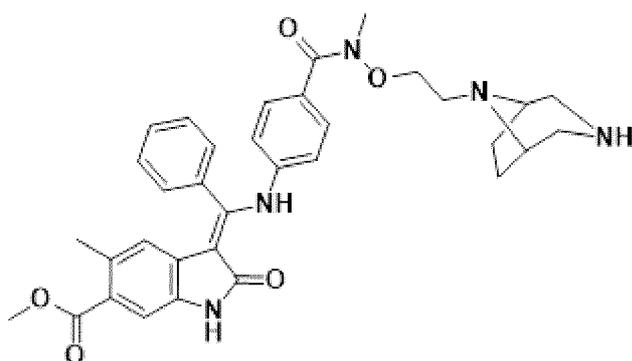
**Пример 59:**



(Z)-Метил-3-(((4-((2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1D

**Пример 60:**



(Z)-Метил-3-(((4-((2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

(1H, s), 7.42 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.56-7.69 (3H, перекрывающийся m), 10.88 (1H, s), 12.22 (1H, s).

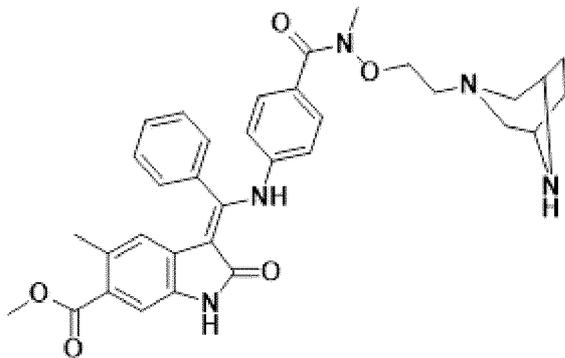
R<sup>t</sup> 1.42 мин (способ 1); m/z 582 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 1.38 (1H, m), 1.53 (1H, m), 2.14 (3H, s), 2.21 (1H, m), 2.42-2.54 (2H, перекрывающийся m), 2.58-2.70 (2H, перекрывающийся m), 2.85 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.70 (2H, t), 3.75 (3H, s), 5.61 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.57-7.68 (3H, перекрывающийся m), 10.87 (1H, s), 12.22 (1H, br. s).

R<sup>t</sup> 1.47 мин (способ 1); m/z 596 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 1.56-1.65 (2H, перекрывающийся m), 1.66-1.75 (2H, перекрывающийся m), 2.13 (3H, s), 2.22 (2H, t), 2.64-2.70 (2H, перекрывающийся m), 2.89-2.94 (2H, перекрывающийся m), 3.22 (3H, s), 3.72-3.78 (5H, перекрывающийся m), 5.60 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.57-7.70 (3H, перекрывающийся m), 10.88

(1H, s), 12.23 (1H, s), (Отсутствие 2H-предполагаемого перекрывания растворителем).

Код пути\*: 1D

**Пример 61:**

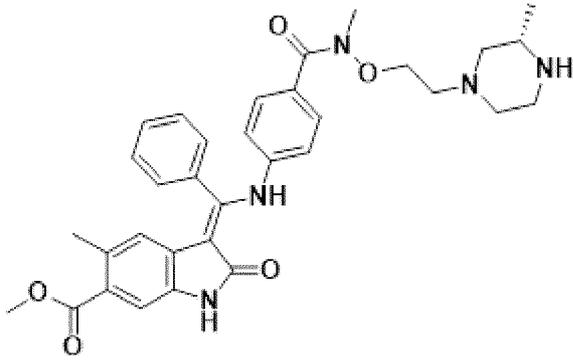


(Z)-Метил-3-(((4-((2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этоксид)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

R<sup>t</sup> 1.65 мин (способ 1); m/z 596 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 1.57-1.67 (4H, перекрывающийся m), 2.04-2.10 (2H, перекрывающийся m), 2.14 (3H, s), 2.27 (2H, t), 2.45-2.48 (2H, перекрывающийся m), 3.21 (3H, s), 3.39-3.45 (2H, перекрывающийся m), 3.74 (2H, t), 3.75 (3H, s), 5.62 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.32-7.42 (3H, перекрывающийся m), 7.52 (2H, m), 7.56-7.70 (3H, перекрывающийся m), 10.87 (1H, s), 12.21 (1H, s).

Код пути\*: 1D

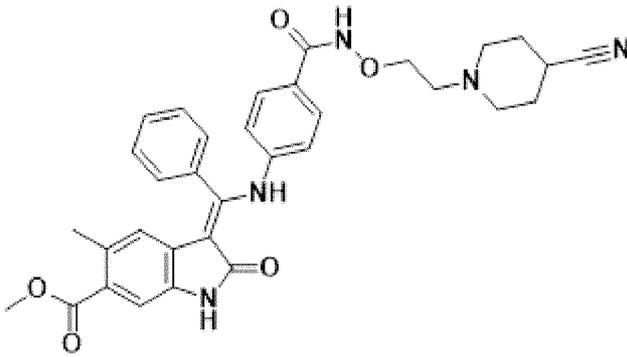
**Пример 62:**



(*S,Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1D

**Пример 63:**



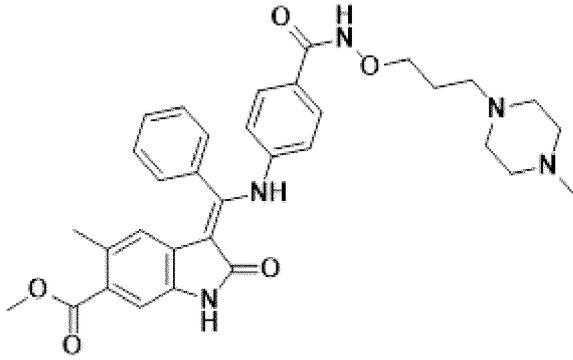
(*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(4-цианопиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат, 0,4 формиат

Код пути\*: 1C

**Пример 64:**

$R^t$  1.56 мин (способ 1);  $m/z$  584 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 0.88 (3H, d), 1.43 (1H, m), 1.75 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.25 (2H, t), 2.73 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.71-3.83 (5H, перекрывающийся m), 5.61 (1H, s), 6.85 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.56-7.69 (3H, перекрывающийся m), 10.87 (1H, s), 12.24 (1H, s), (Отсутствие 4H-предполагаемого перекрывания растворителем).

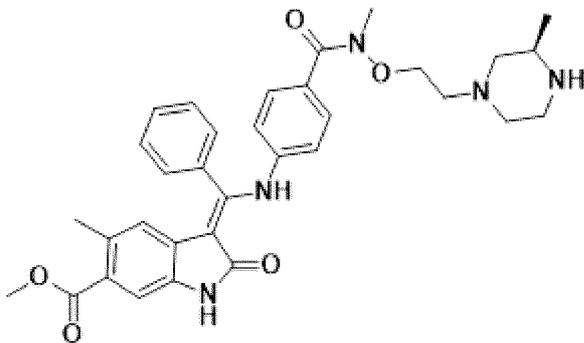
$R^t$  1.70 мин (способ 1);  $m/z$  580 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.60-1.72 (2H, перекрывающийся m), 1.77-1.87 (2H, перекрывающийся m), 2.13 (3H, s), 2.32 (2H, m), 2.52-2.63 (4H, перекрывающийся m), 2.83 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.49-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.58-7.68 (3H, перекрывающийся m), 8.15 (0.4H, s), 10.88 (1H, s), 12.21 (1H, s).



(*Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

**Пример 65:**



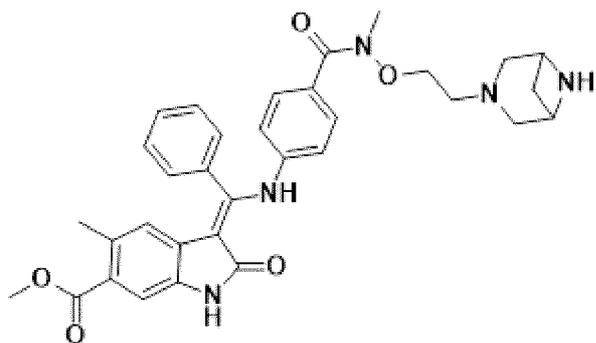
(*R,Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1D

**Пример 66:**

$R^t$  1.42 мин (способ 1);  $m/z$  584 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 1.70 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.21-2.42 (10H, перекрывающийся m), 3.75 (3H, s), 3.84 (2H, t), 5.61 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.48-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.57-7.68 (3H, перекрывающийся m), 10.88 (1H, s), 12.22 (1H, s).

$R^t$  1.54 мин (способ 1);  $m/z$  584 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 0.88 (3H, d), 1.43 (1H, m), 1.75 (1H, m), 2.13 (3H, s), 2.24 (2H, t), 2.51-2.60 (2H, перекрывающийся m), 2.72 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.72-3.83 (5H, перекрывающийся m), 5.61 (1H, s), 6.84 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.44 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.57-7.69 (3H, перекрывающийся m), 10.87 (1H, s), 12.24 (1H, s), (Отсутствие 2H-предполагаемого перекрывания растворителем).

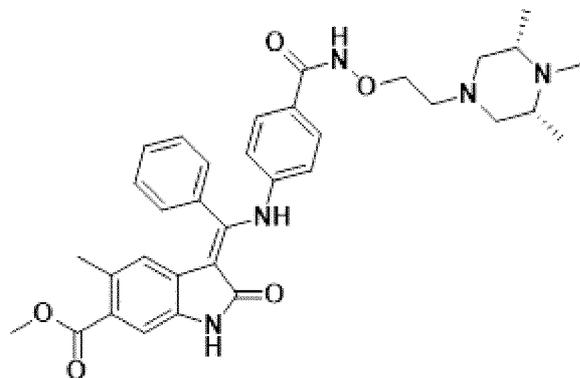


(*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(3,6-  
дизабцикло[3.1.1]гептан-3-  
ил)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)  
метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

$R^t$  1.57 мин (способ 1);  $m/z$  582  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 1.70  
(1H, m), 2.14 (3H, s), 2.25 (1H, m),  
2.51-2.57 (3H, перекрывающийся  
m), 2.79-2.87 (2H,  
перекрывающийся m), 3.23 (3H,  
s), 3.42-3.48 (2H,  
перекрывающийся m), 3.75 (3H,  
s), 3.81 (2H, t), 5.62 (1H, s), 6.83  
(2H, m), 7.37 (1H, s), 7.42 (2H, m),  
7.53 (2H, m), 7.57-7.69 (3H,  
перекрывающийся m), 10.87 (1H,  
s), 12.17 (1H, br s). (Отсутствие  
1H-предполагаемого  
перекрывания растворителем).

Код пути\*: 1D

#### Пример 67:

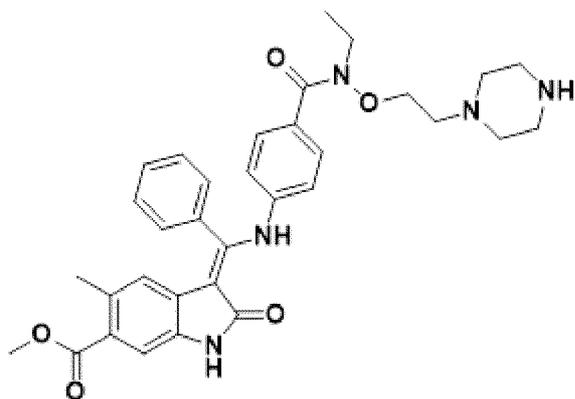


(*Z*)-Метил-5-метил-2-оксо-3-(фенил((4-((2-((3*R*,5*S*)-  
3,4,5-триметилпиперазин-1-  
ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)  
метилен)индолин-6-карбоксилат

$R^t$  2.05 мин (способ 1);  $m/z$  598  
( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ );  $^1H$  ЯМР  $\delta$ : 0.95  
(6H, d), 1.77 (2H, t), 2.04-2.17 (8H,  
перекрывающийся m), 2.76 (2H,  
m), 3.76 (3H, s), 3.92 (2H, t), 5.62  
(1H, s), 6.88 (2H, m), 7.37 (1H, s),  
7.49-7.58 (4H, перекрывающийся  
m), 7.58-7.70 (3H,  
перекрывающийся m), 8.25 (1H,  
s), 10.89 (1H, s), 12.22 (1H, s),  
(Отсутствие 2H-предполагаемого  
перекрывания растворителем).

Код пути\*: 1C

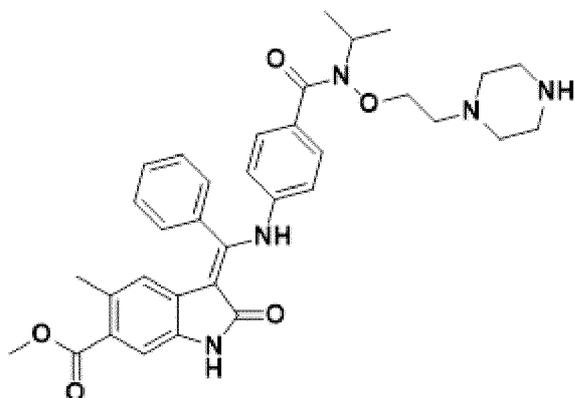
#### Пример 68:



(Z)-Метил-3-(((4-(этил(2-(пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Код пути\*: 1В

**Пример 69:**



(Z)-Метил-3-(((4-(изопропил(2-(пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

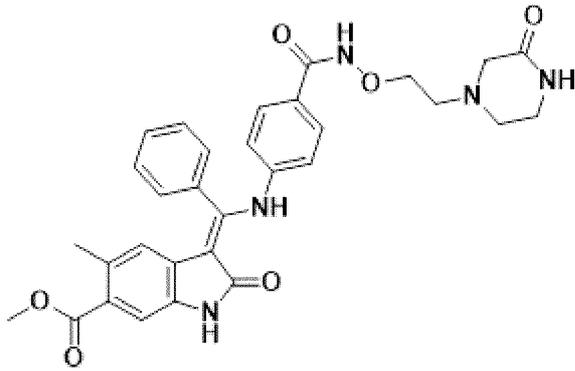
Путь\*: 1В

**Пример 70**

$R^t$  1.57 мин (способ 1);  $m/z$  584 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 1.13 (3H, t), 2.13 (3H, s), 2.16-2.24 (4H, перекрывающийся m), 2.27 (2H, t), 2.60-2.68 (4H, перекрывающийся m), 3.64 (2H, m), 3.73-3.78 (5H, перекрывающийся m), 5.61 (1H, s), 6.86 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.41 (2H, m), 7.52 (2H, m), 7.57-7.69 (3H, перекрывающийся m), 10.87 (1H, s), 12.24 (1H, s).

