

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046306

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.02.23

(21) Номер заявки

202193143

(22) Дата подачи заявки

2020.06.11

(51) Int. Cl. A61P 3/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ СОТ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/861,390

(32) 2019.06.14

(33) US

(43) 2022.04.12

(86) PCT/US2020/037214

(87) WO 2020/252151 2020.12.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Каналес Эда И., Десай Маной К.,

Горман Эрик, Ли Цзяяо, Сайто

Роланд Д., Тэйлор Джеймс Г., Райт

Натан И. (US)

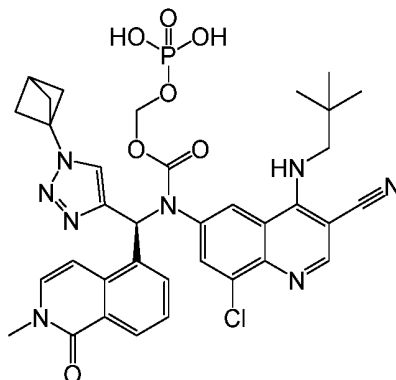
(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2017007694

WO-A1-2017007689

(57) Изобретение относится по существу к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение для ингибирования рака щитовидной железы типа Осака (Cot)a.

B1

046306

046306

B1

Перекрестные ссылки на смежные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/861,390, поданной 14 июня 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

Область техники

Настоящее описание относится по существу к конкретному соединению и фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, для ингибирования Cot (рак щитовидной железы типа Осака).

Предпосылки создания изобретения

Белок Cot (рак щитовидной железы типа Осака) представляет собой серин/треонинкиназу, которая является членом семейства MAP-киназы киназы киназы (МАРЗК). Он также известен как TPL2 (локус прогрессирования опухоли), МАРЗК8 (митоген-активированная протеинкиназа киназы киназы 8), или EST (трансформант саркомы Юинга). Cot идентифицировали по его онкогенной трансформирующей активности в клетках, и было показано, что он регулирует онкогенные и воспалительные пути.

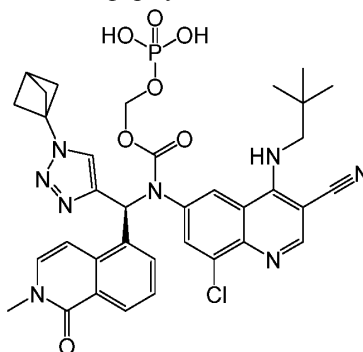
Известно, что Cot находится ближе к 5' концу от MEK-ERK и является существенно важным для продуцирования ЛПС-индуцированного фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Было показано, что Cot участвует как в продуцировании, так и в сигнализации ФНО α . ФНО α представляет собой провоспалительный цитокин и играет важную роль в воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз (РС), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), диабет, сепсис, псориаз, нарушение регуляции экспрессии ФНО- α и отторжение трансплантата.

Следовательно, агенты и способы, которые модулируют экспрессию или активность Cot, могут быть использованы для профилактики или лечения таких заболеваний.

Раскрытие сущности изобретения

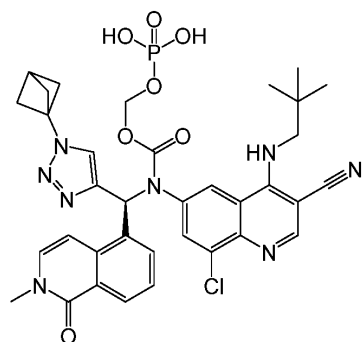
В настоящем описании обеспечено соединение, которое модулирует экспрессию или активность Cot. В описании также обеспечены фармацевтические композиции, которые включают эти соединения. Соединение, обеспеченное в настоящем документе, может быть использовано при лечении заболеваний, расстройств или состояний, которые опосредованы Cot.

В одном аспекте обеспечено соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В еще одном аспекте обеспечено соединение формулы:



В определенных вариантах осуществления описания обеспечена фармацевтическая композиция для ингибирования рака щитовидной железы типа Осака, содержащая соединение согласно описанию или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана динамика концентрации соединения А в плазме после перорального введения собакам соединения В по сравнению с динамикой после перорального введения соединения А.

На фиг. 2 показана динамика концентрации соединения А и соединения D в плазме после перорального введения собакам соединения С.

Подробное описание

Настоящее описание относится к ингибиторам Cot или TPL2. Описание также относится к композициям и способам, относящимся к ингибиторам TPL2, и применению таких соединений для лечения и профилактики заболеваний и состояний посредством связывания TPL2 с указанными соединениями. Настоящее описание также относится к композициям и способам лечения и профилактики рака, диабета, воспалительного заболевания или заболевания печени, включая ингибитор TPL2 в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Известен ряд ингибиторов Cot, и их исследуют в связи с рядом физиологических состояний, включая, например, воспалительные заболевания. Было показано, что Cot, или TPL2, регулирует онкогенные и воспалительные пути. TPL2 идентифицировали по его онкогенной трансформирующей активности в клетках, и было показано, что он регулирует онкогенные и воспалительные пути. TPL2 экспрессирует в широком спектре иммунных клеток и регулирует ERK-опосредованную экспрессию гена после множества стимулов, включая, например, бактериальные продукты, такие как ЛПС и бактериальные пептидогликаны, ФНО α и ИЛ-1 β . Например, при воспалительном заболевании кишечника воспаление кишечника отражает потерю гомеостатической связи кишечной микробиоты с иммунной системой организма-хозяина. При ВЗК гомеостатический ответ на комменсальные бактерии можно заменить устойчивой и усиленной иммунной сигнализацией. Ингибирование TPL2 может обеспечивать возможность регенерации иммунного гомеостаза, например, у пациентов с ВЗК, посредством ослабления усиленной воспалительной сигнализации.

В вариантах осуществления настоящего описания обеспечены соединения, которые обеспечивают ингибирование TPL2. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения демонстрируют желаемые фармакокинетические свойства. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения расщепляются, например расщепляются в кишечнике, с образованием соединений, которые ингибируют TPL2. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения обладают улучшенной растворимостью по сравнению с известными ингибиторами TPL2. В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения обеспечивают улучшенное системное воздействие ингибиторов TPL2 по сравнению с известными соединениями.

Определения и общие параметры

В нижеследующем описании представлены примеры способов, параметров и т.п. Однако следует понимать, что такое описание не предназначено для ограничения объема настоящего описания, напротив, представлено в качестве описания примеров осуществления.

В контексте настоящего описания изобретения следующие слова, фразы и символы должны по существу иметь указанные ниже значения, если только контекст, в котором они используются, не указывает на иное.

Ссылка на "около" в отношении значения или параметра в настоящем документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые относятся к этому значению или параметру как таковому. В определенных вариантах осуществления термин "около" включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах осуществления термин "около" включает указанное количество $\pm 5\%$. В определенных других вариантах осуществления термин "около" включает указанное количество $\pm 1\%$. Кроме того, термин "около X" включает описание X. Все элементы, указанные в единственном числе, также могут быть использованы и во множественном, если из контекста явно не следует иное. Так, например, указание на "соединение" включает множество таких соединений, а указание на "анализ" включает указание на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области.

В некоторых случаях соединения настоящего описания способны образовывать кислые и/или основные соли благодаря наличию amino- и/или карбоксильных групп или аналогичных им групп.

Обеспечены также фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в настоящем документе. Термин "фармацевтически приемлемый" или "физиологически приемлемый" относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые используют для получения фармацевтической композиции, приемлемой для ветеринарного и фармацевтического применения для человека.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются нежелательными с биологической или какой-либо другой точки зрения. Например, термин "фармацевтически приемлемые соли" или "физиологически приемлемые соли" включает соли неорганических кислот и соли органической кислоты. Кроме того, если описанные в настоящем документе соединения получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, такая как фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения свободного основания в приемлемом органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными процедурами получения солей присоединения кислоты из основных со-

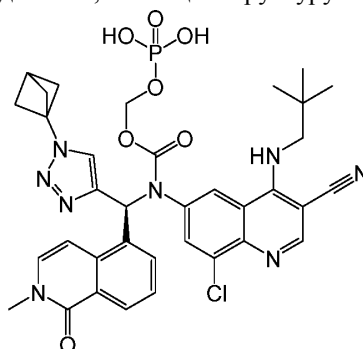
единений. Специалистам в данной области будут известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Аналогичным образом фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, исключительно в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, без ограничений, соли первичных, вторичных и третичных аминов, такие как алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т.е. $\text{HN}(\text{алкил})_2$), триалкиламины (т.е. $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенные алкил)амины (т.е. $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенные алкил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диалкениламины (т.е. $\text{HN}(\text{алкенил})_2$), триалкениламины (т.е. $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенные алкенил)амины (т.е. $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенные алкенил)амины (т.е. $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- или триариламины (т.е. $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{HN}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$) или смешанные амины и т.п. Конкретные примеры приемлемых аминов включают, исключительно в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т.п.

В контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемый эксципиент" включает все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и т.п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением тех случаев, когда какая-либо стандартная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предусмотрено его применение в терапевтических композициях. В композиции могут также быть включены вспомогательные активные ингредиенты.

В контексте настоящего документа термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемый эксципиент" включает все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и задерживающие всасывание агенты и т.п. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области. За исключением тех случаев, когда какая-либо стандартная среда или агент несовместимы с активным ингредиентом, предусмотрено его применение в терапевтических композициях. В композиции могут также быть включены вспомогательные активные ингредиенты.

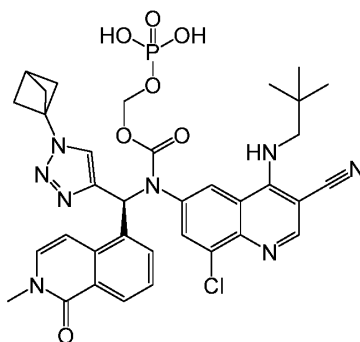
Соединения.