$R^t$  1.59 мин (способ 1);  $m/z$  598 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 1.18 (6H, d), 2.14 (3H, s), 2.16-2.25 (4H, перекрывающийся m), 2.26 (2H, t), 2.60-2.69 (4H, перекрывающийся m), 3.71 (2H, t), 3.75 (3H, s), 4.30 (1H, m), 5.61 (1H, s), 6.87 (2H, m), 7.29-7.39 (3H, перекрывающийся m), 7.53 (2H, m), 7.56-7.69 (3H, перекрывающийся m), 10.87 (1H, s), 12.23 (1H, s).

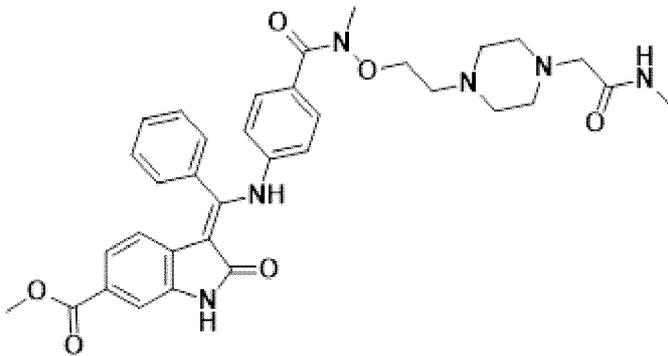
$R^t$  1.61 мин (способ 1);  $m/z$  570 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ); <sup>1</sup>H ЯМР  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.59-2.67 (4H, перекрывающийся m), 3.02 (2H,



(Z)-Метил-5-метил-2-оксо-3-(((4-((2-(3-оксопиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)индолин-6-карбоксилат

Путь\*: 1C

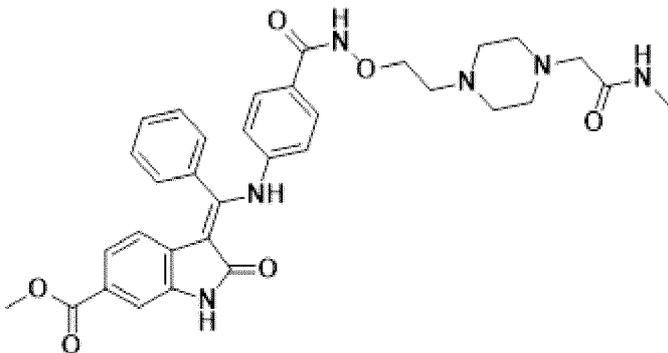
**Пример 71:**



(Z)-Метил-3-(((4-(метил(2-(4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метил)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат

Путь\*: 1D

**Пример 72**



(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-(метиламино)-2-

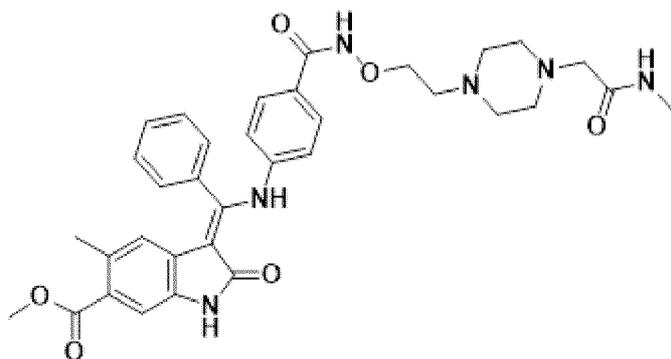
br s), 3.13 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.95 (2H, m), 5.62 (1H, s), 6.88 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.51-7.56 (4H, перекрывающийся m), 7.59-7.69 (3H, перекрывающийся m), 7.72 (1H, br s), 10.89 (1H, s), 11.58 (1H, br s), 12.22 (1H, s).

R<sup>t</sup> 1.56 мин (способ 1); m/z 627 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.24-2.36 (10H, перекрывающийся m), 2.59 (3H, d), 2.87 (2H, s), 3.21 (3H, s), 3.75-3.80 (5H, перекрывающийся m), 5.87 (1H, d), 6.85 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.40-7.44 (3H, перекрывающийся m), 7.51-7.55 (3H, перекрывающийся m), 7.57-7.67 (3H, перекрывающийся m), 11.03 (1H, s), 12.28 (1H, s).

R<sup>t</sup> 1.52 мин (способ 1); m/z 613 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H ЯМР δ: 2.35-2.58 (10H, перекрывающийся m), 2.60 (3H, d), 2.86 (2H, br s), 3.77

оксоэтил)пиперазин-1-  
ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)  
метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат  
Путь\*: 1С

### Пример 73



(Z)-Метил-5-метил-3-(((4-((2-(4-(2-(метиламино)-2-  
оксоэтил)пиперазин-1-  
ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метиле  
н)-2-оксоиндолин-6-карбоксилат  
Путь\*: 1С

(3H, s), 3.93 (2H, t), 5.87 (1H, d),  
6.87 (2H, m), 7.21 (1H, dd), 7.42  
(1H, d), 7.51-7.55 (4H,  
перекрывающийся m), 7.57-7.68  
(4H, перекрывающийся m), 11.04  
(1H, s), 11.56 (1H, br s), 12.28 (1H,  
s).

Rt 1.57 мин (способ 1); m/z 627  
(M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>); 1H ЯМР δ: 2.14  
(3H, s), 2.34-2.54 (8H,  
перекрывающийся m), 2.55 (2H,  
t), 2.60 (3H, s), 2.70 (2H, s), 3.76  
(3H, s), 3.94 (2H, t), 5.62 (1H, s),  
6.38 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.50-  
7.55 (4H, перекрывающийся m),  
7.57-7.68 (4H, перекрывающийся  
m), 10.90 (1H, s), 11.56 (1H, br s),  
12.22 (1H, s).

## Биологическое тестирование: экспериментальные способы

### Анализы ингибирования ферментов

Ингибиторные активности в отношении ферментов соединений, раскрываемых в настоящем документе, определяли с использованием анализа ADP-Glo™ (Promega, UK). Анализы для FGFR1, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  и VEGFR2 выполняли в буфере, содержащем 40 мМ Tris, pH 7,5, 20 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1 мг/мл BSA и 1 мМ DTT; тогда как анализы для FGFR3 и VEGFR1 выполняли в вышеупомянутом буфере, дополненном 2 мМ MnCl<sub>2</sub>.

### Ингибирование фермента FGFR1

Ингибиторные активности соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении FGFR1 (FGFR1 Kinase Enzyme System: Promega) оценивали путем смешивания белка FGFR1 (3,12 нг/мл, 2 мкл), субстрата (Poly (4:1 Glu<sub>4</sub>, Tyr<sub>1</sub>), 100 нг/мл, 2 мкл) с тестируемым соединением (2 мкл либо при 3 мкМ, 0,67 мкМ, 0,15 мкМ, 0,033 мкМ, 0,0073 мкМ, 0,0016 мкМ, 0,0036 мкМ, либо при 0,00008 мкМ) в течение 90 минут при 25°C. Затем инициировали киназную реакцию путем добавления АТФ (50 мкМ, 2 мкл) и смесь инкубировали в течение 1 часа при 25°C. Добавляли реагент ADP-Glo™ в течение 40 минут (8 мкл), затем добавляли проявляющий реагент (16 мкл) в течение 40 минут перед выявлением на устройстве для считывания микропланшетов (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

#### *Ингибирование фермента FGFR3*

Ингибиторные активности соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении FGFR3 (FGFR3 Kinase Enzyme System: Promega) оценивали путем смешивания белка FGFR3 (12,5 нг/мл, 2 мкл), субстрата (Poly (Ala<sub>6</sub>, Glu<sub>2</sub>, Lys<sub>5</sub>, Tyr<sub>1</sub>), 100 нг/мл, 2 мкл) с тестируемым соединением (2 мкл либо при 3 мкМ, 0,67 мкМ, 0,15 мкМ, 0,033 мкМ, 0,0073 мкМ, 0,0016 мкМ, 0,0036 мкМ, либо при 0,00008 мкМ) в течение 90 минут при 25°C. Затем инициировали киназную реакцию путем добавления АТФ (50 мкМ, 2 мкл) и смесь инкубировали в течение 90 минут при 25°C. Добавляли реагент ADP-Glo™ в течение 40 минут (8 мкл), затем добавляли проявляющий реагент (16 мкл) в течение 40 минут перед выявлением на устройстве для считывания микропланшетов (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

#### *Ингибирование фермента PDGFR $\alpha$*

Ингибиторные активности соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении PDGFR $\alpha$  (PDGFR $\alpha$  Kinase Enzyme System: Promega) оценивали путем смешивания белка PDGFR $\alpha$  (12,5 нг/мл, 2 мкл), субстрата (Poly (4:1 Glu<sub>4</sub>, Tyr<sub>1</sub>), 100 нг/мл, 2 мкл) с тестируемым соединением (2 мкл либо при 3 мкМ, 0,67 мкМ, 0,15 мкМ, 0,033 мкМ, 0,0073 мкМ, 0,0016 мкМ, 0,0036 мкМ, либо при 0,00008 мкМ) в течение 90 минут при 25°C. Затем инициировали киназную реакцию путем добавления АТФ (25 мкМ, 2 мкл) и смесь инкубировали в течение 1 часа при 25°C. Добавляли реагент ADP-Glo™ в течение 40 минут (8 мкл), затем добавляли проявляющий реагент (16 мкл) в течение 40

минут перед выявлением на устройстве для считывания микропланшетов (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

#### *Ингибирование фермента PDGFR $\beta$*

Ингибиторные активности соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении PDGFR $\beta$  (PDGFR $\beta$  Kinase Enzyme System: Promega) оценивали путем смешивания белка PDGFR $\beta$  (6,25 нг/мл, 2 мкл), субстрата (Poly (4:1 Glu<sub>4</sub>, Tyr<sub>1</sub>), 100 нг/мл, 2 мкл) с тестируемым соединением (2 мкл либо при 3 мкМ, 0,67 мкМ, 0,15 мкМ, 0,033 мкМ, 0,0073 мкМ, 0,0016 мкМ, 0,0036 мкМ, либо при 0,00008 мкМ) в течение 90 минут при 25°C. Затем инициировали киназную реакцию путем добавления АТФ (25 мкМ, 2 мкл) и смесь инкубировали в течение 1 часа при 25°C. Добавляли реагент ADP-Glo™ в течение 40 минут (8 мкл), затем добавляли проявляющий реагент (16 мкл) в течение 40 минут перед выявлением на устройстве для считывания микропланшетов (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

#### *Ингибирование фермента VEGFR1*

Ингибиторные активности соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении VEGFR1 (VEGFR1 Kinase Enzyme System: Promega) оценивали путем смешивания белка VEGFR1 (12,5 нг/мл, 2 мкл), субстрата (IGFR1Rtide, 100 нг/мл, 2 мкл) с тестируемым соединением (2 мкл либо при 3 мкМ, 0,67 мкМ, 0,15 мкМ, 0,033 мкМ, 0,0073 мкМ, 0,0016 мкМ, 0,0036 мкМ, либо при 0,00008 мкМ) в течение 90 минут при 25°C. Затем инициировали киназную реакцию путем добавления АТФ (50 мкМ, 2 мкл) и смесь инкубировали в течение 90 минут при 25°C. Добавляли реагент ADP-Glo™ в течение 40 минут (8 мкл), затем добавляли проявляющий реагент (16 мкл) в течение 40 минут перед выявлением на устройстве для считывания микропланшетов (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

#### *Ингибирование фермента VEGFR2*

Ингибиторные активности соединений в соответствии с настоящим изобретением в отношении VEGFR2 (VEGFR2 Kinase Enzyme System: Promega) оценивали путем смешивания белка VEGFR2 (1,56 нг/мл, 2 мкл), субстрата (Poly (4:1 Glu<sub>4</sub>, Tyr<sub>1</sub>), 100 нг/мл, 2 мкл) с тестируемым соединением (2 мкл либо при 3 мкМ, 0,67 мкМ, 0,15 мкМ, 0,033

мкМ, 0,0073 мкМ, 0,0016 мкМ, 0,0036 мкМ, либо при 0,00008 мкМ) в течение 90 минут при 25°C. Затем инициировали киназную реакцию путем добавления АТФ (50 мкМ, 2 мкл) и смесь инкубировали в течение 1 часа при 25°C. Добавляли реагент ADP-Glo™ в течение 40 минут (8 мкл), затем добавляли проявляющий реагент (16 мкл) в течение 40 минут перед выявлением на устройстве для считывания микропланшетов (EnVision® Multilabel Reader, Perkin Elmer).

Во всех случаях киназа превращает АТФ в АДФ, а затем реагент ADP-Glo™ истощает любую оставшуюся АТФ. Реагент для выявления превращает АДФ, которая была получена, обратно в АТФ и создает люциферазу, которая может быть выявлена по люминесценции. Поэтому, люминесцентный сигнал прямо пропорционален количеству АДФ, полученной путем ферментативной реакции, и снижение этого сигнала после обработки соединением демонстрирует ингибирование. Процент ингибирования, полученного с помощью каждой концентрации соединения, вычисляли с использованием представленного ниже уравнения:

$$\% \text{ ингибирования} = 1 - \frac{(\text{Среднее}_{\text{мин.}} - \text{Среднее}_{\text{инг.}})}{(\text{Среднее}_{\text{мин.}} - \text{Среднее}_{\text{макс.}})} \times 100.$$

Затем процент ингибирования наносили на график в зависимости от концентрации соединения и определяли относительную ингибиторную концентрацию на 50% (RIC<sub>50</sub>) по полученной в результате кривой концентрация-ответ. После ее определения вычисляли K<sub>i</sub> с использованием представленного ниже уравнения:

$$K_i = \frac{RIC_{50}}{1 + \left(\frac{[S]}{K_m}\right)}$$

### ***Клеточные и другие in vitro анализы***

*Индукцированная PDGF-BB пролиферация нормальных фибробластов легкого человека (NHLF)*

NHLF (Lonza group Ltd) размножали до 90% конфлюентности в ростовой среде FGM-2, дополненной 2% FBS (плюс факторы роста SingleQuot™; Lonza). Фибробласты собирали (трипсин/EDTA), суспендировали при  $25 \times 10^3$  на мл в ростовой среде и добавляли по 200 мкл на лунку ( $5 \times 10^3$  клеток/лунка) 96-луночного планшета для культуры тканей. После 24 часов инкубации (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>) клетки подвергали

сывороточному голоданию (24 часа) путем снижения концентрации FBS до 0,1% в культуральной среде. Клетки предварительно инкубировали с тестируемым соединением в течение 1 часа, затем стимулировали с помощью rhuPDGF-BB (100 нг/мл, R&D Systems) в течение 48 часов. Пролиферацию клеток оценивали путем включения BrdU (Cell Proliferation colorimetric ELISA, Roche). Процентное ингибирование индуцированной rhuPDGF-BB пролиферации NHLF тестируемым соединением при каждой концентрации вычисляли как процентное отношение таковой, достигнутой с помощью rhuPDGF-BB, при каждой концентрации тестируемого соединения по сравнению с контролем - средой-носителем (базальная пролиферация). Относительную ингибиторную концентрацию на 50% (RIC<sub>50</sub>) определяли по полученной в результате кривой концентрация-ответ.

*Индукцированная PDGF-BB/FGF-Basic пролиферация фибробластов легкого человеческого плода MRC-5*

Фибробласты MRC-5 (LGC Standards) размножали до 90% конfluenceности в среде DMEM, дополненной 10% FBS. Клетки собирали (трипсин/EDTA), суспендировали при  $25 \times 10^3$  на мл в ростовой среде и добавляли по 200 мкл на лунку ( $5 \times 10^3$  клеток/лунка) 96-луночного планшета для культуры тканей. После 24 часов инкубации (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>) клетки подвергали сывороточному голоданию (3 часа) путем замещения ростовой среды средой, содержащей 0,1% FBS. Затем клетки предварительно инкубировали с тестируемым соединением в течение 1 часа с последующей стимуляцией с помощью rhuPDGF-BB (100 нг/мл, R&D Systems) или rhuFGF-Basic (5 нг/мл; R&D Systems) в течение 48 часов. Пролиферацию клеток оценивали путем включения BrdU (Cell Proliferation Colorimetric ELISA, Roche). Процентное ингибирование индуцированной rhuPDGF-BB/rhuFGF пролиферации MRC-5 тестируемым соединением при каждой концентрации вычисляли как процентное отношение таковой, достигнутой с помощью rhuPDGF-BB/FGF-Basic, при каждой концентрации тестируемого соединения по сравнению с контролем - средой-носителем (базальная пролиферация). Относительную ингибиторную концентрацию на 50% (RIC<sub>50</sub>) определяли по полученной в результате кривой концентрация-ответ.

*Индукцированная VEGF<sub>165</sub>/FGF-Basic пролиферация эндотелиальных клеток*

TeloHAEC (иммортиализованные теломеразой эндотелиальные клетки аорты человека; ATCC) высевали в 96-луночные планшеты для культуры тканей при плотности

клеток 4000 клеток на лунку (100 мкл) на минимальной среде для эндотелиальных клеток (0,5% FBS, без факторов роста FGF и VEGF) и культивировали в течение 3 часов (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>). Клетки предварительно инкубировали с тестируемым соединением в течение 1 часа, затем стимулировали с помощью rhuVEGF<sub>165</sub> (10 нг/мл, R&D Systems) или rhuFGF-Basic (5 нг/мл, R&D Systems) в течение 48 часов. Пролиферацию клеток оценивали путем включения BrdU (Cell Proliferation colorimetric ELISA, Roche). Процентное ингибирование индуцированной rhuVEGF<sub>165</sub>/rhuFGF-Basic пролиферации TeloHAEC тестируемым соединением при каждой концентрации вычисляли как процентное отношение таковой, достигнутой с помощью rhuVEGF<sub>165</sub>/FGF-Basic, при каждой концентрации тестируемого соединения по сравнению с контролем - средой-носителем (базальная пролиферация). Относительную ингибиторную концентрацию на 50% (RIC50) определяли по полученной в результате кривой концентрация-ответ.

#### *Индукционное PDGF-BB фосфорилирование PDGFR $\beta$ в фибробластах*

Использовали MRC-5/NHLF/NIH-3T3 (фибробласты эмбриона мыши, LGC Standards) для оценивания ингибиторного эффекта тестируемого соединения в отношении фосфорилирования PDGFR $\beta$  с использованием набора для клеточного анализа (Cisbio) фосфо-PDGFR $\beta$  (Tyr751) с использованием HTRF (гомогенной флуоресценции с временным разрешением). MRC-5/NHLF высевали в 96-луночные планшеты для культуры тканей при плотности клеток 10000 клеток на лунку в ростовую среду DMEM (10% FBS) или ростовую среду FGM-2 (2% FBS), соответственно, и культивировали в течение 48 часов (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>). NIH-3T3 высевали в 96-луночные планшеты для культуры тканей при плотности клеток 7000 клеток на лунку в ростовую среду DMEM (10% FBS) и культивировали в течение 48 часов (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>). Клеточную среду заменяли на соответствующую минимальную среду, содержащую 0,1% FBS, и планшеты далее инкубировали в течение 24 часов (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>) для MRC-5/NHLF и в течение 3 часов для NIH-3T3. Клетки предварительно инкубировали с тестируемым соединением в течение 1 часа, а затем стимулировали с помощью rhuPDGF-BB (25-50 нг/мл, R&D Systems) в течение 5 минут и с помощью gmPDGF-BB (25 нг/мл, Life Technologies) для NIH-3T3. Среду отсасывали и клетки сразу же лизировали путем добавления 50 мкл буфера для лизиса, представленного в наборе для анализа, с использованием HTRF. Переносили 16 мкл клеточного лизата из каждой лунки в белый мелкообъемный 384-луночный планшет, в который добавляли соответствующие реагенты из набора согласно инструкциям в наборе. Количественно определяли фосфорилирование PDGFR $\beta$  путем

вычисления отношения флуоресценции, считываемой при 665 нм и 620 нм. Процентное ингибирование индуцированного rPDGF-BB фосфорилирования PDGFR $\beta$  тестируемым соединением вычисляли как процентное отношение такового, достигнутого с помощью rPDGF-BB, при каждой концентрации тестируемого соединения по сравнению с контролем - средой-носителем. Относительную ингибиторную концентрацию на 50% (RIC<sub>50</sub>) определяли по полученной в результате кривой концентрация-ответ.

*Индукционное VEGF<sub>165</sub> фосфорилирование VEGFR2 в эндотелиальных клетках*

TeloHAEC (иммортиализованные теломеразой эндотелиальные клетки аорты человека; ATCC) использовали для оценивания ингибиторного эффекта тестируемого соединения в отношении фосфорилирования VEGFR2 с использованием набора для клеточного анализа (Cisbio) фосфо-VEGFR2 (Tyr1175) с использованием HTRF (гомогенной флуоресценции с временным разрешением). TeloHAEC высевали в 96-луночные планшеты для культуры тканей при плотности клеток 12000 клеток на лунку в среду для роста эндотелия (ATCC; 2% FBS) и культивировали в течение 48 часов (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>). Клеточную среду заменяли на минимальную среду (без факторов роста VEGF и FGF), содержащую 0,5% FBS, и планшеты далее инкубировали в течение 24 часов (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>). Клетки предварительно инкубировали с тестируемым соединением в течение 1 часа с последующей стимуляцией с помощью rhuVEGF<sub>165</sub> (50 нг/мл, R&D Systems) в течение 5 минут. Среду отсасывали и клетки сразу же лизировали путем добавления 50 мкл буфера для лизиса, представленного в наборе для анализа с использованием HTRF. Переносили 16 мкл клеточного лизата из каждой лунки в белый мелкообъемный 384-луночный планшет, в который добавляли соответствующие реагенты из набора согласно инструкциям в наборе. Количественно определяли фосфорилирование VEGFR2 путем вычисления отношения флуоресценции, считываемой при 665 нм и 620 нм. Процентное ингибирование индуцированного rhuVEGF<sub>165</sub> фосфорилирования VEGFR2 тестируемым соединением вычисляли как процентное отношение такового, достигнутого с помощью rhuVEGF<sub>165</sub>, при каждой концентрации тестируемого соединения по сравнению с контролем - средой-носителем. Относительную ингибиторную концентрацию на 50% (RIC<sub>50</sub>) определяли по полученной в результате кривой концентрация-ответ.

*Анализ по индуцированному фибробластами сокращению геля*

NHLF размножали до 90% конfluenceности в ростовой среде FGM-2 (Lonza), дополненной 2% FBS (плюс факторы роста SingleQuot™). Фибробласты собирали (трипсин/EDTA) и суспендировали при  $1 \times 10^6$  на мл в бессывороточной среде. На основе набора для анализа по индуцированному клетками сокращению (Cell Biolabs) получали клеточный каркас путем смешивания 1 части клеточной суспензии с 4 частями раствора коллагенового геля согласно инструкциям в наборе. Добавляли 0,9-мл аликвоты в 1,5-мл центрифужные пробирки и обрабатывали конечными аналитическими концентрациями тестируемого соединения. Затем обработанный 250 мкл соединения каркас пипеткой добавляли в каждую лунку 48-луночного планшета для культуры тканей (три повторности на тестируемую концентрацию). Планшет инкубировали в течение 90 минут ( $37^\circ/5\% \text{ CO}_2/95\% \text{ O}_2$ ) для обеспечения полимеризации геля. Затем добавляли 250 мкл бессывороточной среды, содержащей конечные аналитические концентрации тестируемого соединения, в каждый соответствующий гель. После дополнительных 30 минут инкубации гели стимулировали с помощью TGFβ1 (10 нг/мл; R&D Systems). После 24-часового ( $37^\circ/5\% \text{ CO}_2/95\% \text{ O}_2$ ) периода инкубации каждый отдельный гель извлекали и взвешивали на прецизионных весах. Эффект тестируемого соединения при каждой концентрации выражали в проценте обращения индуцированного TGFβ1 сокращения относительно базального сокращения при обработке средой-носителем.

*Анализ по опосредованному фибробластами высвобождению IL-6*

NHLF размножали до 90% конfluenceности в ростовой среде FGM-2 (Lonza), дополненной 2% FBS (плюс факторы роста SingleQuot™). Фибробласты собирали (трипсин/EDTA), суспендировали при  $50 \times 10^3$  на мл в ростовой среде и добавляли по 200 мкл на лунку ( $10 \times 10^3$  клеток/лунка) 96-луночного планшета для культуры тканей. После 24 часов инкубации ( $37^\circ/5\% \text{ CO}_2/95\% \text{ O}_2$ ) клетки подвергали сывороточному голоданию (24 часа) путем снижения концентрации FBS в среде до 0,1%. Клетки предварительно инкубировали с тестируемым соединением в течение 1 часа, затем стимулировали с помощью TGFβ1 (5 нг/мл, R&D Systems) в течение 24 часов. Извлекали бесклеточные супернатанты для определения концентраций IL-6 с помощью сэндвич-анализа ELISA (Duo-set, R&D Systems). Ингибирование продуцирования IL-6 вычисляли как процент, который обеспечивали с помощью 5 нг/мл TGFβ1, при каждой концентрации тестируемого соединения по сравнению с контролем - средой-носителем. Относительную ингибиторную концентрацию на 50% (RIC<sub>50</sub>) определяли по полученной в результате

кривой концентрация-ответ.

#### *Апоптоз тучных клеток*

Тучные клетки дифференцировали из CD34<sup>+</sup> клеток кордовой крови (Lonza) в течение 8 недель в ростовой среде, дополненной 100 нг/мл SCF и 10 нг/мл IL-6. Тучные клетки высевали в 384-луночные белые планшеты с прозрачным дном от 2500 до 10000 клеток/лунка в ростовой среде, содержащей SCF (100 нг/мл). В качестве положительного контроля для апоптоза инкубировали 8 лунок в ростовой среде без SCF. Клетки инкубировали с тестируемыми соединениями или средой-носителем в течение 24 часов (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>). В клетки добавляли люминогенный субстрат каспазы-3/7 (Caspase-Glo 3/7 Assay, Promega) и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут перед считыванием люминесцентного сигнала. Индуцирование апоптоза тестируемыми соединениями вычисляли как процентное отношение такового, достигнутого с помощью клеток, инкубированных при отсутствии SCF (максимальный апоптотический ответ), для каждой концентрации тестируемого соединения по сравнению со средой-носителем (исходный апоптоз). Относительную ингибиторную концентрацию на 50% (RIC50) определяли по полученной в результате кривой концентрация-ответ.

#### *Эффект тестируемых соединений в отношении жизнеспособности клеток*

Клетки MRC-5 высевали в 96-луночные планшеты для культуры тканей с белым прозрачным дном (для считываний флуоресценции/люминесценции) или прозрачные (для колориметрических считываний) при плотности клеток  $12 \times 10^3$  клеток на лунку в ростовую среду DMEM (10% FBS). После 24 часов инкубации (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>) ростовую среду заменяли содержащей 0,1% FBS плюс тестируемое соединение средой/средой-носителем и инкубировали еще 48 часов. Для колориметрического анализа МТТ (по оцениванию клеточной метаболической активности) отсасывали супернатанты из каждой лунки, заменяли свежей средой по 100 мкл/лунка (0,1% FBS) и 10 мкл/лунка 5 мг/мл МТТ. После 1-часового периода инкубации (37°C/5% CO<sub>2</sub>/95% O<sub>2</sub>) среду отсасывали и добавляли 100% DMSO (100 мкл) в каждую лунку. Планшеты слегка встряхивали в течение 15 минут перед считыванием поглощения при 550 нм. Процент потери жизнеспособности клеток (представленный уменьшением значений поглощения) вычисляли для каждой концентрации соединения относительно обработанных средой-носителем (0,5% DMSO) клеток.