В настоящем документе обеспечены соединения, которые функционируют в качестве модуляторов Cot. В одном аспекте обеспечено соединение, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах осуществления обеспечено соединение формулы:



В целом, конкретные соединения, представленные в качестве примеров в настоящем документе, называют с помощью ChemBioDraw Ultra. Однако следует понимать, что для идентификации соединений одной и той же структуры можно использовать другие названия. Например, соединения могут также быть названы с использованием других номенклатурных систем и символов, которые широко известны в области химии, включая, например, Chemical Abstract Service (CAS) и International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Другие соединения или радикалы могут быть названы тривиальными названиями либо систематическими или несистематическими названиями.

В определенных вариантах осуществления обеспечены оптические изомеры, рацематы или другие смеси соединений, описанных в настоящем документе, либо их фармацевтически приемлемые соли или смесь. В таких ситуациях один энантиомер или диастереомер, т.е. оптически активная форма, может быть получен путем асимметричного синтеза или разделения. Например, разделение можно осуществлять традиционными способами, такими как кристаллизация в присутствии разделяющего агента или хроматография с использованием, например, колонки для хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Композиции, обеспеченные в настоящем документе, могут включать соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или смесь, которые могут включать рацемические смеси или смеси, содержащие энантиомерный избыток одного энантиомера, или отдельные диастереомеры, или диастереомерные смеси. Все эти изомерные формы данных соединений явным образом включены в настоящий документ таким же образом, как если бы каждая изомерная форма была конкретно и по отдельности перечислена.

В настоящем документе также обеспечена композиция, содержащая смесь энантиомеров (или диастереомеров) соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один энантиомер соединения и по существу не содержит другого энантиомера. В определенных вариантах осуществления указанное соединение содержит один или более дополнительных стереогенных атомов. В таких случаях композиция может содержать смесь диастереомеров. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит один энантиомер соединения и по существу не содержит (т.е. имеет менее или около 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 0,05% или 0,01%) одного или более диастереомеров.

В определенных вариантах осуществления обеспечены также хелаты, нековалентные комплексы соединений, описанных в настоящем документе, и их смеси или их фармацевтически приемлемая соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог. "Хелат" образуется путем координации соединения с ионом металла в двух (или более) точках. "Нековалентный комплекс" образуется путем взаимодействия соединения и другой молекулы, причем между соединением и молекулой не образуется ковалентная связь. Например, образование комплексов может происходить за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий, образования водородных связей и электростатических взаимодействий (также называемых ионным связыванием).

Терапевтическое применение соединений.

Термин "лечение" представляет собой подход к достижению благоприятных или желательных результатов, включая клинические результаты. Благоприятные или желательные клинические результаты могут включать один или более из следующих компонентов: а) ингибирование заболевания или состояния (например, ослабление одного или более симптомов, появляющихся в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); б) замедление или остановка развития одного или более клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, профилактика или задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния и/или профилактика или замедление распространения (например, метастазирования) заболевания или состояния); и/или с) облегчение заболевания, т.е. иницирование обратного развития клинических симптомов (например, облегчение течения заболевания, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или состояния, усиление эффекта другого лекарственного препарата, замедление прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или повышение выживаемости).

Термин "профилактика" или "предотвращение" означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах осуществления соединения могут быть введены субъекту (включая человека), который подвержен риску этого заболевания или состояния или имеет его в семейном анамнезе.

Термин "субъект" относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в терапии человека и/или ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров, пролекарства или дейтерированного аналога означает количество, достаточное для осуществления лечения при введении субъекту, для обеспечения терапевтического эффекта, такого как облегчение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для ослабления симптома заболевания или состояния, реагирующего на ингибирование активности Cot. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и подлежащего лечению заболевания или состояния, веса и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения, и его может легко определить специалист или специалист средней квалификации в данной области.

Термин "ингибирование" указывает на снижение исходной биологической активности или активности процесса. Термин "ингибирование активности Cot" или его варианты относятся к снижению активности Cot в качестве прямого или косвенного ответа на наличие соединения настоящей заявки в сравнении с активностью Cot в отсутствие соединения настоящей заявки. Термин "ингибирование Cot" относится к снижению активности Cot в качестве прямого или косвенного ответа на наличие соединения, описанного в настоящем документе, в сравнении с активностью Cot в отсутствие соединения, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления ингибирование активности Cot можно сравнивать у одного и того же субъекта перед лечением или у других субъектов, не получающих лечения.

Способы, описанные в настоящем документе, могут быть применены к популяциям клеток *in vivo* или *ex vivo*. Термин *in vivo* означает "в живом субъекте", например в животном или человеке. В этом контексте способы, описанные в настоящем документе, можно применять у субъекта терапевтически. Термин *ex vivo* означает "вне живого субъекта". Примеры популяций клеток *ex vivo* включают клеточные культуры и биологические пробы *in vitro*, включая пробы жидкости или ткани, полученные у субъектов. Такие пробы можно получать способами, хорошо известными в данной области. Примеры проб биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. Примеры проб ткани включают опухоли и их биоптаты. В этом контексте соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, могут быть использованы *ex vivo* для определения оптимального графика и/или дозировки при введении ингибитора Cot с учетом данного показания, типа клеток, субъекта и других параметров. Информация, собранная благодаря такому применению, может быть использована в экспериментальных целях или в клинике для составления протоколов лечения *in vivo*. Прочие применения *ex vivo*, для которых могут подойти соединения и композиции, описанные в настоящем документе, описаны ниже или станут очевидными для специалистов в данной области. Выбранные соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасности или допустимой дозы у субъектов-людей или субъектов, не относящихся к человеку. Такие свойства могут быть исследованы с использованием способов, общеизвестных специалистам в данной области.

Соединения, описанные в настоящем документе, используют для лечения заболеваний или состояний, опосредованных Cot. Не имеющие ограничительного характера примеры заболеваний или состояний, опосредованных Cot, включают, без ограничений, рак, диабет и воспалительные заболевания, такие как ревматоидный артрит (РА), рассеянный склероз (РА), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), сепсис, псориаз, нарушение регуляции экспрессии ФНО, отторжение трансплантата и заболевание печени.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому Беркитта, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому (НХЛ), индолентную неходжкинскую лимфому (ИНХЛ), рефрактерную ИНХЛ, множественную миелому (ММ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), ОЛЛ В-клеток, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миелопролиферативное заболевание (МПЗ), мантийноклеточную лимфому (МКЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL) или лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ). В одном варианте осуществления рак представляет собой минимальную остаточную бо-

лезнь (МОБ). В дополнительном варианте осуществления рак выбран из ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы (НХЛ), индолентной неходжкинской лимфомы (ИНХЛ) и рефрактерной ИНХЛ. В определенных вариантах осуществления рак представляет собой индолентную неходжкинскую лимфому (ИНХЛ). В одном варианте осуществления рак представляет собой рефрактерную ИНХЛ. В одном варианте осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ). В другом варианте осуществления рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL).

В определенных вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль, выбранную из группы, состоящей из рака поджелудочной железы; рака мочевого пузыря; колоректального рака; рака молочной железы, включая метастатический рак молочной железы; рака предстательной железы, включая андрогензависимый и андрогеннезависимый рак предстательной железы; рака почки, включая, например, метастатическую почечноклеточную карциному; гепатоцеллюлярного рака; рака легких, включая, например, немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), бронхоалоальвеолярную карциному (БАК) и аденокарциному легкого; рака яичника, включая, например, прогрессирующий эпителиальный или первичный перитонеальный рак; рака шейки матки; рака желудка; рака пищевода; рака головы и шеи, включая, например, плоскоклеточную карциному головы и шеи; меланомы; нейроэндокринного рака, включая метастатические нейроэндокринные опухоли; опухолей головного мозга, включая, например, глиому, анапластическую олигодендроглиому, мультиформную глиобластому у взрослых и анапластическую астроцитому у взрослых; рака костей; и саркомы мягких тканей, гепатокарциномы, рака прямой кишки, карциномы полового члена, рака вульвы, рака щитовидной железы, карциномы слюнной железы, карциномы эндометрия или матки, гепатомы, гепатоцеллюлярного рака, рака печени, рака желудка, включая рак желудочно-кишечного тракта, рака брюшины, плоскоклеточной карциномы легкого, гастроэзофагального рака, рака желчных протоков, рака желчного пузыря, колоректального рака/рака аппендикса, плоскоклеточного рака (например, эпителиального плоскоклеточного рака).

Любой из предложенных способов лечения может быть использован для лечения рака на различных стадиях. В качестве примера стадия рака включает, без ограничений, начальный, распространенный, метастатический, находящийся на стадии ремиссии, рефрактерный, рецидивировавший после ремиссии и прогрессирующий рак.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой диабет, который включает любое метаболическое расстройство, отличающееся нарушением секреции инсулина и толерантности к глюкозе. В некоторых вариантах осуществления диабет включает диабет 1 типа и 2 типа, гестационный диабет, преддиабет, резистентность к инсулину, метаболический синдром, нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе. Диабет 1 типа также известен как инсулинозависимый сахарный диабет (IDDM). Тип 2 также известен как инсулинонезависимый сахарный диабет (NIDDM).

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой воспалительное заболевание или ЛПС-индуцированный эндотоксический шок. В некоторых вариантах осуществления заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание.