Использовали анализ MultiTox-Fluor Multiplex Cytotoxicity в сочетании с анализом Caspase-Glo 3/7 (Promega) для измерения клеточной цитотоксичности/жизнеспособности и апоптоза. Анализ MultiTox-Fluor Multiplex Cytotoxicity представляет собой анализ флуоресценции с добавлением единственного реагента, при котором одновременно измеряют относительное число живых и мертвых клеток в клеточных популяциях. Анализ дает логометрические, находящиеся в обратной зависимости величины клеточной жизнеспособности и цитотоксичности. Отношение жизнеспособных клеток к мертвым клеткам не зависит от числа клеток и, поэтому, может быть использовано для нормализации данных. Добавление единственного реагента Caspase-Glo® 3/7 в формате «добавить-перемешать-измерить» («add-mix-measure») приводит к лизису клеток с последующим расщеплением каспазой субстрата и генерацией люминесцентного сигнала типа свечения («glow-type»). Для данного анализа Multiplex Cytotoxicity 100 мкл клеточных супернатантов из обрабатываемых соединений в течение 48 часов клеток осторожно удаляли из каждой лунки, затем добавляли 50 мкл реагента MultiTox (рабочий раствор реагентов MultiTox собственного изготовления получали путем разбавления 10 мкл GF-AFC и bis-AAF-R110 в 10 мл аналитического буфера согласно инструкциям в наборе). Клетки инкубировали в темноте в течение 30 минут перед выполнением двух отдельных считываний флуоресценции при 400<sub>Ex</sub>/505<sub>Em</sub> (считывание живых клеток) и 485<sub>Ex</sub>/520<sub>Em</sub> (считывание мертвых клеток). Затем по 100 мкл супернатанта осторожно удаляли из каждой лунки, добавляли 50 мкл реагента Caspase 3/7 Glo в планшет для клеточной культуры и инкубировали в течение 30 минут в темноте. Определяли количественно активность Caspase 3/7 путем считывания люминесцентного сигнала. Усиление сигнала по сравнению с обработанными средой-носителем контрольными клетками представляет усиление апоптоза клеток.

#### *Анализ перехода фибробластов в миофибробласты*

Для оценивания противомышечной активности тестируемых соединений использовали два альтернативных протокола. Согласно первому выделенные фибробласты легкого высевали в 96-луночные планшеты при 3000 клеток/лунка. Через пять (5) дней после высевания клеточную среду обновляли и в клетки добавляли тестируемые соединения или среду-носитель. Через один (1) час добавляли TGF-β1 (1,25 нг/мл) для индуцирования перехода фибробластов в миофибробласты. Экспрессию αSMA, маркера перехода в миофибробласты, измеряли через 72 часа с помощью иммуноокрашивания, оцениваемого по высокоинформационной визуализации на IN Cell

Analyzer 2200 (GE Healthcare), и определяли количественно с использованием алгоритма собственной разработки (BioFocus) с программным обеспечением разработчика IN Cell (GE Healthcare). Данные алгоритма представляют интенсивность окрашивания, умноженную на окрашенную область (уровни  $D \times A$ ). Выполняли совместное окрашивание клеточных ядер 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) для определения числа клеток, как меры потенциальной токсичности, и/или для нормализации  $\alpha$ SMA по различиям в плотности клеток.

Согласно альтернативному протоколу выделенные фибробласты легкого высевали в 96-луночные планшеты при 5100 клеток/луночка. Через 24 часа клетки обновляли голодной средой еще на 24 часа. В клетки добавляли тестируемые соединения или средуноситель. Через один (1) час добавляли TGF- $\beta$ 1 TGF- $\beta$ 1 (0,1 нг/мл) для индуцирования перехода фибробластов в миофибробласты. Экспрессию  $\alpha$ SMA, маркера перехода в миофибробласты, измеряли через 48 часов с помощью иммуноокрашивания, оцениваемого по высокоинформационной визуализации на ImageXpres Micro (Molecular Devices) и определяли количественно с использованием программного обеспечения MetaXpress (Molecular Devices). Использовали процент положительных клеток для оценивания окрашивания  $\alpha$ SMA и, таким образом, степени перехода фибробластов в миофибробласты. Выполняли совместное окрашивание клеточных ядер 4',6-диамидино-2-фенилиндолом (DAPI) для определения числа клеток, как меры потенциальной токсичности, и/или для нормализации  $\alpha$ SMA по различиям в плотности клеток.

*Оценивание продолжительности действия тестируемых соединений на индуцированное PDGF-BB фосфорилирование PDGFR $\beta$  в человеческих фетальных фибробластных клетках легкого*

Для определения относительной персистенции эффектов воздействия лекарственного средства на индуцированное PDGF-BB фосфорилирование PDGFR $\beta$  использовали эксперимент промывания с применением человеческих фетальных фибробластных клеток легкого MRC-5 и набор для клеточного анализа (Cisbio) Homogenous HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) фосфо-PDGFR $\beta$  (Tyr751), с помощью которого выявляли рецепторную модуляцию индуцированного PDGF-BB фосфорилирования PDGFR $\beta$ .

Протокол промывания

Сначала клетки MRC-5 отделяли трипсином и нейтрализовали полной средой (ростовой средой DMEM, 10% FBS).  $1,2 \times 10^6$  клеток помещали в микроцентрифужные

пробирки, центрифугировали при 10000 оборотов в минуту в течение 30 секунд с использованием настольной центрифуги, супернатант удаляли, а клетки промывали в 1 мл предварительно нагретого (37°C) буфера для промывания (HBSS, pH 7,4, 0,1% BSA и 0,04% плурониловой кислоты) для удаления какого-либо остаточного FBS. Затем клетки снова центрифугировали, супернатант удаляли и инкубировали с 500 мкл среды-носителя, тестируемого контрольного соединения и тестируемого соединения (при концентрации, обеспечивающей 70% ингибирование) в течение 1 часа с осторожным встряхиванием при 37°C. После инкубации клетки равномерно диспергировали и 100-мкл аликвоту извлекали из каждой пробирки для контроля без промывания. Затем остальные клетки подвергали 5 повторяющимся стадиям промывания, при которых клетки центрифугировали, супернатант удаляли и повторно суспендировали в 1 мл свежего предварительно нагретого (37°C) буфера для промывания. Чтобы избежать эффектов переноса соединения из-за прилипания к пластику, клетки переносили в свежие пробирки после каждой стадии промывания и помещали в шейкер (900 оборотов в минуту) при 37°C для 10-минутной инкубации между промываниями для обеспечения восстановления равновесия между клетками и буфером. После финальной стадии промывания клетки повторно суспендировали в 360 мкл предварительно нагретого буфера для промывания. По 5 мкл как из пробирок без промывания, так и из пробирок с промыванием помещали в 384-луночный белый полипропиленовый микротитровальный планшет (Greiner) и инкубировали при 37°C в течение 15 минут. Затем клетки стимулировали 5 мкл rhuPDGF-BB (3 нг/мл, R&D Systems) в течение 5 минут, после чего клетки сразу же лизировали путем добавления 10 мкл буфера для лизиса, представленного в аналитическом наборе HTRF. Клетки помещали в шейкер для планшетов (1450 оборотов в минуту) на 1 час, после чего планшет быстро центрифугировали в течение 30 секунд (3000 оборотов в минуту) и добавляли реагенты из набора HTRF собственного изготовления согласно инструкциям в наборе. Фосфорилирование PDGFR $\beta$  определяли количественно путем вычисления отношения считывания флуоресценции при 665 нм и 620 нм. Процент ингибирования индуцированного rhuPDGF-BB фосфорилирования PDGFR $\beta$  тестируемым соединением вычисляли как процент такового, достигаемого при 3 мкг/мл rhuPDGF-BB, по сравнению с тестовым контролем - средой-носителем. В таблице 7 представлены данные в виде процента фосфорилирования после промывания относительно максимального фосфорилирования контроля (что составляет 100 минус показатель вышеупомянутого процента ингибирования).

С помощью данного анализа измеряли проницаемость по всей искусственной мембране и выполняли его на Cyprotex с использованием параллельного анализа проницаемости искусственной мембраны. Он представляет собой *in vitro* модель пассивного, трансцеллюлярного проникновения через искусственную гексадекановую мембрану (Wohnsland F et al., *Med. Chem.*, **2001** 44; 923-930). Соединения могут быть разделены по низкой и высокой проницаемости. Как правило, соединения, которые имеют  $P_{app} < 10 \times 10^{-6}$  см/с, классифицируют как соединения с низкой проницаемостью, а соединения с  $P_{app} > 10 \times 10^{-6}$  см/с, классифицируют как соединения с высокой проницаемостью. Считают, что соединения, имеющие низкую проницаемость, вероятно имеют длительное время нахождения в легком из-за их более медленной абсорбции (Tronde Ann et al., *J Pharm. Sci.*, **2003**, 92(6), 1216-33).

#### **Краткое описание протокола**

Тестируемое соединение добавляли на донорную сторону фильтра, покрытого искусственной мембраной РАМРА, и проницаемость измеряли с помощью мониторинга появления тестируемого соединения на акцепторной стороне клеточной мембраны с использованием LC-MS/MS.

#### **Экспериментальная процедура**

Готовили раствор гексадекана в гексане (5% объем/объем) и добавляли аликвоту на мембрану в каждой лунке фильтровального (донорного) планшета (фильтровального планшета Multiscreen для проницаемости, Millipore). Затем обеспечивали высыхание донорных планшетов для гарантии выпаривания гексана.

Добавляли буфер (pH 7), содержащий DMSO (5%), в каждую лунку акцепторных планшетов. Готовили растворы тестируемых соединений путем разбавления 10 мМ концентратов DMSO буфером с получением финальной концентрации тестируемого соединения 10 мкМ (финальной концентрации DMSO 5%). Также включали флуоресцентный маркер целостности люцифер желтый в раствор тестируемого соединения. Донорный планшет вставляли в акцепторный планшет и затем планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 5 часов. Из растворов тестируемых соединений готовили аналитические стандарты. Проницаемость тестируемого соединения оценивали в четырех повторностях. В каждом планшете в качестве контролей использовали соединения с известными характеристиками проницаемости.

В конце периода инкубации донорный планшет извлекали из акцепторного планшета. Определяли количество в донорных и акцепторных образцах тестируемых и контрольных соединений с помощью касетного анализа LC-MS/MS с использованием 5-точечной калибровки с соответствующим разбавлением образцов. Экспериментальное

восстановление вычисляли по концентрациям как донорного, так и акцепторного компартмента.

Если проникновение люцифера желтого превышало пределы QC для одной, двух или трех отдельных лунок тестируемого соединения, то сообщали результаты n = 3, 2 или 1.

### **Анализ данных**

Коэффициент эффективной проницаемости ( $P_{app}$ ) для каждого соединения вычисляли по следующему уравнению:

$$P_{app} = \left\{ C \times -\ln \left( 1 - \frac{[\text{лекарственное средство}]_{\text{акцепторн.}}}{[\text{лекарственное средство}]_{\text{равновесн.}}} \right) \right\}$$

при этом

$$C = \frac{V_D \times V_A}{(V_D + V_A) \text{Площадь} \times \text{время}},$$

в котором  $V_D$  и  $V_A$  представляют собой объемы донорного и акцепторного компартментов, соответственно, площадь представляет собой площадь поверхности мембраны, умноженную на пористость, а равновесная концентрация лекарственного средства представляет собой концентрацию тестируемого соединения в суммарном объеме донорного и акцепторного компартментов.

### ***In vivo скрининг: фармакодинамические и фармакокинетические показатели***

*Индукцированный блеомицином фиброз у мышей (мышинная модель легочного фиброза)*

Мышам C57BL/6/J внутритрахеальным путем вводили дозу либо среды-носителя, либо блеомицина сульфата (MP Biomedicals, 2 ед./кг) в день 0. Соединения вводили внутриназально (в виде водных растворов или суспензий, 25-50 мкл) один раз в сутки от дня 5 до дня 20. Еще через 24 часа животных анестезировали, канюлировали им трахеи и животных механически вентилировали с использованием управляемого компьютером поршневого вентилятора (FlexiVent, SCIREQ Inc., Montreal, Canada). После измерений функции легких мышей обескровливали и экстрагировали жидкость бронхоальвеолярного лаважа (BALF). Количества суммарных и отдельных видов лейкоцитов в образцах BALF измеряли с использованием гемоцитометра Neubaur. Получали цитоспиновые мазки образцов BALF с помощью центрифугирования и окрашивания с использованием системы окрашивания DiffQuik (Dade Behring). Подсчитывали клетки с использованием масляно-

иммерсионной микроскопии. Оставшиеся супернатанты BALF сохраняли для анализа цитокина.

Целые легкие накачиваются под давлением 25 см H<sub>2</sub>O с 10% нейтральным забуференным формалином через трахеальную канюлю и погружали в формалин по меньшей мере на 24 часа. После запаивания в парафиновые блоки легкие нарезали на срезы (5 мкм) и окрашивали либо гематоксилином и эозином (H&E), либо пикросириусом красным (PSR). Постоянное количество изображений произвольно получали из 4 поперечных срезов. Изображения оценивались в баллах от 0 (отсутствие PF) до 8 (максимальный PF) 2 исследователями слепым методом для оценки фиброзных изменений в легких. Кроме того, выполняли окрашивание по актину альфа-гладких мышц (Thermo Scientific, Fremont, CA) с использованием стандартных методик. Растворимый коллаген в гомогенате цельного легкого оценивали с помощью анализа коллагена Sircol (Biocolor Ltd, Carrickfergus, UK).

#### *Индукционное PDGFBB фосфорилирование PDGFRβ у мышей*

Мышей C57BL/6 (Charles River) возрастом 7-12 недель размещали при 12-часовом цикле свет/темнота и давали им корм и воду ad libitum. Водные растворы или суспензии соединений готовили для доставки указанных доз (мг/кг) на основе средней массы мышей в группах. Животных анестезировали и вводили соединения или среды-носители внутриназально (50 мкл). После восстановления в указанные моменты времени животных снова анестезировали и интратрахеально вводили рекомбинантный мышинный PDGF-BB (50 мкг/животное, Cambridge Biosciences) или среду-носитель, а затем через 5-30 минут после вливания PDGF-BB забирали окончательные образцы крови и иссекали цельные легкие. Из крови выделяли плазму путем центрифугирования. Приблизительно половину левых долей гомогенизировали с использованием устройства FastPrep-24 5G в пробирках для лизиса Matrix D (MP Biomedicals). Измеряли уровни фосфорилирования PDGFRβ с помощью вестерн-блоттинга с использованием антител против фосфо-PDGFRα(Y849)/β(Y857), против суммарного PDGFRβ/α и против GAPDH (Cell Signaling). Уровни фосфорилирования PDGFRβ описывали как отношения к суммарному содержанию PDGFRβ или к GAPDH. Вычисляли процент ингибирования фосфорилирования PDGFRβ для каждой обработки относительно обработки средой-носителем. Осуществляли измерения содержаний соединений в плазме или гомогенатах легких с помощью LC-MS/MS.

*Фармакокинетические измерения у грызунов*

Для фармакокинетических исследований использовали самцов крыс CD или C57BL/6J, при этом дозы животным вводили интратрахеально, перорально или внутривенно для крыс и интраназально, перорально или внутривенно для мышей.

Животным вводили дозу внутривенно через боковую хвостовую вену. Животных, которым вводили дозу интратрахеальным или интраназальным путем, анестезировали перед введением дозы с использованием изофлурана, а также оксида одновалентного азота в исследования на крысах или кислорода в исследования на мышах.