В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание представляет собой вызванное кислотой повреждение легких, болезнь Аддисона, гиперплазию надпочечников, адренкортикальную недостаточность, болезнь Стилла у взрослых, синдром расстройства дыхания у взрослых (ARDS), возрастную дегенерацию желтого пятна, алкогольный гепатит, алкогольное заболевание печени, аллерген-индуцированную астму, аллергическое бронхолегочное заболевание, аллергический конъюнктивит, аллергический контактный дерматит, аллергии, аллергический энцефаломиелит, аллергический неврит, отторжение аллотрансплантата, выпадение волос, очаговую выпадение волос, болезнь Альцгеймера, амилоидоз, амиотрофический боковой склероз, стенокардию, ангионевротический отек, ангиофиброму, ангидротическую эктодермальную дисплазию, гломерулонефрит с образованием антител к базальной мембране клубочков, заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело, анкилозирующий спондилит, антифосфолипидный синдром, афтозный стоматит, аппендицит, артрит, асцит, аспергиллез, астму, атеросклероз, атеросклеротические бляшки, атопический дерматит, атрофическую форму аутоиммунного тиреоидита, аутоиммунные заболевания, аутоиммунную гемолитическую анемию (иммунную панцитопению, пароксизмальную ночную гемоглобинурию), аутоиммунные полиэндокринопатии, аутоиммунную тромбоцитопению (идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммуноопосредованную тромбоцитопению), аутоиммунный гепатит, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутовоспалительные заболевания, боль в спине, инфекцию сибирской язвы, болезнь Бехчета, воспаление, вызванное укусом пчелы, синдром Бехчета, паралич Белла, бериллиоз, синдром Блау, боль в костях, бронхолит, буллезный пемфигоид (БП), астму, ожоги, бурсит, гипертрофию сердца, синдром запястного канала, болезнь Кастлемана, катаболические расстройства, катаракты, глютеиновую болезнь, аневризму сосудов головного мозга, воспаление, вызванное химическим раздражителем, хориоретинит, хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и повышенной температурой (CAN-DLE), хроническую сердечную недостаточность, хроническое заболевание легких в результате преждевременных родов, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), хронический панкреатит, хронический простатит, хронический рецидивирующий множественный остеомиелит, рубцовую выпадение

дение волос, колит, комплексный региональный болевой синдром, осложнения после трансплантации органов, конъюнктивит, болезнь соединительной ткани, контактный дерматит, неоваскуляризацию роговичного трансплантата, язву роговицы, болезнь Крона, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, кожную красную волчанку (ККВ), криптококкоз, кистозный фиброз, недостаточность антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дерматит, дерматитный эндотоксикоз, дерматомиозит, диабетический отек желтого пятна, дивертикулит, экзему, энцефалит, эндометриоз, эндотоксикоз, эозинофильные пневмонии, эпикондилит, буллезный эпидермоз, полиморфную эритему, эритробластопению, эзофагит, семейную амилоидотическую полинейропатию, семейную холодовую крапивницу, семейную средиземноморскую лихорадку, задержку развития плода, фибромиалгию, фистулизирующую болезнь Крона, пищевые аллергии, гигантоклеточный артериит, глаукому, глиобластому, гломерулярную болезнь, гломерулярный нефрит, гломерулонефрит, глютензависимую энтеропатию, подагру, подагрический артрит, реакцию "трансплантат против хозяина" (РТПХ), гранулематозный гепатит, болезнь Грейвса, повреждение пластинки роста, синдром Гийена - Барре, заболевания кишечника, выпадение волос, тиреоидит Хашимото, черепно-мозговую травму, головную боль, потерю слуха, заболевание сердца, гемангиому, гемолитическую анемию, гемофилическую артропатию, пурпуру Шенлейна - Геноха, гепатит, синдром наследственной периодической лихорадки, наследственные заболевания соединительной ткани, опоясывающий и простой герпес, гнойный гидраденит (ГГ), замещение тазобедренного сустава, болезнь Ходжкина, болезнь Хантингтона, синдром гиалиновых мембран, гиперактивную воспалительную реакцию, гипераммиемию, гиперкальцемию, гиперхолестеринемию, синдром гиперэозинофилии (HES), гипериммуноглобулинемию D с возвратной лихорадкой (HIDS), гиперчувствительный пневмонит, гипертрофический остеогенез, гипопластическую и другие анемии, гипопластическую анемию, ихтиоз, идиопатическую демиелинизирующую нейропатию, идиопатические воспалительные миопатии (дерматомиозит, полимиозит), идиопатический фиброз легких, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, иммуноглобулиновые нефропатии, иммунокомплексный нефрит, иммунную тромбоцитопеническую пурпуру (ИТП), пигментный дерматоз (ПД, синдром Сименса-Блоха), инфекционный мононуклеоз, инфекционные заболевания, включая вирусные заболевания, такие как СПИД (ВИЧ-инфекция), гепатит А, В, С, D и E, герпес; воспаление, воспаление ЦНС, воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), воспалительное заболевание нижних дыхательных путей, включая бронхит или хронические обструктивные заболевания легких, воспалительное заболевание верхних дыхательных путей, включая воспаление носа и носовых пазух, такое как ринит или синусит, воспалительные заболевания дыхательных путей, воспалительное ишемическое событие, такое как инсульт или остановка сердца, воспалительное заболевание легких, воспалительную миопатию, такую как миокардит, воспалительное заболевание печени, воспалительную нейропатию, воспалительную боль, воспаление, вызванное укусами насекомых, интерстициальный цистит, интерстициальное легочное заболевание, ирит, воспаление, вызванное раздражающим веществом, ишемию/реперфузию, замену сустава, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, кератит, поражение почек, вызванное паразитарными инфекциями, отторжение почечного трансплантата, лептоспироз, дефицит адгезии лейкоцитов, склерозирующий лишай (СЛ), миастенический синдром Ламберта - Итона, синдром Леффлера, волчанку, волчаночный нефрит, болезнь Лайма, синдром Марфана (MFS), синдром активации тучных клеток, мастоцитоз, менингит, менингиому, мезотелиому, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Макла - Уэльса (крапивница, глухота, амилоидоз), мукозит, синдром полиорганной недостаточности, рассеянный склероз, мышечную атрофию, атрофию мышц, тяжелую миастению (MG), миелодиспластический синдром, миокардит, миозит, синусит, некротический энтероколит, младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (NOMID), неоваскулярную глаукому, нефротический синдром, неврит, нейропатологические заболевания, неаллергическую астму, ожирение, аллергическое заболевание глаз, неврит зрительного нерва, отторжение трансплантата органа, синдром Ослера-Вебера, остеоартрит, несовершенный остеогенез, остеонекроз, остеопороз, остеоартрит, отит, врожденную пахионию, болезнь Паджета, болезнь Паджета, деформирующую остеодистрофию, панкреатит, болезнь Паркинсона, детский ревматизм, воспалительное заболевание органов таза, пузырьчатку, обыкновенную пузырьчатку (PV), буллезный пемфигоид (БП), перикардит, периодическую лихорадку, периодонтит, перитонеальный эндометриоз, пернициозную анемию (болезнь Аддисона), коклюш, PFAPA (периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит), фарингит и аденит (синдром PFAPA), воспаление, вызванное раздражителем растительного происхождения, пневмоцистную инфекцию, пневмонию, пневмонит, воспаление, вызванное сумахом ядовитым/урошиоловым маслом, нодозный полиартериит, полихондрит, поликистоз почек, ревматическую полимиалгию, гигантоклеточный артериит, полимиозит, паучит, предперфузионное повреждение и отторжение трансплантата, первичный билиарный цирроз, первичную легочную гипертензию, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), проктит, псориаз, псориаз обыкновенный, псориатический артрит, псориатический эпидермис, заболевания, связанные с психосоциальным стрессом, заболевание легких, фиброз легких, легочную гипертензию, гангренозную пиодермию, пиогенную гранулему, ретролентальную фиброплазию, стерильный пиогенный артрит, синдром Рейно, болезнь Рейтера, реактивный артрит, заболевание почек, отторжение почечного трансплантата, реперфузионное повреждение, синдром дыхательной недостаточности, ретинопатию, ретролентальную фиброплазию, синдром Рейно, ревматический кардит, ревматиче-

ские заболевания, ревматическую лихорадку, ревматоидный артрит, ринит, ринитный псориаз, розацеа, саркоидоз, синдром Шницлера, склерит, склероз, склеродерму, сколиоз, себорею, сепсис, септический шок, острую боль, синдром Сезари, серповидноклеточную анемию, заболевание, вызванное силикатной пылью (силикоз), синдром Шегрена, кожные заболевания, раздражение кожи, кожную сыпь, кожную чувствительность (контактный дерматит или аллергический контактный дерматит), спинномозговую травму, спинальный стеноз, спондилоартропатии, синдром Стивенса - Джонсона (SJS), инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, солнечный ожог, синовиальное воспаление, синдром системной воспалительной реакции (SIRS), системную красную волчанку, системный мастоцитоз (SMCD), системный васкулит, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, темпоральный артериит, тендинит, теносиниовит, тромбоцитопению, тиреоидит, тиреоидит, трансплантат ткани, токсоплазмоз, трахому, отторжение при трансплантации, травматическое повреждение головного мозга, туберкулез, тубулоинтерстициальный нефрит, периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (ФНО) (TRAPS), диабет 1 типа, диабет 2 типа, осложнения при диабете 1 типа или 2 типа, язвенный колит, крапивницу, васкулярный ретиноз, васкулит, васкулит (NHLBI), витилиго, гранулематоз Вегенера или болезнь Уиппла.

В некоторых вариантах осуществления аутоиммунное заболевание представляет собой системную красную волчанку (СКВ), тяжелую миастению, ревматоидный артрит (РА), острый рассеянный энцефаломиелит, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, рассеянный склероз (РС), воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), сепсис, псориаз, синдром Шегрена, аутоиммунную гемолитическую анемию, астму или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), анкилозирующий спондилит, острую подагру и анкилозирующий спондилит, реактивный артрит, моноартикулярный артрит, остеоартрит, подагрический артрит, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит с системным началом, ювенильный ревматоидный артрит или псориазический артрит. В других вариантах осуществления заболевание представляет собой воспаление. В других вариантах осуществления заболевание представляет собой чрезмерные или деструктивные иммунные реакции, такие как астма, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и волчанка.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Сot, представляет собой воспалительное заболевание кишечника (ВЗК). В контексте настоящего документа термин "воспалительное заболевание кишечника", или "ВЗК", представляет собой собирательный термин, описывающий воспалительные расстройства желудочно-кишечного тракта, наиболее распространенными формами которых являются язвенный колит и болезнь Крона. Другие формы ВЗК, которые можно лечить с помощью описанных в настоящем документе соединений, композиций и способов, включают колит отключенной кишки, ишемический колит, инфекционный колит, химический колит, микроскопический колит (включая коллагеновый колит и лимфоцитарный колит), атипический колит, псевдомембранозный колит, молниеносный колит, аутистический энтероколит, неспецифический колит, болезнь Бехчета, гастродуоденальную форму болезни Крона (БК), еюноилеит, илеит, илеоколит, болезнь Крона (гранулематозный колит), синдром раздраженного кишечника, мукозит, радиационный энтерит, синдром короткой кишки, глютеиновую болезнь, язвы желудка, дивертикулит, паучит, проктит и хроническую диарею.

Лечение или профилактика ВЗК также включает облегчение или ослабление одного или более симптомов ВЗК. В контексте настоящего документа термин "симптомы ВЗК" относится к обнаруженным симптомам, таким как боль в животе, диарея, ректальное кровотечение, снижение веса, лихорадка, потеря аппетита и другие более серьезные осложнения, такие как обезвоживание, анемия и нарушение питания. Ряд таких симптомов подлежит количественному анализу (например, снижение веса, лихорадка, анемия и т.д.). Некоторые симптомы легко определяют по анализу крови (например, анемия) или анализу, который обнаруживает наличие крови (например, ректальное кровотечение). Термин "причем указанные симптомы ослабевают" относится к качественному или количественному ослаблению поддающихся обнаружению симптомов, включая, без ограничений, обнаруживаемое воздействие на скорость выздоровления после заболевания (например, скорость набора веса). Диагноз обычно определяют с помощью эндоскопического изучения слизистой оболочки и анатомо-патологического исследования образцов, полученных при эндоскопической биопсии.

Течение ВЗК может варьироваться и может быть связано с периодическими периодами ремиссии и обострения заболевания. Описаны различные способы определения активности заболевания и степени тяжести ВЗК, а также ответа на лечение у субъектов с ВЗК. Лечение в соответствии с настоящими способами по существу применимо к субъекту с ВЗК любого уровня или степени активности заболевания.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, которое лечат путем введения соединения описанной в настоящем документе композиции, включает острую подагру и анкилозирующий спондилит, аллергические расстройства, болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС), амиотрофический боковой склероз и рассеянный склероз, атеросклероз, бактериальные инфекции, боль при раке костей и боль, вызванную эндометриозом, BRAF-резистентную меланому, глиому ствола головного мозга или аденомы гипофиза, ожоги, бурсит, рак анального канала, рак эндокринной системы, рак почки или мочеточника (например, почечноклеточная карцинома, карцинома почечной ло-

ханки), рак полового члена, рак тонкой кишки, рак щитовидной железы, рак мочеиспускательного канала, формы рака крови, такие как острый миелоидный лейкоз, формы рака языка, карциному шейки матки, карциному эндометрия, карциному фаллопиевых труб, карциному почечной лоханки, карциному вагины или карциному вульвы, хронический миелоидный лейкоз, хронический или острый лейкоз, хроническую боль, классический синдром Бартера, простудный конъюнктивит, коронарную болезнь сердца, меланому кожи или интраокулярную меланому, дерматит, дисменорею, экзему, эндометриоз, семейный аденоматоз толстой кишки, фибромиалгию, грибковые инфекции, подагру, гинекологические опухоли, саркомы матки, карциному фаллопиевых труб, головную боль, гемофилическую артропатию, болезнь Паркинсона, СПИД, опоясывающий герпес, болезнь Ходжкина, болезнь Хантингтона, гиперпростатизм-Е-синдром, грипп, ирит, ювенильный артрит, ювенильный ревматоидный артрит с системным началом, ювенильный ревматоидный артрит, боль в пояснице и шее, лимфоцитарную лимфому, миофасциальные расстройства, миозит, невралгию, нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, нейровоспалительные расстройства, нейропатическую боль, карциному вульвы, болезнь Паркинсона, злокачественные опухоли у детей, фиброз легких, рак прямой кишки, ринит, саркоидоз, саркомы мягких тканей, склерит, рак кожи, солидные опухоли детского возраста, опухоли спинного мозга, растяжения связок и сухожилий, рак желудка, инсульт, синдромы подострой и хронической мышечно-скелетной боли, такие как бурсит, хирургические или стоматологические процедуры, симптомы, связанные с гриппом или другими вирусными инфекциями, синовит, зубную боль, язвы, рак матки, саркомы матки, увеит, васкулит, вирусные инфекции, вирусные инфекции (например, грипп) и заживление ран.

Критерии, используемые для оценки активности заболевания у субъектов с язвенным колитом, можно найти, например, в статье Tguelove et al. (1955) *BrMed J* 2:1041-1048. Используя эти критерии, можно охарактеризовать активность заболевания у субъекта с ВЗК как низкую активность заболевания или высокую активность заболевания. Субъектов, которые не отвечают всем критериям высокой активности заболевания и которые превышают критерии низкой активности заболевания, классифицируют как имеющих умеренную активность заболевания.

Описанные в настоящем документе способы лечения также могут быть применены в любой момент течения заболевания. В определенных вариантах осуществления способы применяют к субъекту с ВЗК в течение периода ремиссии (т.е. неактивного заболевания). В таких вариантах осуществления настоящие способы обеспечивают преимущество путем продления периода ремиссии (например, продления периода неактивного заболевания) или путем профилактики, ослабления или задержки начала активного заболевания. В других вариантах осуществления способы могут быть применены к субъекту с ВЗК в течение периода активного заболевания. Такие способы обеспечивают преимущество путем уменьшения продолжительности периода активного заболевания, ослабления или облегчения одного или более симптомов ВЗК или лечения ВЗК.

Были описаны меры по определению эффективности лечения ВЗК в клинической практике, которые включают, например, следующее: контроль; закрытие фистул; необходимый объем кортикостероидной терапии; и улучшение качества жизни. Качество жизни, связанное со здоровьем (HRQL), можно оценивать с помощью опросника для оценки воспалительного заболевания кишечника (IBDQ), который широко используют в клинической практике для оценки качества жизни у субъекта с ВЗК. (См. Guyatt et al. (1989) *Gastroenterology* 96:804-810.) В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой иммуопосредованное поражение печени, заболевание или состояние. Иммуопосредованные заболевания или состояния печени могут быть опосредованы Tp12. (Vyrla et. al., *The Journal of Immunology*, 2016, 196; Perugorria et. al., *Hepatology*, 2013;57:1238-1249).

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой алкогольный гепатит. Алкогольный гепатит представляет собой клинический синдром, отличающийся желтухой и печеночной недостаточностью, который развивается у субъектов, хронически или активно злоупотребляющих алкоголем. (См. Akriviadis E. et. al, *Ann Gastroenterol.* 2016 Apr-Jun; 29(2): 236-237). Алкогольный гепатит может вызывать цирроз и фиброз клеток печени. Для лечения алкогольного гепатита можно применять глюкокортикоиды (например, преднизолон) и ингибиторы фосфодиэстеразы (например, пентоксифиллин). Соединения, описанные в настоящем документе, можно применять как самостоятельные способы лечения или в комбинации с существующими способами лечения алкогольного гепатита.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой системную красную волчанку (СКВ), волчаночный нефрит, связанные с волчанкой или другие аутоиммунные расстройства либо симптом СКВ. Симптомы системной красной волчанки включают боль в суставах, отек суставов, артрит, усталость, выпадение волос, язвы в полости рта, опухшие лимфатические узлы, чувствительность к солнечному свету, кожную сыпь, головные боли, онемение, покалывание, судорожные приступы, расстройство зрения, изменение личности, боль в животе, тошноту, рвоту, мерцание предсердий, кровохарканье и затрудненное дыхание, пятнистый цвет кожи и синдром Рейно.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой острую или хроническую печеночную недостаточность, острые внутрпеченочные холестатические состояния, обструктивные или хронические воспалительные расстройства, которые возникают

вследствие неправильного состава желчи, алкогольный цирроз печени и ассоциированный с ним холестаз, холестатический или фиброзный эффект, ассоциированный с алкогольным циррозом или с вирусной формой гепатита, стеатогепатит, ассоциированный с химиотерапией (CASH), хроническое внутрипеченочное или внепеченочное холестатическое состояние, хроническое или обструктивное воспалительное расстройство печени, врожденный фиброз печени, расстройство липидного обмена или расстройство липопротеинового обмена, фиброз печени, цирроз печени, печеночную недостаточность или ишемию печени после обширной резекции печени, стеатоз печени или связанный с ним синдром, ишемию печени после обширной резекции печени, новообразования в желудочно-кишечном тракте или печени, неалкогольную жировую дистрофию печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), обструктивные или хронические воспалительные расстройства печени, ожирение, первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), прогрессирующий семейный холестаз или метаболический синдром, выбранный из группы, состоящей из комбинированных состояний дислипидемии, диабета и аномально высокого индекса массы тела.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, опосредованное Cot, представляет собой диабетическую болезнь почек (ДБП).

Улучшения в отношении любого из вышеупомянутых критериев ответа главным образом обеспечиваются благодаря способам настоящего описания.

Фармацевтические композиции и способы введения.

Соединения, обеспеченные в настоящем документе, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем документе также обеспечены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог и одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред, выбранных из носителей, вспомогательных веществ и эксципиентов. Подходящие фармацевтически приемлемые несущие среды могут включать, например, твердые инертные разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солибулизаторы и вспомогательные вещества. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармацевтики. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Фармацевтические композиции можно вводить в виде одной или множества доз. Фармацевтическую композицию можно вводить различными способами, включая, например, ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный путь. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию можно вводить с помощью внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутривентриально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, путем местного нанесения или в качестве средства для ингаляции.

Один способ введения является парентеральным, например введение с помощью инъекции. Формы, в которые могут быть заключены фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для введения с помощью инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии либо эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические несущие среды.

Пероральное введение может быть другим путем введения соединений, описанных в настоящем документе. Введение можно осуществлять с помощью, например, капсулы или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При получении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог, активный ингредиент обычно разбавлен эксципиентом и/или заключен в такой носитель, который может иметь форму капсулы, пакета-саше, бумажного или другого контейнера. Когда эксципиент служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который выступает в качестве несущей среды, носителя или среды для активного ингредиента. Следовательно, композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, леденцов, пакетов-саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом виде или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

Некоторые примеры приемлемых эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, акациевую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие средства; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы.