Животных канюлировали в боковую хвостовую вену и помещали в камеру с подогревом (37-40°C) приблизительно на 5 минут перед каждым моментом времени забора образцов для расширения хвостовых вен. Соединения составляли в виде растворов для внутривенного введения и в виде растворов или суспензий для всех других способов. Животных взвешивали в день введения дозы и осуществляли однократное введение состава с объемом, регулируемым согласно индивидуальной массе тела (таблица 3). Для серийных образцов брали 150-200-мкл образцы крови крысы или 20-мкл образцы крови мыши (с добавлением одинакового объема воды) из отверстия канюли в покрытые K<sub>2</sub>EDTA пробирки Microtainer в предварительно определенные моменты времени на протяжении 24 часов. Плазму выделяли путем центрифугирования (с относительным центробежным ускорением (rcf) 8200 в течение 5 минут), только в исследованиях на крысах.

При завершении образцы крови собирали через нисходящую полую вену в покрытые K<sub>2</sub>EDTA пробирки Microtainer и получали жидкость BAL путем промывания легких через трахею вливаниями 3 × 4 мл 4% BSA в PBS для крыс и вливаниями 3 × 0,4 мл 4% BSA в PBS для мышей. Легкие иссекали, взвешивали, регистрировали массы и быстро замораживали в жидком азоте.

Измерения содержания соединений в плазме или крови, гомогенатах легких и жидкости BAL осуществляли с помощью LC-MS/MS. Лекарственное средство экстрагировали путем осаждения белка с использованием избытка растворителя, содержащего соответствующий внутренний стандарт. Концентрации лекарственного средства определяли по кривой, построенной по внешнему стандарту, совместимому с матрицей.

Концентрации лекарственного средства наносили на график в полулогарифмическом масштабе в зависимости от времени (см. фиг 1, 2 и 3). Стандартные фармакокинетические параметры вычисляли с использованием некомпартментного

анализа. Концентрации в легком и жидкости BAL в каждый момент времени выражали как процент вводимой дозы.

Путь введения	Мышь	Крыса
Внутриназальный (i.n.)	1,5 мл/кг	Не использовали
Внутритрахеальный (i.t.)	Не использовали	0,5 мл/кг
Пероральный (p.o.)	10 мл/кг	10 мл/кг
Внутривенный (i.v.)	2 мл/кг	1 мл/кг

### *Результаты*

Результаты тестирования в анализах ингибирования фермента, а также в клеточных и других *in vitro* анализах представлены в приведенных ниже **таблицах 4-10** и на **фиг. 1-4**.

**Таблица 4.** Ингибиторные активности соединений в соответствии с настоящим изобретением и нинтеданиба в отношении FGFR1, FGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , VEGFR1 и VEGFR2

Номер примера	K <sub>i</sub> (нМ)					
	FGFR1	FGFR3	PDGFR $\alpha$	PDGFR $\beta$	VEGFR1	VEGFR2
Нинтеданиб*	32	5,9	8,4	8,0	113	3,8
1	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
2	161	22	24,5	19,2	295	36,4
3	84,7	8,32	12,8	11,4	137	37,6
4	80,4	9,94	14,5	9,66	88,9	25,2
5	10,2	6,78	4,57	7,13	30,3	9,88
6	11,7	9,92	8,8	8,31	27,1	9,26
7	30,7	8,85	8,8	6,6	56,1	19,8
8	235	25,4	34,8	27,8	399	219
9	65,7	16,5	13,2	9,95	202	10,7
10	127	26,9	37,7	17,4	258	40

11	1580	158	н. о.	н. о.	1580	794
12	123	21,4 (n = 1)	13,6	11,6	186	58,1
13	63,8	8,65	13,4	11,5	152	32,8
14	94,2	11	10,5	11,1	77,7	22,7
15	134	34,2	19	21,7	341	102
16	228	15,7	14,9	14,1	313	83,8
17	75,5	14,6	16	11,7	100	37,4
18	166	7,42	14	11	177	38,6
19	68,7	11,7	15,9	9,62	126	33,7
20	63,7	16,7	15,2	11,1	125	39,8
21	80,8	13,2	13,8	10,2	121	31,7
22	66	8,14	7,54	10	145	29,8
23	49,9	13,3	17,8	12,2	85,7	32
24	67,8	15,2	18,1	15,5	146	51
25	314	16,2	25,5	19,8	304	76,8
26	17,8	12,6	12	8,61	96,3	11,4
27	20	10,2	9,11	4,77	71,5	13,8
28	29,1	10,7	12,4	7,88	125	18,2
29	25	9,56	9,33	7,48	87,8	22,5
30	27,3	9,56	9,37	7,32	49	20,4
31	27	10,7	8,74	6,58	76,5	20
32	28,7	10,7	10,5	4,92	106	19,6
33	94	20,8	14,4	8,47	259	44,5
34	91,9	26,4	19,6	15,8	158	43,9
35	94,2	30,6	39,6	22,1	99,6	58,4
36	52,3	23,7	13,6	8,46	111	37,5
37	1070	347	238	244	1330 (n = 1)	661
38	90,7	7,68	13,6	6,91	115	43,3
39	63,9	7,06	6,71	5,39	101	45
40	68,7	17,9	10,6	7,66	123	49,5
41	187	27,6	20	15	270	91,1
42	118	20,2	9,62	7,06	186	49,1

43	350	50,3	34,6	32,4	329	155
44	858	105	137	103	534	409
45	160	29,4	26,2	14,1	256	73,2
46	346	45,8	53,3	28,1	664	194
47	122	21,9	15,3	10,2	172	42,6
48	53,7	18,3	16,6	18,3	231	70
49	91,6	28	31,3	31,1	206	61,3
50	26,7	9,69	11	9,24	77,7	18,4
51	38,3	9,39	11,3	9,44	72,3	31,6
52	79,2	33	27,3	17	241	52
53	97,3	36,4	33,4	20,3	184	70,3
54	56,7	25,7	20,2	18,1	120	37,4
55	96,5	23,1	30	21,3	166	71,1
56	29,6	12,4	11,4	7,19	66,7	12,8
57	38,4	11,2	11,2	9,84	57,5	5,36
58	53,3	8,96	11,3	8,87	74,8	3,86
59	34,1	11,5	14,7	9,19	44,7	5,43
60	54,2	12,2	16,6	13	63,7	5,24
61	97,5	16,4	27,3	18,3	110	11,8
62	47,7	6,78	11,6	11,2	72,6	5,74
63	67,5	22	16,4	15,7	182	16,7
64	н. о.					
65	25	7,9	13	13	79	79
66	50	6,3	20	16	100	20
67	н. о.					
68	63	63	н. о.	н. о.	126	32
69	79	32	н. о.	н. о.	200	40
70	32	13	н. о.	н. о.	200	25
71	126	25	н. о.	н. о.	398	100
72	126	16	н. о.	н. о.	200	79
73	40	7,9	13	7,9	100	16

н. о.: не определяли; n = 2, если не указано иное (среднее); \*n = 34.

**Таблица 5.** Ингибиторные эффекты соединений в соответствии с настоящим

изобретением и нинтеданиба в отношении индуцированного PDGFBB фосфорилирования PDGFR $\beta$  в фибробластных клетках MRC5 и в отношении индуцированного VEGF<sub>165</sub> фосфорилирования VEGFR2 в эндотелиальных клетках

Фосфорилирование рецептора (IC <sub>50</sub> , нМ)		
Номер примера	Индуцированное PDGFBB фосфорилирование PDGFR $\beta$ в клетках MRC5	Индуцированное VEGF <sub>165</sub> фосфорилирование VEGFR2 в клетках HAEC
Нинтеданиб	7,07 (n = 8)	0,594 (n = 13)
1	н. о.	32,2
2	39,6	н. о.
3	7,14	13,9 (n = 2)
4	15,2 (n = 3)	23,9 (n = 2)
5	7,74	4,17 (n = 2)
6	6,95 (n = 2)	6,58 (n = 6)
7	10,4 (n = 2)	12,5
8	21,5	39,5
9	8,45	н. о.
10	13,6	н. о.
11	15,3	22,6 (n = 2)
12	н. о.	31,1
13	4,4	13,9 (n = 2)
14	н. о.	9,32
15	19,9	30,1 (n = 1)
16	н. о.	н. о.
17	н. о.	н. о.
18	3,68	4,47
19	5,95	54,7 (n = 2)
20	н. о.	н. о.
21	6,79	25
22	6,68	8,26
23	н. о.	н. о.
24	н. о.	8,21
25	19,4	52,1

26	5,39	5,47 (n = 2)
27	10,4	н. о.
28	5,03	5,1
29	3,18	30,7
30	7,43	10,2
31	7,72	46,4
32	3,09	11,4
33	8,99	83,5
34	13,4	24,2
35	26,9	94,2
36	9,44	12,6
37	24,1	71,1
38	14,6	56,7
39	33,8	38,1
40	29,2	157
41	37,4	н. о.
42	56,3	103
43	25,7	33,8
44	73,9	н. о.
45	27,2	124
46	31,7	128
47	39	371
48	38,8	н. о.
49	40,2	23,5
50	9,42	26,8
51	9,39	19,1
52	21,8	17
53	43,8	33,6
54	34,1	38,1
55	17,3	17
56	3,95	7,54
57	5,04	н. о.
58	4,06	н. о.
59	25,4	н. о.

60	5,6	н. о.
61	7,84	н. о.
62	4,61	н. о.
63	4,74	н. о.
64	н. о.	32,2
65	9,3	15,5
66	15,5	17,8
67	н. о.	н. о.
68	16,5	н. о.
69	14,3	12,9
70	9,98	8,87
71	23,2	102
72	36,7	172
73	12,7	7,83

н. о.: не определяли; n = 1, если не указано иное.

**Таблица 6.** Эффект соединений в соответствии с настоящим изобретением и нинтеданиба в отношении жизнеспособности клеток на клетках MRC5 (анализ МТТ)

Анализ жизнеспособности клеток на клетках MRC5 (МТТ)			
Номер примера	Жизнеспособность клеток при 1000 нМ (%)	Жизнеспособность клеток при 300 нМ (%)	Жизнеспособность клеток при 100 нМ (%)
Нинтеданиб (n = 30)	92,7	105,6	104,6
1	87 (n = 2)	97 (n = 2)	116,6
2	101,2	104,4	124,5
3 (n = 3)	67,2	85,4	106
4 (n = 3)	88,8	94,8	99,2
5 (n = 3)	71,5	92,5	100,6
6 (n = 12)	77	88,5	98,1
7 (n = 2)	86,8	98	90,7
8	91	95,7	93,4
9	88,6	96,3	129,9

10	42	100,9	105,9
11	94,8 (n = 2)	91,5 (n = 2)	104,8
12 (n = 3)	79,4	101,7	104,8
13 (n = 2)	61,2	98,8	110,2
14 (n = 2)	87,5	96,9	110,8
15 (n = 2)	97,5	99	106,9
16	51,9	59,9	79
17	92,5	90,5	83
18	68,7	90,3	104,5
19	76,9	92,7	108,3
20	90,7	81,7	75,5
21 (n = 2)	53	86,6	95,5
22	39,2	74,1	102
23	67,9	85,9	93,1
24 (n = 2)	103,1	104,7	85,4
25	79,3	104,8	108,5
26	88	111,4	111,8
27 (n = 3)	86,4	88,6	94,9
28	104,8	117	110,2
29	91,8	85,8	92
30	26	87,7	96,1
31	95,7	97,3	111,7
32	66,3	82,3	93,5
33 (n = 2)	91,3	101,3	110,7
34	61,5	80	114,8
35	75,7	77,2	92,9
36	65,9	93	108,8
37	106	98,9	95,2
38	93	90,8	89,3
39	90,8	90,1	89,9
40	110,5	103,8	103,8
41	86,8	96,1	112,3
42	118,3	109,6	114,5
43	83,9	91,8	96,5

44	109,8	105,9	103
45	80,7	104,7	98,9
46	86,3	109,5	120,7
47	93	102,4	112
48	103,5	121	132,6
49	69,4	110,8	124,5
50	69,7	92,6	107,5
51	71,2	85,8	86,5
52	59,8	50,9	62
53	97,8	96,8	124,2
54	92,9	99,8	101
55	92,3	111,1	106,7
56	70,5	121	132
57	91,2	123,2	123,5
58	55,6	116,9	110,2
59	103,8	107,7	123,5
60	0,2	84,4	88,8
61	35,2	86,6	83
62	-0,2	73,8	80,7
63	12,1	116,9	99
64	73,7	88,6	86,5
65	70,5	110,3	118,6
66	53,8	92,9	102,8
67	н. о.	н. о.	н. о.
68	н. о.	н. о.	н. о.
69	74,0	93,1	92,5
70	94,0	99,7	91,7
71	н. о.	н. о.	н. о.
72	н. о.	н. о.	н. о.
73	96,8	104	82,9

н. о.: не определяли; n = 1, если не указано иное.

**Таблица 7.** Продолжительность действия соединений примеров в качестве ингибиторов индуцированного PDGF-BB фосфорилирования PDGFR $\beta$  в человеческих

фетальных фибробластных клетках легкого. Процент фосфорилирования после промывания относительно максимального фосфорилирования (100%) при 3 мкг/мл rhuPDGF-BB в тестовом контроле - среде-носителе

Группа 1			
№ примера	% фосфорилирования	n	SEM
Нинтеданиб	52,4	4	3,1
6	31,6	4	5,4
4	52,3	4	8,3
Группа 2			
№ примера	% фосфорилирования	n	SEM
Нинтеданиб	29,5	4	2,2
7	84,7	3	14,6
5	37,3	3	4,6
Группа 3			
№ примера	% фосфорилирования	n	SD
Нинтеданиб	33,2	2	2,0
3	34,6	2	5,1
9	56,8	2	3,2
Группа 4			
№ примера	% фосфорилирования	n	SD
Нинтеданиб	30,9	2	4,8
57	73,1	2	7,3
73	69,3	2	1,7
4	15,9	1	

Поскольку более низкие значения указывают на более высокий процент ингибирования фосфорилирования PDGFR $\beta$ , данные в таблице 7 показывают, что соединения примеров 4 и 6 имеют более длительную продолжительность действия в качестве ингибиторов PDGFR $\beta$ , чем нинтеданиб, в данном анализе.