Композиции, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, про-

лекарство или дейтерированный аналог, могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту с использованием процедур, известных в данной области техники. Системы доставки лекарственных средств с контролируемой скоростью высвобождения для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы "полимерная матрица - лекарственное средство". Примеры систем с контролируемой скоростью высвобождения приведены в патенте США № 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; и 5,616,345. С другим составом для применения в способах, описанных в настоящем документе, используют устройства для трансдермальной доставки ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений, описанных в настоящем документе, в контролируемых количествах. Структура и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См., например, патент США № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических агентов или доставки по мере необходимости.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основным активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, стереоизомер, смесь стереоизомеров, пролекарство или дейтерированный аналог. Характеристика таких композиций как однородных до придания им лекарственной формы означает, что активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделять на единичные дозированные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом с образованием лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислых сред желудка. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний компонент имеет форму оболочки для первого компонента. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для защиты от распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстную кишку в интактном состоянии или с отсроченным высвобождением. Для таких кишечнорастворимых слоев или оболочек можно использовать разнообразные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетатцеллюлоза.

Композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назальным респираторным способом для получения местного или системного эффекта. В других вариантах осуществления можно небулизировать композиции в фармацевтически приемлемых растворителях путем использования инертных газов. Небулизированные растворы можно вдыхать непосредственно из небулизирующего устройства, или же небулизирующее устройство может быть прикреплено к лицевой маске или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав надлежащим образом.

Дозирование.

Конкретный уровень дозы соединения по настоящей заявке для любого данного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, путь введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и тяжесть данного заболевания у субъекта, проходящего терапию. Например, доза может быть выражена в виде количества миллиграммов соединения, описанного в настоящем документе, на килограмм массы тела субъекта (мг/кг). Подходящими могут быть дозы от около 0,1 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления подходящим может быть вариант от около 0,1 до 100 мг/кг. В других вариантах осуществления подходящей может быть доза от 0,5 до 60 мг/кг. Нормализацию в соответствии с массой тела субъекта можно использовать при корректировании доз у субъектов, имеющих большую разницу в габаритах, что, например, происходит при применении лекарственного средства как у детей, так и у взрослых людей, или при преобразовании эффективной дозы субъекта, не являющегося человеком, такого как собака, в дозу, приемлемую для человеческого индивида.

Суточную дозу также можно описать как общее количество соединения, описанного в настоящем документе, вводимого за одну дозу или в день. Суточная доза соединения, описанного в настоящем документе, может составлять от около 1 мг до 4000 мг, от около 2000 до 4000 мг/день, от около 1 до 2000 мг/день, от около 1 до 1000 мг/день, от около 10 до 500 мг/день, от около 20 до 500 мг/день, от около 50 до 300 мг/день, от около 75 до 200 мг/день или от около 15 до 150 мг/день. В некоторых вариантах осу-

шествования суточная доза соединения, описанного в настоящем документе, или другой формулы, описанной в настоящем документе, составляет от около 150 мг/день до 1000 мг/день.

При пероральном введении суммарная суточная доза для человеческого индивида может составлять от 1 мг до 1000 мг, около 1000-2000 мг/день, около 10-500 мг/день, около 50-300 мг/день, около 75-200 мг/день или около 100-150 мг/день.

Соединения по настоящей заявке или их композиции можно вводить один, два, три или четыре раза в день с использованием любого описанного выше приемлемого способа. Кроме того, введение или лечение с помощью соединений можно продолжать в течение нескольких дней; например, обычно лечение продолжается в течение по меньшей мере 7 дней, 14 дней или 28 дней для одного курса лечения. Курсы лечения хорошо известны в раковой химиотерапии и часто чередуются с периодами отдыха продолжительностью от около 1 до 28 дней, обычно около 7 дней или около 14 дней между курсами. В других вариантах осуществления курсы лечения также могут быть непрерывными.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту начальной суточной дозы от около 1 до 800 мг соединения, описанного в настоящем документе, и последовательного увеличения дозы до достижения клинической эффективности. Для увеличения дозы можно использовать шаг повышения дозы около 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозу можно увеличивать ежедневно, через день, два раза в неделю или один раз в неделю.

Синтез соединений.

Соединения, описанные в настоящем документе, можно получать с использованием способов, описанных в настоящем документе, и их стандартных модификаций, которые будут очевидны с учетом изобретения, представленного в настоящем документе, и хорошо известных в данной области техники способов. В дополнение к изложенному в настоящем документе можно использовать традиционные и хорошо известные способы синтеза. Синтез типичных соединений, описанных в настоящем документе, может быть осуществлен, как описано в следующих примерах. При наличии реагенты можно приобрести на коммерческих условиях, например, у компании Sigma Aldrich или других поставщиков химических веществ.

Общий метод синтеза.

Типичные варианты осуществления соединений, описанных в настоящем документе, можно синтезировать с использованием общих схем реакции, описанных ниже. С учетом описания, приведенного в настоящем документе, должно быть понятно, что общие схемы могут быть изменены путем замены исходных материалов другими материалами, имеющими аналогичные структуры, для получения продуктов, которые отличаются соответствующим образом. Описания синтезов приведены для демонстрации многочисленных примеров того, как можно варьировать исходные материалы для получения соответствующих продуктов. С учетом желаемого продукта, для которого определены группы заместителей, необходимые исходные материалы обычно могут быть определены путем подбора. Исходные материалы обычно получают из коммерческих источников или синтезируют с использованием опубликованных способов. Для синтеза соединений, которые представляют собой варианты осуществления, представленные в настоящем описании, подбор структуры соединения, которое предстоит синтезировать, будет задавать особенности каждой замещающей группы. Особенности конечного продукта обычно делают очевидными особенности необходимых исходных материалов путем простого процесса подбора, учитывая примеры, приведенные в настоящем документе. Как правило, соединения, описанные в настоящем документе, обычно являются стабильными и выделяемыми при комнатной температуре и давлении.

Параметры реакций синтеза.

Соединения по данному описанию могут быть получены из легко доступных исходных материалов с использованием, например, следующих общих способов и процедур. Следует понимать, что в случаях, когда заданы типичные или предпочтительные условия процесса (т.е. температуры реакции, время реакции, молярные соотношения реагентов, растворители, значения давления и т.п.), можно также использовать другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут различаться в зависимости от конкретных реагентов или используемого растворителя, но специалист в данной области техники может определить эти условия с помощью стандартных процедур оптимизации.

Кроме того, специалистам в данной области техники должно быть понятно, что для предотвращения нежелательных реакций определенных функциональных групп могут потребоваться традиционно используемые защитные группы. Приемлемые защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для создания защиты и снятия защиты с определенных функциональных групп хорошо известны в данной области техники. Например, множество защитных групп описаны в T.W. Greene и G.M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York, и приведенных там ссылках.

Кроме того, соединения по данному описанию могут содержать один или более хиральных центров. Соответственно, при желании такие соединения могут быть получены или выделены в виде чистых стереоизомеров, т.е. в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в качестве обогащенных стереоизомерами смесей. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего описания, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) могут быть получены с

использованием, например, оптически активных исходных материалов или стереоселективных агентов, хорошо известных в данной области техники. В альтернативном варианте осуществления рацемические смеси таких соединений могут быть разделены с использованием, например, хиральной колоночной хроматографии, хиральных разделяющих агентов и т.п.

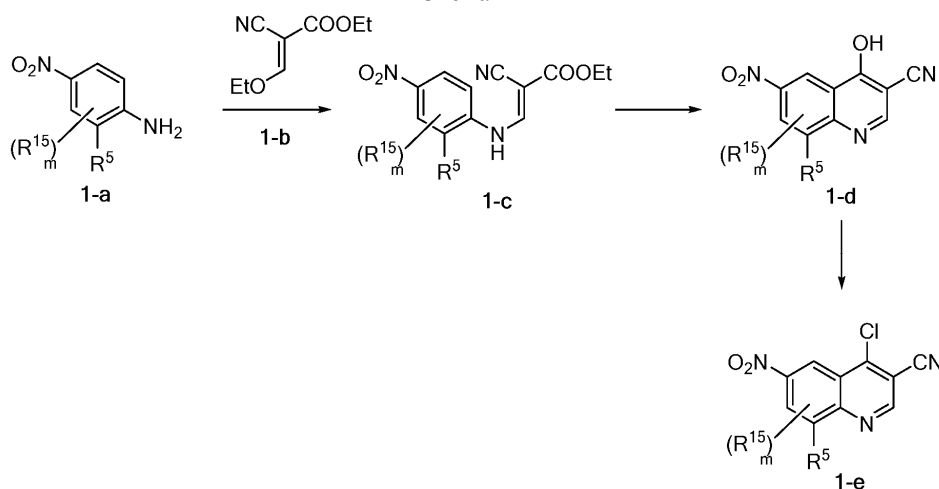
Исходные материалы для следующих реакций представляют собой общеизвестные соединения или могут быть получены с помощью известных методик или их очевидных модификаций. Например, многие исходные материалы доступны от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (г. Милуоки, штат Висконсин, США), Bachem (г. Торранс, штат Калифорния, США), Emka-Chemse или Sigma (г. Сент-Луис, штат Миссури, США). Другие могут быть получены с помощью процедур или их очевидных модификаций, описанных в стандартных справочниках, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Термин "растворитель" по существу относится к растворителю, инертному в условиях реакции, описанной с указанием на его присутствие (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран (THF), диметилформамид (DMF), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол и т.п.). Если не указано иное, растворители представляют собой инертные органические растворители, и реакции можно проводить в атмосфере инертного газа, предпочтительно аргона или азота.

Термин "q.s." означает добавление количества, достаточного для достижения указанной функции, например для приведения раствора к желаемому объему (т.е. 100%).

Соединения, описанные в настоящем документе, можно получать, сначала получая замещенный в ядре хинолин с последующей необязательной модификацией ядра желаемым образом для получения заместителей, описанных в настоящем документе. На схеме 1 показано приготовление ядра хинолина для получения соединений формулы 1-е, в которой m , R^5 и R^{15} соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе, или представляют собой функциональную группу, которая может быть преобразована к соответствию этим определениям с использованием стандартных условий реакции.

Схема 1



где R^5 представляет собой хлор;

каждый R^{15} независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-O-R^7$, $-N(R^8)(R^9)$, $-S(O)-R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^7)_2$, $-C(O)R^7$, $-OC(O)-R^7$, $-C(O)O-R^7$, $-OC(O)O-R^7$, $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$, $-C(O)N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(O)(R^7)$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-9} алкилтио, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z^7 ;

R^8 и R^9 в каждом случае независимо представляют собой водород, $-S(O)_2R^{10}$, $-C(O)-R^{10}$, $-C(O)O-R^{10}$, $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил;

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил может быть необязательно замещен 1-4 Z^8 ;

R^{10} и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил,

причем каждый C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гете-

роциклил и гетероарил необязательно замещен 1-4 Z^{1b} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил, причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами Z^{1b} ;

R^{13} и R^{14} в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами Z^{1b} , или R^{13} и R^{14} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, при этом указанный гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами Z^{1b} ;

каждый Z^7 и Z^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, тиоксо, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)-R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O-R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-NR^{12}S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-NR^{12}S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-OP(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(OR^{12})_2$, $-P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OP(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(OR^{12})$, $-P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)_2$, $-P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OP(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-CH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-C(O)OCH_2P(O)(N(R^{12})_2)(OR^{12})$, $-P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OP(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-CH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-C(O)OCH_2P(O)(R^{12})(N(R^{12})_2)$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, галогеналкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами Z^{1a} ;

каждый Z^{1a} независимо представляет собой оксо, галоген, тиоксо, $-NO_2$, $-CN$, $-N_3$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $-O-R^{12}$, $-C(O)R^{12}$, $-C(O)O-R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{13})_2(R^{14})^+$, $-N(R^{12})C(O)R^{12}$, $-N(R^{12})C(O)O(R^{12})$, $-N(R^{12})C(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$, $-N(R^{12})S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$, $-N(R^{12})S(O)_2O(R^{12})$, $-OC(O)R^{12}$, $-OC(O)O-R^{12}$, $-OC(O)N(R^{13})(R^{14})$, $-Si(R^{12})_3$, $-S-R^{12}$, $-S(O)R^{12}$, $-S(O)(NH)R^{12}$, $-S(O)_2R^{12}$ или $-S(O)_2N(R^{13})(R^{14})$;

причем любой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 группами Z^{1b} ;

каждый Z^{1b} независимо представляет собой оксо, тиоксо, гидрокси, галоген, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_{1-9} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-15} циклоалкил, C_{1-8} галогеналкил, арил, гетероарил, гетероциклил, $O(C_{1-9}алкил)$, $-O(C_{2-6}алкенил)$, $-O(C_{2-6}алкинил)$, $-O(C_{3-15}циклоалкил)$, $-O(C_{1-8}галогеналкил)$, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-O(гетероциклил)$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}алкил)$, $-NH(C_{2-6}алкенил)$, $-NH(C_{2-6}алкинил)$, $-NH(C_{3-15}циклоалкил)$, $-NH(C_{1-8}галогеналкил)$, $-NH(арил)$, $-NH(гетероарил)$, $-NH(гетероциклил)$, $-N(C_{1-9}алкил)_2$, $-N(C_{2-6}алкенил)_2$, $-N(C_{2-6}алкинил)_2$, $-N(C_{3-15}циклоалкил)_2$, $-N(C_{1-8}галогеналкил)_2$, $-N(арил)_2$, $-N(гетероарил)_2$, $-N(гетероциклил)_2$, $-N(C_{1-9}алкил)(C_{2-6}алкенил)$, $-N(C_{1-9}алкил)(C_{2-6}алкинил)$, $-N(C_{1-9}алкил)(C_{3-15}циклоалкил)$, $-N(C_{1-9}алкил)(C_{1-8}галогеналкил)$, $-N(C_{1-9}алкил)(арил)$, $-N(C_{1-9}алкил)(гетероарил)$, $-N(C_{1-9}алкил)(гетероциклил)$, $-C(O)(C_{1-9}алкил)$, $-C(O)(C_{2-6}алкенил)$, $-C(O)(C_{2-6}алкинил)$, $-C(O)(C_{3-15}циклоалкил)$, $-C(O)(C_{1-8}галогеналкил)$, $-C(O)(арил)$, $-C(O)(гетероарил)$, $-C(O)(гетероциклил)$, $-C(O)O(C_{1-9}алкил)$, $-C(O)O(C_{2-6}алкенил)$, $-C(O)O(C_{2-6}алкинил)$, $-C(O)O(C_{3-15}циклоалкил)$, $-C(O)O(C_{1-8}галогеналкил)$, $-C(O)O(арил)$, $-C(O)O(гетероарил)$, $-C(O)O(гетероциклил)$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-9}алкил)$, $-C(O)NH(C_{2-6}алкенил)$, $-C(O)NH(C_{2-6}алкинил)$, $-C(O)NH(C_{3-15}циклоалкил)$, $-C(O)NH(C_{1-8}галогеналкил)$, $-C(O)NH(арил)$, $-C(O)NH(гетероарил)$, $-C(O)NH(гетероциклил)$, $-C(O)N(C_{1-9}алкил)_2$, $-C(O)N(C_{2-6}алкенил)_2$, $-C(O)N(C_{2-6}алкинил)_2$, $-C(O)N(C_{3-15}циклоалкил)_2$, $-C(O)N(C_{1-8}галогеналкил)_2$, $-C(O)N(арил)_2$, $-C(O)N(гетероарил)_2$, $-C(O)N(гетероциклил)_2$, $-NHC(O)(C_{1-9}алкил)$, $-NHC(O)(C_{2-6}алкенил)$, $-NHC(O)(C_{2-6}алкинил)$, $-NHC(O)(C_{3-15}циклоалкил)$, $-NHC(O)(C_{1-8}галогеналкил)$, $-NHC(O)(арил)$, $-NHC(O)(гетероарил)$, $-NHC(O)(гетероциклил)$, $-NHC(O)O(C_{1-9}алкил)$, $-NHC(O)O(C_{2-6}алкенил)$, $-NHC(O)O(C_{2-6}алкинил)$, $-NHC(O)O(C_{3-15}циклоалкил)$, $-NHC(O)O(C_{1-8}галогеналкил)$, $-NHC(O)O(арил)$, $-NHC(O)O(гетероарил)$, $-NHC(O)O(гетероциклил)$, $-NHC(O)NH(C_{1-9}алкил)$, $-NHC(O)NH(C_{2-6}алкенил)$, $-NHC(O)NH(C_{2-6}алкинил)$, $-NHC(O)NH(C_{3-15}циклоалкил)$, $-NHC(O)NH(C_{1-8}галогеналкил)$, $-NHC(O)NH(арил)$, $-NHC(O)NH(гетероарил)$, $-NHC(O)NH(гетероциклил)$, $-SH$, $-S(C_{1-9}алкил)$, $-S(C_{2-6}алкенил)$, $-S(C_{2-6}алкинил)$, $-S(C_{3-15}циклоалкил)$, $-S(C_{1-8}галогеналкил)$, $-S(арил)$, $-S(гетероарил)$, $-S(гетероциклил)$, $-NHS(O)(C_{1-9}алкил)$, $-N(C_{1-9}алкил)S(O)(C_{1-9}алкил)$, $-S(O)N(C_{1-9}алкил)_2$, $-S(O)(C_{1-9}алкил)$, $-S(O)(NH)(C_{1-9}алкил)$, $-S(O)(C_{2-6}алкенил)$, $-S(O)(C_{2-6}алкинил)$, $-S(O)(C_{3-15}циклоалкил)$, $-S(O)(C_{1-8}галогеналкил)$, $-S(O)(арил)$, $-S(O)(гетероарил)$, $-S(O)(гетероциклил)$, $-S(O)_2(C_{1-9}алкил)$, $-S(O)_2(C_{2-6}алкенил)$, $-S(O)_2(C_{2-6}алкинил)$, $-S(O)_2(C_{3-15}циклоалкил)$, $-S(O)_2(C_{1-8}галогеналкил)$, $-S(O)_2(арил)$, $-S(O)_2(гетероарил)$, $-S(O)_2(гетероциклил)$, $-S(O)_2NH(C_{1-9}алкил)$ или $-S(O)_2N(C_{1-9}алкил)_2$;

причем любой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил необязательно замещен 1-4 галогенами, C_{1-9} алкилами, C_{1-8} галогеналкилами, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-9}алкилами)$, $-NH(C_{3-15}циклоалкилами)$, $-NH(C_{1-9}галогеналкилами)$, $-NH(арилами)$, $-NH(гетероарилами)$, $-NH(гетероциклилами)$, $-N(C_{1-9}алкилами)_2$, $-N(C_{3-15}циклоалкилами)_2$, $-NHC(O)(C_{3-15}циклоалкилами)$, $-NHC(O)(C_{1-8}галогеналкилами)$, $-NHC(O)(арилами)$, $-NHC(O)(гетероарилами)$, $-NHC(O)(гетероциклилами)$, $-NHC(O)O(C_{1-9}алки-$