**Таблица 8.** Определение  $P_{app}$  для соединений в соответствии с настоящим изобретением в анализе проницаемости РАМРА

№ примера*	Данные анализа РАМРА			
	Среднее $P_{app}$ ( $10^{-6}$ см $s^{-1}$ )	SD $P_{app}$	N $P_{app}$	% восстановления
Нинтеданиб	0,277	0,151	4	83,5
Нинтеданиб	0,129	0,0547	4	64
1	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
2	0,0261	0,0119	4	54,1
3	0,0384	0,0164	4	76
3	0,023	0,00388	3	55,3
4	0,00862	0,00122	3	44,9
4	0,0524	0,00825	2	75,6
5	0,0227	0,00987	4	50,4
5	0,0615	0,00588	3	60,9
6	0,00649	0,0019	4	42
7	0,0245	0,00257	4	58,1
8	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
9	0,0761	0,0494	3	82,9
10	24,8	6,61	4	92,6
11	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
12	0,564	0,254	3	41
13	0,0138	0,00726	4	91
14	0,434	0,198	4	57,2
15	0,0756	0,0371	2	37,6
16	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
17	0,0142	0,00675	4	91,9
18	0,424	0,138	4	51,5
19	0,00329	0,000375	4	54,6
20	0,0305	0,0153	4	91,7
20	0,0296	0,0159	4	66,5
21	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.

22	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
23	20	2,73	4	51,8
24	44,8	13,6	4	71,8
25	30	6,72	4	41,5
26	0,0156	0,0047	4	40,2
27	0,00146	0,000782	4	61,2
28	0,00407	0,00136	4	69,0
29	0,00415	0,00238	4	65,1
30	0,00225	0,000845	4	87,0
31	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
32	0,0192	0,0103	4	42,8
33	0,00743	0,00316	3	71,9
34	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
35	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
36	0,0301	0,00466	3	53,1
37	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
38	0,00569	0,00194	3	55,4
39	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
40	0,00954	0,00451	4	75,0
41	0,00258	н. о.	1	59,6
42	0,0264	н. о.	1	76,8
43	0,00798	0,00642	4	75,3
44	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
45	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
46	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
47	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
48	0,220	0,107	4	67,4
49	0,0768	0,0158	4	75,2
50	0,0566	0,0253	2	179
51	0,00306	0,00084	4	62
51	0,00474	0,00333	4	74,7
52	0,279	0,0567	4	76,2
53	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
54	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.

55	0,154	0,0407	2	59,1
56	0,719	0,154	4	69,7
57	0,688	н. о.	1	50,5
58	0,0296	0,00422	2	49,5
59	0,0364	0,0120	4	69,6
60	0,0503	0,0105	3	69,2
61	0,0205	0,00130	3	64,4
62	0,00628	0,000584	4	72,8
63	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.
64	0,0679	0,0169	2	59,4

н. о. = не определяли, \*значения от повторения показаны для некоторых соединений.

**Таблица 9.** Фармакокинетические измерения за период в 24 часа у крыс, которым внутривенно (i.v.) и интратрахеально (i.t.) вводили дозу соединений в соответствии с настоящим изобретением или нинтеданиба

Номер примера	Нинтеданиб	5	6	4	3	15	7
i.v. доза	0,42	0,1	0,5	0,1	0,1	0,1	0,1
CL (мл/минута/кг)	124	48	132	462	285	н. о.	н. о.
V <sub>ss</sub> (л/кг)	28	23	63	39	51	н. о.	н. о.
t <sub>1/2</sub> (часы)	3,9	7,6	8,1	2,2	3,1	н. о.	н. о.
MRT (часы)	3,8	8	7,9	2,4	3,0	н. о.	н. о.
Концентрация в легком (нМ) на момент времени (часы)							
0,1	2304	475	2994	419	719	501	329
1,5	1392	251	1875	266	325	209	172
6	н. о.	92	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	69
24	66	52	173	12	28	66	30
Отношение концентрации в легком/плазме на							

момент времени (часы)							
0,1	92	24	103	77	126	55	17
1,5	226	36	315	285	315	62	15
6	н. о.	26	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	10
24	NC	98	198	BLQ	NC	103	н. о.
% введенной дозы в BAL на момент времени (часы)							
0,1	0,06	0,04	0,06	0,01	0,03	0,09	BLQ
1,5	0,03	0,01	0,03	BLQ	0,02	0,02	BLQ
6	н. о.	0,01	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	BLQ
24	BQL	0,01	BQL	BLQ	BLQ	0,01	BLQ
Исследования с i.t. введением дозы							
i.t. доза	0,42	0,1	0,5	0,1	0,1	0,1	0,1
i.t. BAV (%)	43	70	115	67	325	н. о.	н. о.
Концентрация в легком (нМ) на момент времени (часы)							
0,1	12396	3593	30413	5543	6693	3433	2100
1,5	7699	1710	11876	1538	1684	1370	881
6	н. о.	629	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	1005
24	152	747	4724	218	247	135	519
Отношение концентрации в легком/плазме на момент времени (часы)							
0,1	1227	74	288	279	176	177	233
1,5	1607	362	2893	1321	1426	884	114
6	н. о.	461	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	114
24	NC	1519	3282	NC	503	314	н. о.
% введенной дозы в							

BAI на момент времени (часы)							
0,1	2	3,1	6	3	3	2,4	5,3
1,5	1	0,6	3	0,3	0,3	0,6	0,2
6	н. о.	0,3	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	0,3
24	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Отношение концентрации в легком при i.t. введении/i.v. введении на момент времени (часы)							
0,1	5,4	7,6	10,2	13,2	9,3	6,9	6
1,5	5,5	6,8	6,3	5,8	5,2	6,6	5
6	н. о.	6,8	н. о.	н. о.	н. о.	н. о.	15
24	2,3	14,4	27,3	18,2	8,8	2,0	17
Исследования с пероральным введением дозы							
Пероральная доза (мг/кг)	-	3	3	-	-	-	3
BAV перорально (%)	-	4	<1	-	-	-	н. о.

н. о.: не определяли.

NC: не вычисляли из-за одного параметра, находящегося BLQ.

BLQ: ниже уровня количественного определения.

**Таблица 10.** Фармакокинетические измерения за период в 24 часа у мышей, которым внутривенно (i.v.) и внутриназально (i.n.) вводили дозу соединений в соответствии с настоящим изобретением или нинтеданиба

Номер примера	Нинтеданиб		6		5	
	Среднее	sd	Среднее	sd	Среднее	sd
i.v. доза	1	н. о.	0,2	н. о.	0,2	н. о.
CL (мл/минута/кг)	81	6	н. о.	н. о.	111	20
Vss (л/кг)	10	2,3	н. о.	н. о.	21	4
t1/2 (часы)	2	0,3	н. о.	н. о.	2,6	0,2
MRT (часы)	2	0,4	н. о.	н. о.	3,2	0,1

Концентрация в легком (нМ) на момент времени (часы)						
0,1	2378	128	580	55	868	н. о.
1,5	1345	430	168	36	416	84
6	н. о.	н. о.	46	36	306	202
24	10	9	13	11	20	4
Отношение концентрации в легком/плазме на момент времени (часы)						
0,1	7	н. о.	11	н. о.	13	н. о.
1,5	26	н. о.	40	н. о.	39	н. о.
6	н. о.	н. о.	65	н. о.	152	н. о.
24	NC	н. о.	NC	н. о.	NC	н. о.
% введенной дозы в BAL на момент времени (часы)						
0,1	0,3	н. о.	0,1	н. о.	0,07	н. о.
1,5	0,03	н. о.	0,01	н. о.	0,02	н. о.
6	н. о.	н. о.	NC	н. о.	0,01	н. о.
24	NC	н. о.	NC	н. о.	0,02	н. о.
Исследования с i.p. введением дозы						
i.p. доза	1	н. о.	0,2	н. о.	0,2	н. о.
BAV (%)	29	6	~50	н. о.	14	19
Концентрация в легком (нМ) на момент времени (часы)						
0,1	2755	4460	1493	2138	3507	н. о.
1,5	804	1006	986	593	1728	н. о.
6	н. о.	н. о.	258	219	1322	н. о.
24	15	2	84	17	363	н. о.
Отношение концентрации в легком/плазме на момент времени (часы)						
0,1	42	н. о.	79	н. о.	209	н. о.
1,5	27	н. о.	398	н. о.	688	н. о.
6	н. о.	н. о.	607	н. о.	1127	н. о.

24	NC	н. о.	NC	н. о.	NC	н. о.
% введенной дозы в BAL на момент времени (часы)						
0,1	0,5	н. о.	1	н. о.	1	н. о.
1,5	0,1	н. о.	0,3	н. о.	0,1	н. о.
6	н. о.	н. о.	0,1	н. о.	0,3	н. о.
24	NC	н. о.	0,04	н. о.	0,1	н. о.
Отношение концентрации в легком при i.p. введении/i.v. введении на момент времени (часы)						
0,1	1,2	н. о.	2,6	н. о.	4,0	н. о.
1,5	0,6	н. о.	5,9	н. о.	4,2	н. о.
6	н. о.	н. о.	5,6	н. о.	4,3	н. о.
24	1,5	н. о.	6,5	н. о.	18,2	н. о.
Исследования с пероральным введением дозы						
пероральная доза (мг/кг)	60	н. о.	10	н. о.	10	н. о.
BAV (%)	32	5	< 5		13	5

н. о.: не определяли.

NC: не вычисляли из-за одного параметра, находящегося BLQ.

BLQ: ниже уровня количественного определения.

sd: стандартное отклонение.

### ***Краткое описание результатов***

Соединения в соответствии с настоящим изобретением, раскрываемые в настоящем документе, демонстрируют ингибиторную активность в отношении FGFR1, FGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , VEGFR1 и VEGFR2 (**таблица 4 и таблица 5**) и наномолярную эффективность. Подавляющее большинство тестируемых соединений не оказывают неблагоприятных эффектов в анализах жизнеспособности клеток (**таблица 6**). Более того, соединения, как правило, обладают низкой проницаемостью сквозь мембраны (**таблица 8 и фиг. 1**). Некоторые соединения проявляли признаки повышенной продолжительности действия по сравнению с нинтеданибом, как определяли в отношении ингибирования индуцированного PDGF-BB фосфорилирования в человеческих фетальных фибробластных клетках легкого (см. таблицу 7). Фармакокинетические измерения показывают, что в целом соединения в соответствии с настоящим изобретением, как

выяснилось, имеют более высокое относительное содержание, чем у нинтеданиба, сохраняющееся в легком через 24 часа после того, как субъекту была доставлена доза местным путем (таблицы 9 и 10, а также фиг. 2-4). Низкое содержание в BAL, отмеченное вместе с уменьшающимися количествами на протяжении 24-часового периода, указывают на то, что происходит быстрое растворение и всасывание в ткань легкого соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Данный профиль указывает на то, что соединения в соответствии с настоящим изобретением, как предполагают, подходят в качестве медицинских препаратов *inter alia* для лечения фиброзных заболеваний или интерстициальных легочных заболеваний, таких как IPF, или респираторных нарушений, особенно при доставке в легкое местным путем.

#### Ссылки

Castriotta RJ, et al., *Chest*, **2010**, 138(3):693-703

Du Bois RM., *Nat Rev Drug Discov.*, **2010**, 9(2):129-40

Fehrenbach. H., et al., *Virchows Arch.*, **1999**, 435(1):20-31

King TE Jr, et al., *Lancet*, **2011**, 3;378(9807):1949-61

Lindroos. P., *Am J Physio Lung Cell Mol Physiol.*, **2001**, 280:L354-L362

Tronde Ann et al., *J Pharm. Sci.*, **2003**, 92(6), 1216-33

Selman M, et al., *Ann Intern Med.*, **2001**, 16;134(2):136-51

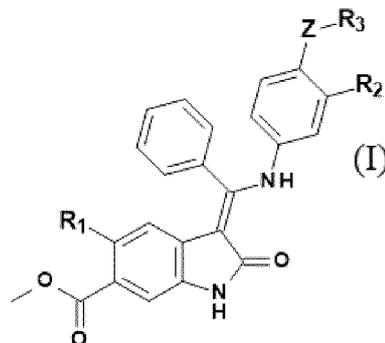
Wohnsland F et al., *Med Chem.*, **2001**, 44;923-930

По всему настоящему описанию и следующей формуле изобретения, если контекст не требует иного, слово «содержать» и вариации, такие как «содержит» и «содержащий», следует понимать как включение указанных целого числа, стадии, группы целых чисел или группы стадий, но не как исключение каких-либо других целого числа, стадии, группы целых чисел или группы стадий.

Все патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки во всей своей полноте.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение формулы (I):

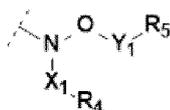


где

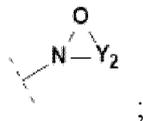
R<sub>1</sub> представляет собой H, Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H или C≡C-Me;

R<sub>2</sub> представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>циклоалкил), галоген или циано;

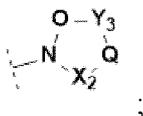
R<sub>3</sub> представляет собой (i)



или (ii)



или (iii)



Q представляет собой гетероатом, выбранный из O, N и S, и если N, необязательно может быть замещен C<sub>1</sub>-алкилом;

Z представляет собой CO или SO<sub>2</sub>;

Y<sub>1</sub> представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> и, за исключением случаев, если n равно 0, необязательно может быть замещен Me;

X<sub>1</sub> представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> и, за исключением случаев, если m равно 0, необязательно может быть замещен Me;

n и m независимо представляют собой 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

Y<sub>2</sub> представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub> и необязательно может быть замещен Me;

s равно 2, 3, 4, 5 или 6;

$Y_3$  представляет собой  $(CH_2)_t$  и необязательно может быть замещен Me;

$X_2$  представляет собой  $(CH_2)_v$  и необязательно может быть замещен Me;

t и v независимо представляют собой 2 или 3, за исключением того, что  $t + v = 4$  или 5;

$R_4$  представляет собой H, OH,  $NR_6R_7$  или алифатический 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, за исключением того, что если  $R_4$  представляет собой OH или  $NR_6R_7$ , m равно 2, 3, 4 или 5;

$R_5$  представляет собой H, OH,  $NR_8R_9$  или алифатический 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, за исключением того, что если  $R_5$  представляет собой OH или  $NR_8R_9$ , n равно 2, 3, 4 или 5;

причем алифатические гетероциклические группы, которые могут быть представлены при помощи  $R_4$  и  $R_5$ , необязательно могут содержать карбонильную или сульфоновую группу и необязательно могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из  $-C_1-C_4$ алкила,  $C_1-C_4$ гидроксиалкил-,  $C_1-C_4$ алкокси( $C_1-C_4$ )алкил-,  $-C_1-C_4$ алкиленCONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, CN, OH и NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;

$R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  независимо представляют собой H или  $C_1-C_4$  алкил, необязательно замещенный OH, оксо, NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> или  $-C_1-C_4$ алкокси; и

$R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$  и  $R_{15}$  независимо представляют собой H или  $C_1-C_4$ алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п. 1, где  $R_1$  представляет собой Me или H.