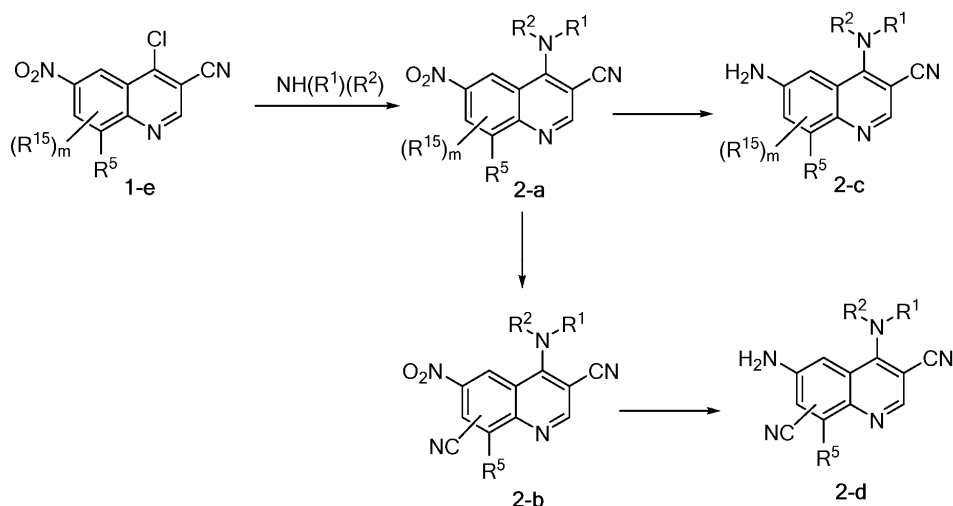
лами), $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{2-6}\text{алкинилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{3-15}\text{циклоалкилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{C}_{1-8}\text{галогеналкилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{арилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{гетероарилами})$, $-\text{NHC(O)O}(\text{гетероциклилами})$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_{1-9}\text{алкилами})$, $-\text{S(O)(NH)}(\text{C}_{1-9}\text{алкилами})$, $\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-9}\text{алкилами})$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{3-15}\text{циклоалкилами})$, $-\text{S(O)}_2(\text{C}_{1-8}\text{галогеналкилами})$, $-\text{S(O)}_2(\text{арилами})$, $-\text{S(O)}_2(\text{гетероарилами})$, $-\text{S(O)}_2(\text{гетероциклилами})$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-9}\text{алкилами})$, $-\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-9}\text{алкилами})$ г, $-\text{O}(\text{C}_{3-15}\text{циклоалкилами})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-8}\text{галогеналкилами})$, $-\text{O}(\text{арилами})$, $-\text{O}(\text{гетероарилами})$, $-\text{O}(\text{гетероциклилами})$ или $-\text{O}(\text{C}_{1-9}\text{алкилами})$;

m равно 0, 1 или 2.

На схеме 1 приемлемым образом замещенные 1-а и 1-б конденсируют в приемлемом растворителе (например, DMF и т.д.) в присутствии катализатора (например, Cs_2CO_3 и т.д.) при повышенной температуре (например, около $40-50^\circ\text{C}$) для получения 1-е. Впоследствии соединение 1-е превращают в 1-д в условиях термической циклизации (т.е. около 250°C) или в условиях микроволнового облучения. Хлорирование 1-д для получения 1-е осуществляют с использованием приемлемого хлорирующего агента (например, POCl_3 , SOCl_2 и т.д.) при повышенной температуре (например, около $110-120^\circ\text{C}$) в присутствии основания (например, пиридина, диметиланилина, диэтиланилина и т.д.) или катализатора (например, DMF, DEF и т.д.) и в приемлемом растворителе (например, хлорбензол, CH_3CN и т.д.) или без растворителя (т.е. в неразбавленном виде).

На схеме 2 показан синтез соединений формулы 2-е и 2-д, в которых m, R^1 , R^2 , R^5 и R^{15} соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе.

Схема 2



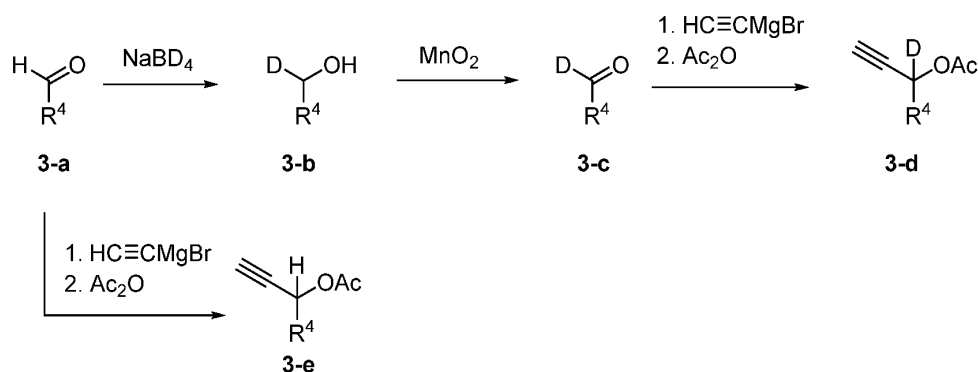
где R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой C_{1-9} алкил.

На схеме 2 проводят реакцию 1-е с приемлемым амином в стандартных условиях нуклеофильного ароматического замещения в присутствии основания (например, NEt_3 и т.д.) и при повышенной температуре (например, 150°C) для получения 2-а. Соединения формулы I, в которых R^5 и/или R^{15} представляют собой циано, получают в реакции 2-а с приемлемым цианирующим агентом (например, CuCN , $\text{Zn}(\text{CN})_2$ и т.д.) в присутствии катализатора (например, палладия, никеля, меди и т.д.). Впоследствии получают соединения 2-е и 2-д путем восстановления нитрогруппы соединений 2-а или 2-б соответственно (с использованием, например, Fe, SnCl_2 и т.д.).

На схеме 3 показан синтез соединений 3-д и 3-е, в которых R^4 соответствует определению, приведенному в настоящем документе.

Схема 3



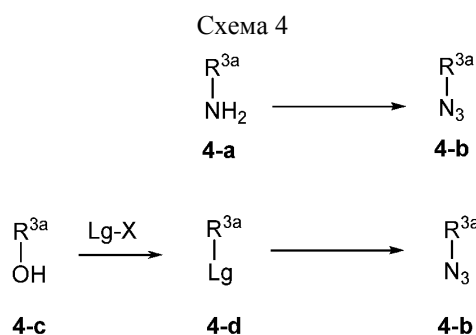
где R^4 представляет собой гетероциклил или гетероарил, причем каждый гетероциклил или гете-

роарил необязательно замещен 1-4 Z⁴;

Z⁴ является таким как определено выше.

На схеме 3 показано получение дейтерированного соединения 3-е путем восстановления замещенного приемлемым образом альдегида 3-а с помощью дейтеридсодержащего восстанавливающего агента (например, NaBD₄) с последующим окислением 3-б до соответствующего альдегида 3-е в стандартных окислительных условиях (например, MnO₂, Fe₂O₃, NiO, CuO, ZnO, ZrO₂, La₂O₃, Sm₂O₃, Eu₂O₃, Yb₂O₃ и т.д.). Соединение 3-д получают в две стадии проведением реакции 3-е с этинилом Гриньяра с последующим ацилированием полученного спирта уксусным ангидридом в присутствии основания (например, пиридина, TEA и т.д.). Соединение 3-е получают в аналогичном двухстадийном процессе, проведением реакции приемлемым образом замещенного альдегида 3-а с этинилом Гриньяра с последующим ацилированием полученного спирта уксусным ангидридом.

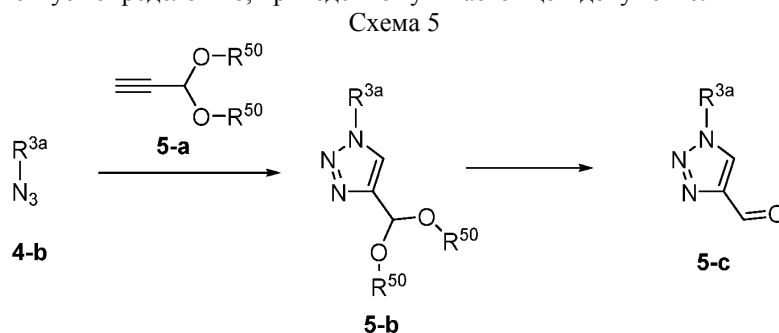
На схеме 4 показан синтез приемлемым образом защищенных азидных соединений формулы 4-б, в которых Lg представляет собой уходящую группу, а R^{3a} соответствует определению, приведенному в настоящем документе.



где R^{3a} представляет собой C₃₋₁₅циклоалкил.

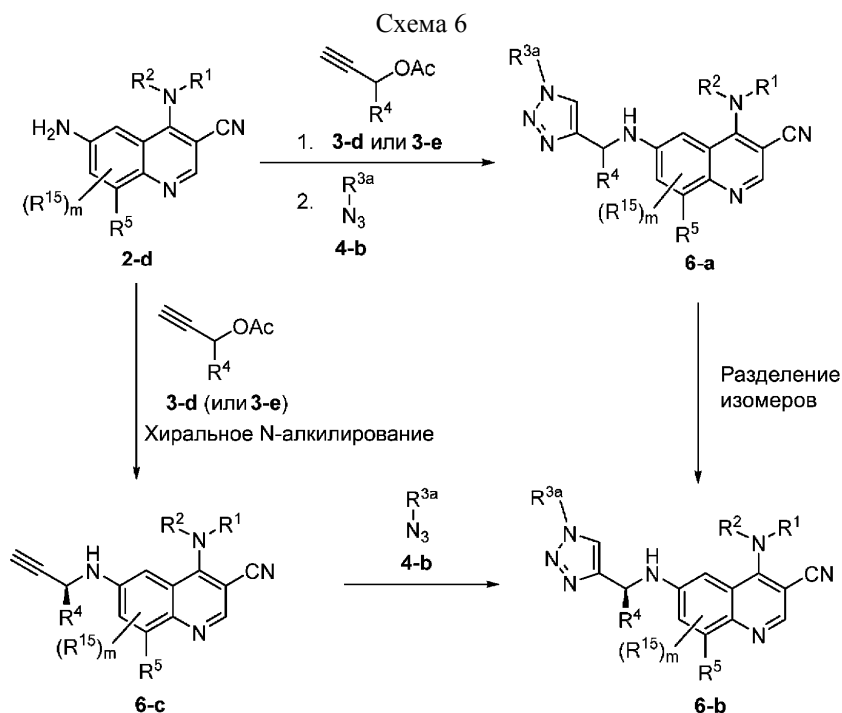
На схеме 4 приемлемым образом замещенный амин 4-а обрабатывают агентом диазопереноса (например, гидрохлоридом имидазол-1-сульфолизада) с получением соответствующего 4-б. В альтернативном варианте осуществления 4-б можно получать в двухстадийном процессе из спирта 4-с путем превращения гидроксильного фрагмента в приемлемую уходящую группу (Lg) (например, TsO-, MsO-, NsO-, TfO- и т.д.) с последующим нуклеофильным смещением азидом.