3. Соединение формулы (I) по п. 2, где  $R_1$  представляет собой Me.

4. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-3, где  $R_2$  представляет собой H, Me или F, в частности H.

5. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-4, где Z представляет собой CO.

6. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-4, где Z представляет собой SO<sub>2</sub>.

7. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-6, где  $R_3$  представлен формулой (i).

8. Соединение формулы (I) по п. 7, где  $X_1$  представляет собой  $(CH_2)_0$ , CH<sub>2</sub>,

$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$  или  $(\text{CH}_2)_2$ , в частности  $(\text{CH}_2)_0$  или  $\text{CH}_2$ , предпочтительно  $(\text{CH}_2)_0$ .

9. Соединение формулы (I) по пп. 7 или 8, где  $\text{R}_4$  представляет собой H, N-метилпиперидин или диметиламин, в частности H.

10. Соединение формулы (I) по любому из пп. 7-9, где фрагмент  $-\text{X}_1-\text{R}_4$  представляет собой H, Me,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ , изопропил, 1-метилпиперидин-4-ил или N,N-диметиламин, в частности H или Me, предпочтительно H.

11. Соединение формулы (I) по любому из пп. 7-10, где  $\text{Y}_1$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_0$ ,  $\text{CH}_2$ ,  $(\text{CH}_2)_2$  или  $(\text{CH}_2)_3$ , в частности  $(\text{CH}_2)_2$ .

12. Соединение формулы (I) по любому из пп. 7-11, где  $\text{R}_5$  представляет собой H, диметиламин, N-метилэтанолламин, N-метилпиперазин, N-метилпиперидин, 1,2,6-триметилпиперазин, N-этилпиперазин, 3-(N,N-диметиламин)-пирролидин, N-( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )-пиперазин, пиперидин, морфолин, 4-гидроксипиперидин, 4-цианопиперидин, 2,6-диметилпиперидин, N-метоксиэтилпиперазин, 2-метилпиперазин, N-метил-2-(N-пиперазинил)ацетамид, 4-(N,N-диметиламин)-пиперидин, 4-метоксипиперидин, S-диокситиоморфолин, N-пиперазин-3-он, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан или 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан, в частности диметиламин или N-метилпиперазин, предпочтительно диметиламин.

13. Соединение формулы (I) по любому из пп. 7-12, где фрагмент  $-\text{Y}_1-\text{R}_5$  представляет собой Me,  $-(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино,  $-(\text{CH}_2)_3$ -диметиламино,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(N-метил)-этанолламино,  $-(\text{CH}_2)_2$ -пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-метил)-пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(3-метил)-пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_3$ -(4-метил)-пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(1-метил)-пиперидин-4-ил, N-метилпиперидин-4-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-этил)-пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -3-(N,N-диметиламино)-пирролидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ))-пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -3,4,5-триметилпиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -пиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_3$ -пиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -морфолин-4-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-гидроксипиперидин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-цианопиперидин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(2,6-диметилпиперидин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-метоксиэтилпиперазин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-(N,N-диметиламино)пиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-метоксипиперидин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_3$ -(4-метоксипиперидин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-(N-метилацетамидо)-пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-диокситиоморфолин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(3-оксопиперазин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(2,5-

диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил),  $(\text{CH}_2)_2$ -(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил),  $(\text{CH}_2)_2$ -3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил, в частности  $-(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино или  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-метилпиперазин-1-ил), более предпочтительно  $-(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино.

14. Соединение формулы (I) по любому из пп. 7-13, где формула (i) представляет собой фрагмент, в котором: (a)  $-X_1-R_4$  представляет собой H и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино,  $-(\text{CH}_2)_3$ -диметиламино,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(N-метил)-этанолламино,  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метилпиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_3$ -(4-метил)-пиперазин-1-ил, N-метилпиперидин-4-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -3,4,5-триметилпиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-этилпиперазин-N-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -3-(N,N-диметиламино)-пирролидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )-пиперазин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -пиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_3$ -пиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -морфолин-4-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-гидроксипиперидин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-цианопиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(2,6-диметилпиперидин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метоксиэтилпиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-(N,N-диметиламино)-пиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метоксипиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_3$ -4-метоксипиперидин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-диокситиоморфолин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(3-оксопиперазин-1-ил), в частности  $-X_1-R_4$  представляет собой H и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино или  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метилпиперазин-1-ил, более предпочтительно  $-X_1-R_4$  представляет собой H и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино; или (b)  $-X_1-R_4$  представляет собой Me и  $-Y_1-R_5$  представляет собой Me,  $-(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(N-метил)-этанолламино,  $-(\text{CH}_2)_2$ -пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метилпиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(3-метил)-пиперазин-1-ил,  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ )-пиперазин-1-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(4-(N-метилацетамидо)-пиперазин-1-ил)),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил),  $-(\text{CH}_2)_2$ -(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил),  $(\text{CH}_2)_2$ -(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил),  $(\text{CH}_2)_2$ -3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил, в частности  $-X_1-R_4$  представляет собой Me и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_2$ -диметиламино или  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метилпиперазин-1-ил, более предпочтительно  $-X_1-R_4$  представляет собой Me и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $-(\text{CH}_2)_2$ -4-метилпиперазин-1-ил; или (c)  $-X_1-R_4$  представляет собой 1-метилпиперидин-4-ил и  $-Y_1-R_5$  представляет собой Me; или (d)  $-X_1-R_4$  представляет собой N,N-диметиламино и  $-Y_1-R_5$  представляет собой Me; или (e)  $-X_1-R_4$  представляет собой  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_2$ -пиперазин-1-ил или (f)  $-X_1-R_4$  представляет собой изопропил и  $-Y_1-R_5$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_2$ -пиперазин-1-ил, в частности фрагмент (a).

15. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-6, где  $R_3$  представлен формулой (ii).

16. Соединение формулы (I) по п. 15, где  $s$  равно 2.
17. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-6, где  $R_3$  представлен формулой (iii).
18. Соединение формулы (I) по п. 17, где  $t$  равно 2 и  $v$  равно 2.
19. Соединение формулы (I) по любому из пп. 16-18, где  $Q$  представляет собой  $N$  или  $O$ , в частности  $N$ .
20. Соединение формулы (I) по п. 1, которое выбрано из:
- (*Z*)-Метил-3-(((4-(метокси(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-(*N*-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)сульфамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)карбамоил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-2-оксо-3-(фенил((4-((2-(пиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)метилен)индолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-(*N*-метокси-*N*-метилсульфамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-

оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-морфолиноэтокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)карбамоил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-(метил(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-(N-(2-(диметиламино)этокси)сульфамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((3-метил-4-((2-морфолиноэтокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((3-метил-4-((2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((3-метил-4-(метил(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((3-(диметиламино)пропокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)карбамоил)-3-фторфенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-(метокси(1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)(метил)карбамоил)-3-метилфенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этил)(метокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-(5-метил-1,2,5-оксадиазепан-2-карбонил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-(N-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси)сульфамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(диметиламино)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-

6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((3-

(диметиламино)пропокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-5-метил-3-(((3-метил-4-((2-(4-метилпиперазин-1-

ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((3-(диметиламино)пропокси)карбамоил)-3-

метилфенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-5-метил-3-(((4-((1-метилпиперидин-4-

ил)окси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-5-метил-3-(((3-метил-4-((1-метилпиперидин-4-

ил)окси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((3-фтор-4-((2-(4-метилпиперазин-1-

ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((3-фтор-4-((2-(4-метилпиперазин-1-

ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-(метокси(1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)-3-

метилфенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-(метокси(1-метилпиперидин-4-

ил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-этилпиперазин-1-

ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-(1,2-оксазетидин-2-карбонил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-

оксоиндолин-6-карбоксилата;

(S,Z)-Метил-3-(((4-((2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-

ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-

ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-гидроксипиперидин-1-

ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(1,1-

диоксидотиоморфолино)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

- (*Z*)-Метил-2-оксо-3-(((4-((2-(3-оксопиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)индолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(4-цианопиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-((2*S*,6*R*)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-(*N*-(2-(диметиламино)этокси)сульфамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-5-метил-2-оксо-3-(фенил((4-((2-(пиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)метилен)индолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*S,Z*)-Метил-3-(((4-((2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(4-метоксипиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-5-метил-2-оксо-3-(фенил((4-((3-(пиперидин-1-ил)пропокси)карбамоил)фенил)амино)метилен)индолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;
- (*Z*)-Метил-3-(((4-((3-(4-метоксипиперидин-1-ил)пропокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-((1*S*,4*S*)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(*S,Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(4-цианопиперидин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-5-метил-3-(((4-((3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(*R,Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-((2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-5-метил-2-оксо-3-(фенил((4-((2-((3*R*,5*S*)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)метилен)индолин-6-карбоксилата;

(Z)-Метил-3-(((4-(этил(2-(пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата и

(Z)-Метил-3-(((4-(изопропил(2-(пиперазин-1-

ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(*R,Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-(метил(2-(3-метилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)этокси)(метил)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(*Z*)-Метил-5-метил-2-оксо-3-(фенил((4-((3*R*,5*S*)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)метилен)индолин-6-карбоксилата;

(*Z*)-Метил-3-(((4-(этил(2-(пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(*Z*)-Метил-3-(((4-(изопропил(2-(пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-5-метил-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

и его фармацевтически приемлемые соли.

21. Соединение формулы (I) по п. 1, которое выбрано из:

(*Z*)-Метил-5-метил-2-оксо-3-(((4-((2-(3-оксопиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)индолин-6-карбоксилата;

(*Z*)-Метил-3-(((4-(метил(2-(4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(*Z*)-Метил-3-(((4-((2-(4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

(*Z*)-Метил-5-метил-3-(((4-((2-(4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)этокси)карбамоил)фенил)амино)(фенил)метилен)-2-оксоиндолин-6-карбоксилата;

и его фармацевтически приемлемые соли.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-21 в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми разбавителями или носителями.

23. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-21 для применения в качестве лекарственного препарата.

24. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-21 или композиция по п. 22 для применения при лечении фиброзных заболеваний или интерстициальных заболеваний легких, например, выбранных из IPF, гигантоклеточной интерстициальной пневмонии, саркоидозы, кистозного фиброза, респираторного дистресс-синдрома, индуцированного лекарственным средством легочного фиброза, гранулематоза, силикоза, асбестоза, системной склеродермии, вызванного вирусом цирроза печени, выбранного из вызванного вирусом гепатита С цирроза печени, или заболеваний кожи с фиброзным компонентом, например, выбранных из склеродермии, саркоидоза и системной красной волчанки, и особенно IPF, или для применения при лечении заболеваний, характеризующихся гиперпролиферацией клеток, например, злокачественная опухоль, в частности, злокачественная опухоль легкого, или для применения при лечении респираторных нарушений, в том числе COPD (включая хронический бронхит и эмфизему), астмы, астмы у детей, аллергического ринита, ринита, синусита, особенно астмы, хронического бронхита и COPD.

25. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-21 или композиция по п. 22 для применения при лечении фиброзных заболеваний, таких как легочный фиброз, ассоциированный с ревматоидным артритом, респираторным дистресс-синдромом, в том числе острым респираторным дистресс-синдромом, острым повреждением легкого, вызванным облучением легочным фиброзом или пневмонитом, хроническим пневмонитом гиперчувствительности, системным склерозом, синдромом Шегрена, интерстициальными легочными заболеваниями, легочной артериальной гипертензией (РАН), в том числе сосудистым компонентом РАН, или с заболеваниями кожи с фиброзным компонентом, например, выбранными из гипертрофированного рубцевания и келоидов, или с глазными заболеваниями, компонентом которых является фиброз, включающими в себя глаукому, возрастную дегенерацию желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, заболевание сухости глаз и диабетическую ретинопатию, или с фиброзом в кишечнике, например, ассоциированным с воспалительным заболеванием кишечника.

26. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-21 или композиции по п. 22 для изготовления лекарственного препарата для лечения фиброзных заболеваний или интерстициальных заболеваний легких, например, выбранных из IPF, гигантоклеточной интерстициальной пневмонии, саркоидозы, кистозного фиброза, респираторного дистресс-синдрома, индуцированного лекарственным средством легочного фиброза,

гранулематоза, силикоза, асбестоза, системной склеродермии, вызванного вирусом цирроза печени, выбранного из вызванного вирусом гепатита С цирроза печени, или заболеваний кожи с фиброзным компонентом, например, выбранных из склеродермии, саркоидоза и системной красной волчанки, и особенно IPF, или для применения при лечении заболеваний, характеризующихся гиперпролиферацией клеток, например, злокачественная опухоль, в частности, злокачественная опухоль легкого, или для применения при лечении респираторных нарушений, в том числе COPD (включая хронический бронхит и эмфизему), астмы, астмы у детей, аллергического ринита, ринита, синусита, особенно астмы, хронического бронхита и COPD.

27. Применение соединения формулы (I) по любому из пп. 1-21 или композиции по п. 22 для изготовления лекарственного препарата для лечения фиброзных заболеваний, таких как легочный фиброз, ассоциированный с ревматоидным артритом, респираторным дистресс-синдромом, в том числе острым респираторным дистресс-синдромом, острым повреждением легкого, вызванным облучением легочным фиброзом или пневмонитом, хроническим пневмонитом гиперчувствительности, системным склерозом, синдромом Шегрена, интерстициальными легочными заболеваниями, легочной артериальной гипертензией (РАН), в том числе сосудистым компонентом РАН, или с заболеваниями кожи с фиброзным компонентом, например, выбранными из гипертрофированного рубцевания и келоидов, или с глазными заболеваниями, компонентом которых является фиброз, включающими в себя глаукому, возрастную дегенерацию желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, заболевание сухости глаз и диабетическую ретинопатию, или с фиброзом в кишечнике, например, ассоциированным с воспалительным заболеванием кишечника.

28. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-21 или композиция по п. 22 в комбинации с нинтеданибом или пирфенидоном для применения при лечении фиброзных заболеваний или интерстициальных заболеваний легких, например, выбранных из IPF, гигантоклеточной интерстициальной пневмонии, саркоидоза, кистозного фиброза, респираторного дистресс-синдрома, индуцированного лекарственным средством легочного фиброза, гранулематоза, силикоза, асбестоза, системной склеродермии, вызванного вирусом цирроза печени, выбранного из вызванного вирусом гепатита С цирроза печени, или заболеваний кожи с фиброзным компонентом, например, выбранных из склеродермии, саркоидоза и системной красной волчанки, и особенно IPF, или для применения при лечении заболеваний, характеризующихся гиперпролиферацией клеток,

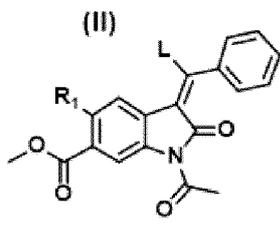
например, злокачественная опухоль, в частности, злокачественная опухоль легкого, или для применения при лечении респираторных нарушений, в том числе COPD (включая хронический бронхит и эмфизему), астмы, астмы у детей, аллергического ринита, ринита, синусита, особенно астмы, хронического бронхита и COPD.

29. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-21 или композиция по п. 22 в комбинации с нинтеданибом или пирфенидоном для применения при лечении фиброзных заболеваний, таких как легочный фиброз, ассоциированный с ревматоидным артритом, респираторным дистресс-синдромом, в том числе острым респираторным дистресс-синдромом, острым повреждением легкого, вызванным облучением легочным фиброзом или пневмонитом, хроническим пневмонитом гиперчувствительности, системным склерозом, синдромом Шегрена, интерстициальными легочными заболеваниями, легочной артериальной гипертензией (РАН), в том числе сосудистым компонентом РАН, или с заболеваниями кожи с фиброзным компонентом, например, выбранными из гипертрофированного рубцевания и келоидов, или с глазными заболеваниями, компонентом которых является фиброз, включающими в себя глаукому, возрастную дегенерацию желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, заболевание сухости глаз и диабетическую ретинопатию, или с фиброзом в кишечнике, например, ассоциированным с воспалительным заболеванием кишечника.

30. Способ лечения фиброзного заболевания или интерстициального заболевания легкого, например, выбранного из IPF, гигантоклеточной интерстициальной пневмонии, саркоидозы, кистозного фиброза, респираторного дистресс-синдрома, индуцированного лекарственным средством легочного фиброза, гранулематоза, силикоза, асбестоза, системной склеродермии, вызванного вирусом цирроза печени, выбранного из вызванного вирусом гепатита С цирроза печени, или заболеваний кожи с фиброзным компонентом, например, выбранных из склеродермии, саркоидоза и системной красной волчанки, и особенно IPF, или способ лечения заболеваний, характеризующихся гиперпролиферацией клеток, например, злокачественная опухоль, в частности, злокачественная опухоль легкого, или для применения при лечении респираторных нарушений, в том числе COPD (включая хронический бронхит и эмфизему), астмы, астмы у детей, аллергического ринита, ринита, синусита, особенно астмы, хронического бронхита и COPD, который включает в себя введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп. 1-21 или фармацевтической композиции по п. 22.

31. Способ лечения фиброзного заболевания, такого как легочный фиброз, ассоциированный с ревматоидным артритом, респираторным дистресс-синдромом, в том числе острым респираторным дистресс-синдромом, острым повреждением легкого, вызванным облучением легочным фиброзом или пневмонитом, хроническим пневмонитом гиперчувствительности, системным склерозом, синдромом Шегрена, интерстициальными легочными заболеваниями, легочной артериальной гипертензией (РАН), в том числе сосудистым компонентом РАН, или с заболеваниями кожи с фиброзным компонентом, например, выбранными из гипертрофированного рубцевания и келоидов, или с глазными заболеваниями, компонентом которых является фиброз, включающими в себя глаукому, возрастную дегенерацию желтого пятна, диабетический отек желтого пятна, заболевание сухости глаз и диабетическую ретинопатию, или с фиброзом в кишечнике, например, ассоциированным с воспалительным заболеванием кишечника, который включает в себя введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп. 1-21 или фармацевтической композиции по п. 22.

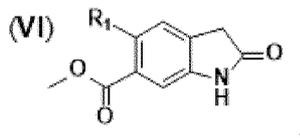
32. Соединение формулы (II):



где

R<sub>1</sub> представляет собой Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H или C≡C-Me, в частности Me, или его защищенное производное или соль.

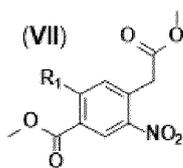
33. Соединение формулы (VI):



где

R<sub>1</sub> представляет собой Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡C-H или C≡C-Me, или его защищенное производное или соль.

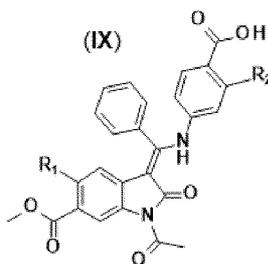
34. Соединение формулы (VII):



где

$R_1$  представляет собой Me, Et,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  или  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Me}$ , в частности Me, или его защищенное производное или соль.

35. Соединение формулы (IX):



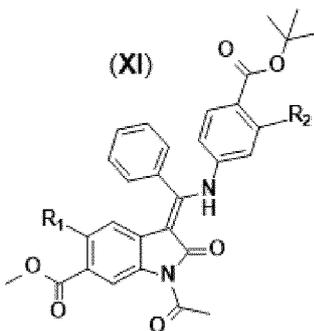
где

$R_1$  представляет собой Me, Et,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  или  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Me}$ , в частности Me; и

$R_2$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил,  $-\text{CH}_2-(\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил), галоген или циано;

или его защищенное производное или соль.

36. Соединение формулы (XI):



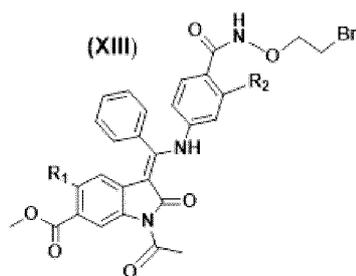
где

$R_1$  представляет собой Me, Et,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  или  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Me}$ , в частности Me; и

$R_2$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил,  $-\text{CH}_2-(\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил), галоген или циано;

или его защищенное производное или соль.

37. Соединение формулы (XIII):



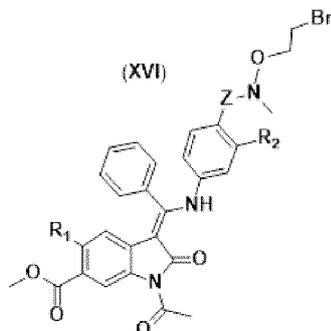
где

$R_1$  представляет собой Me, Et,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  или  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Me}$ , в частности Me; и

$R_2$  представляет собой H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил,  $-\text{CH}_2\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил)}$ , галоген или циано;

или его защищенное производное или соль.

38. Соединение формулы (XVI):



где

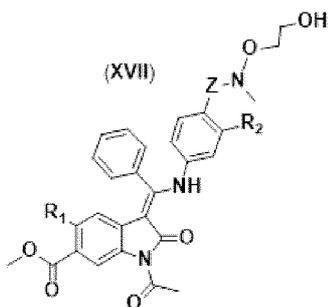
Z представляет собой CO или  $\text{SO}_2$ ; и

$R_1$  представляет собой Me, Et,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  или  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Me}$ ; и

$R_2$  представляет собой H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси,  $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил,  $-\text{CH}_2\text{-(C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил)}$ , галоген или циано;

или его защищенное производное или соль.

39. Соединение формулы (XVII):



где

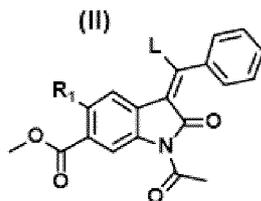
Z представляет собой CO или  $\text{SO}_2$ ; и

$R_1$  представляет собой Me, Et,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  или  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{Me}$ ; и

$R_2$  представляет собой H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкил,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил,  $-\text{CH}_2-(\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ циклоалкил), галоген или циано;

или его защищенное производное или соль.

40. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-21, который включает в себя осуществление взаимодействия соединения формулы (II):

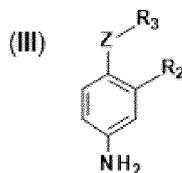


где

$R_1$  определен в любом из пп. 1-21;

или его соли;

с соединением формулы (III):

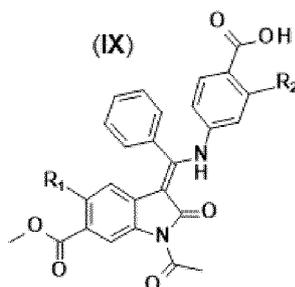


где

$R_2$ ,  $R_3$  и Z определены в любом из пп. 1-21;

или его солью.

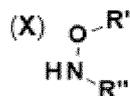
42. Способ получения соединения формулы (I), где Z представляет собой CO и  $R_3$  характеризуется формулой (i), или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-21, который включает в себя осуществление взаимодействия соединения формулы (IX):



где

$R_1$  и  $R_2$  определены в любом из пп. 1-21;

или его защищенного производного или соли; с соединением формулы (X):



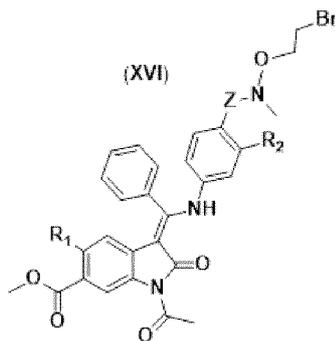
где

$R'$  представляет собой  $Y_1-R_5$ , как определено в любом из пп. 1-21;

$R''$  представляет собой  $X_1-R_4$ , как определено в любом из пп. 1-21;

или его защищенным производным или солью.

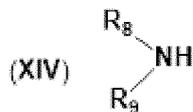
43. Способ получения соединения формулы (I), где  $R_3$  характеризуется формулой (i) и  $X_1-R_4$  представляет собой Me, или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-21, который включает в себя осуществление взаимодействия соединения формулы (XVI):



где

$R_1$  и  $R_2$  определены в любом из пп. 1-21;

или его защищенного производного или соли; с соединением формулы (XIV):

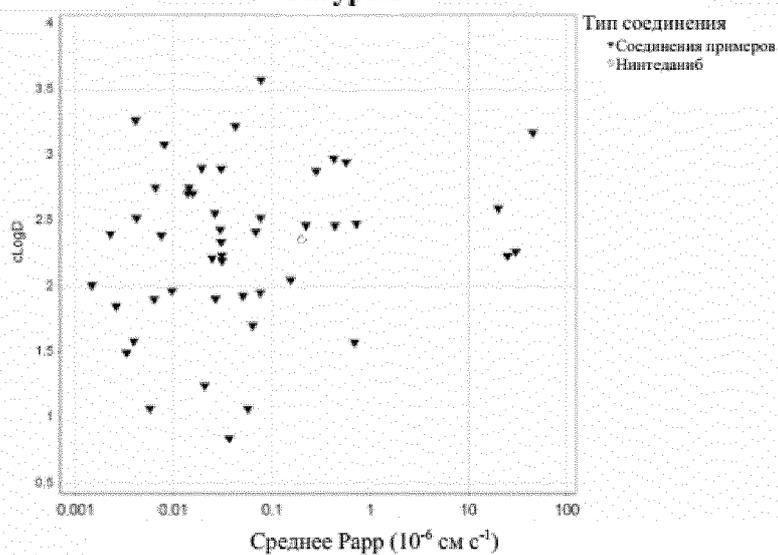


где

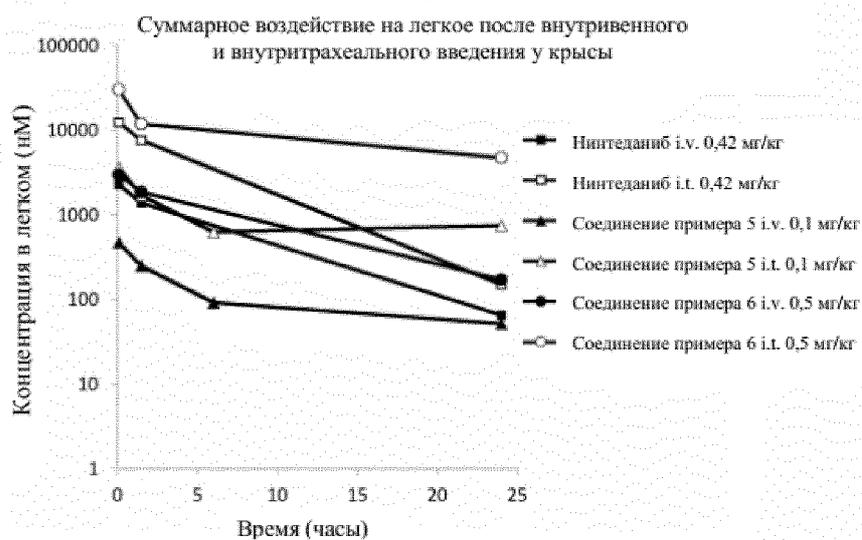
$R_8$  и  $R_9$  определены в любом из пп. 1-21 или  $NR_8R_9$  представляет собой алифатический 4-8-членный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из O, N и S, как определено в любом из пп. 1-21;

или его защищенным производным или солью.

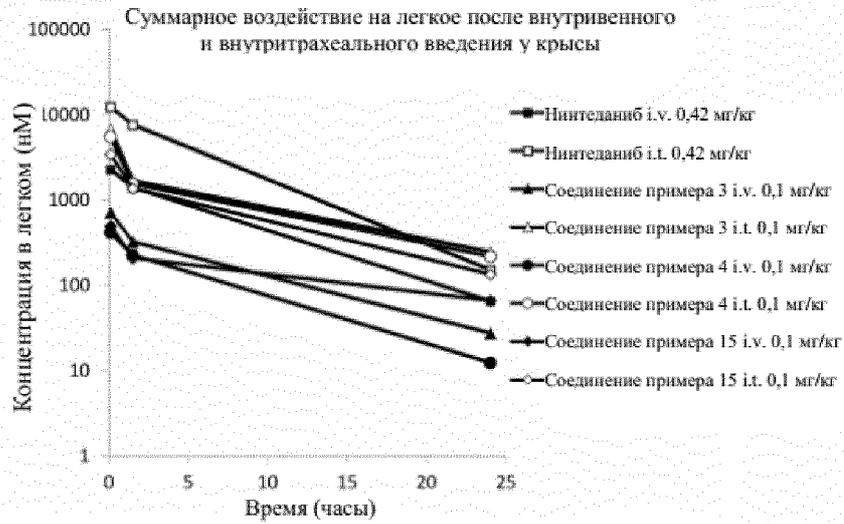
Фигура 1



Фигура 2



Фигура 3



Фигура 4