На схеме 5 показан синтез промежуточных соединений формулы 5-с, где R⁵⁰ представляет собой алкил, а R^{3a} соответствует определению, приведенному в настоящем документе.



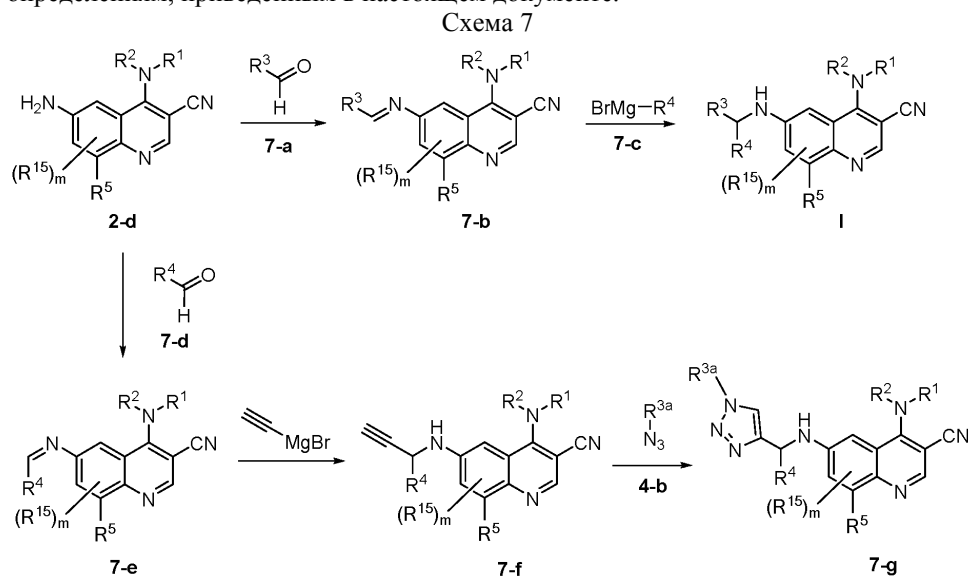
На схеме 5 приемлемым образом замещенный триазол 5-б получают в реакции 4-б с 5-а в стандартных условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Ацеталь 5-б превращают в соответствующий альдегид 5-с при стандартных условиях удаления карбонильной защитной группы (например, водной кислотой).

На схеме 6 показан иллюстративный синтез соединений 6б и 6с, в которых R^{3a}, m, R¹, R², R⁴, R⁵ и R¹⁵ соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе.



На схеме 6 соединения формулы 6-с можно получать N-алкилированием амина 2-d соединением 3-d (или 3-e) с последующей циклизацией азидом 4-b в стандартных условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Разделение изомеров формулы 6-a с получением соединений формулы 6-b можно выполнять с использованием стандартных методик хирального разделения/сортировки (например, хиральной хроматографией, кристаллизацией и т.д.). В альтернативном варианте осуществления соединения формулы 6-b можно получать энантиоселективным N-алкилированием 2-d соединением 3-d (или 3-e) с использованием хирального металлического комплекса (например, $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$, $\text{CuOTf}\cdot\text{бензол}$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ или $\text{Cu}(\text{II})$ и т.д. с хиральным лигандом). Приемлемые условия реакций и примеры хиральных комплексов/лигандов можно найти в литературе (см., например, Detz, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3777-3780). Приведение в контакт соединения 6-с с азидом 4-b в стандартных условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения приводит к получению соединения 6-b. 6-с можно выделять или не выделять перед добавлением соединения 4-b.

На схеме 7 показан альтернативный синтез, приводящий к получению соединения 7-g путем образования имина и последующего нуклеофильного присоединения, где R^{3a} , m, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^{15} соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе.

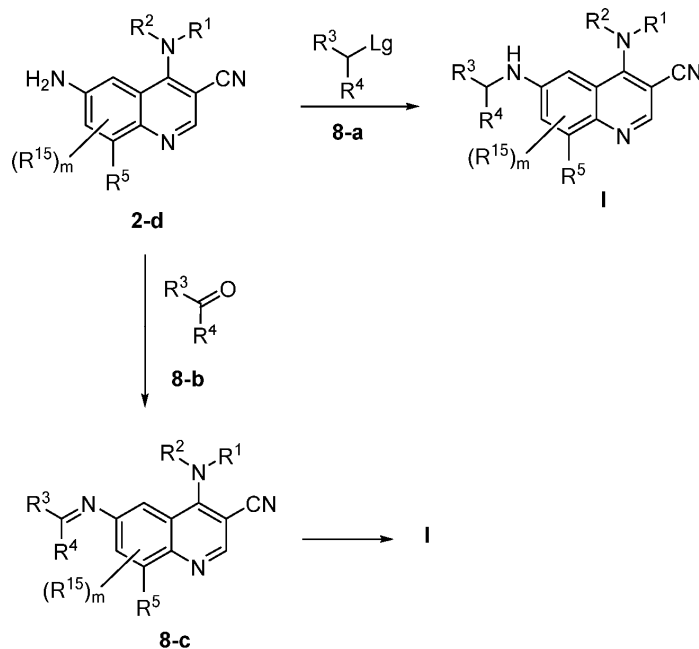


На схеме 7 проводят реакцию амина 2-d с альдегидом 7-a с получением соответствующего имина 7-b при стандартных условиях образования имина. Впоследствии проводят реакцию соединения 7-b с реагентом Гриньяра 7-c для получения формулы I. В альтернативном варианте осуществления можно проводить реакцию 2-d с альдегидом 7-d с получением имина 7-e, а затем проводить его реакцию с этилилом Гриньяра для получения соединения 7-f. Впоследствии соединение 7-f можно с использованием 4-b пре-

образовать в соединении 7-g в стандартных условиях 1,3-диполярного циклоприсоединения, как показано на схеме 6. Кроме того, сортировку изомеров формулы I или соединения 7-g можно выполнять с использованием стандартных условий хирального разделения/сортировки (например, хиральной хроматографией, кристаллизацией и т.д.).

На схеме 8 показан другой синтез, в результате которого получают соединение 8-с, в котором m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^{15} соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе.

Схема 8



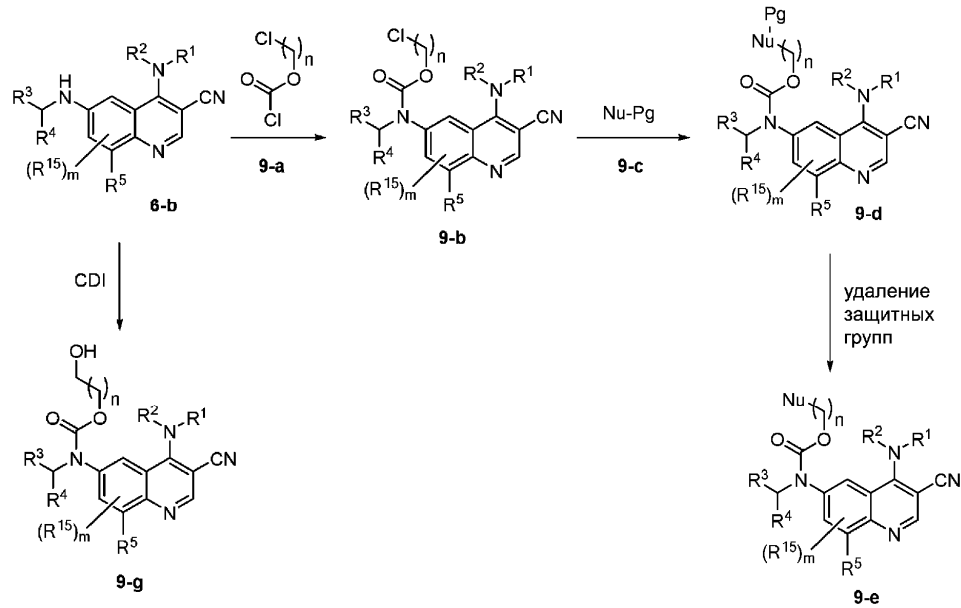
где R^3 представляет собой гетероциклил или гетероарил, причем каждый гетероциклил или гетероарил необязательно замещен 1-4 Z^3 ;

каждый Z^3 независимо представляет собой C_{3-15} циклоалкил.

На схеме 8 проводят реакцию амина 2-d с соответствующим образом замещенным 8-a в условиях нуклеофильного замещения, в котором Lg представляет собой приемлемую уходящую группу, такую как галогенид (например, фтор, хлор, бром, йод) или активированный спирт (например, $AcO-$, $TsO-$, $TfO-$, $MsO-$ и т.д.), в присутствии основания с получением соединения формулы I. В альтернативном варианте осуществления проводят реакцию амина 2-d с кетоном 8-b с получением 8-c с последующим его восстановлением с получением соединения 8-с. Сортировку изомеров формулы I можно выполнять с использованием стандартных условий хирального разделения/сортировки (например, хиральной хроматографией, кристаллизацией и т.д.).

На схеме 9 показан синтез, которым получают соединение 9-e, в котором m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^{15} соответствуют определениям, приведенным в настоящем документе.

Схема 9



На схеме 9 проводят реакцию амина **6-b** с приемлемым образом замещенным хлорформиатом **9-a** с использованием подходящего растворителя (например, DCM и т.д.) и основания (например, протонной губки и т.д.) с получением соединения **9-b**. Впоследствии проводят реакцию соединения **9-b** с приемлемым нуклеофильным реагентом **9-c** (например, ацетаты, фосфаты и т.д.) и йодидной солью (например, йодид тетрабутиламмония и т.д.) с последующей стадией удаления защитной группы, если это необходимо для получения соединения **9-e**. Можно также проводить реакцию амина **6-b** с 1,1'-карбонилдиимидазолом в приемлемом растворителе (например, DMF и т.д.), избытком основания (например, NaN и т.д.) и соответствующим образом замещенным спиртом с получением соединения **9-g**.

Примеры

Следующие примеры включены для демонстрации конкретных вариантов осуществления описания. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методики, описанные в приведенных ниже примерах, представляют собой способы, эффективные при практической реализации описания, и, таким образом, могут считаться конкретными примерами способов практической реализации. Тем не менее, с учетом настоящего описания, специалистам в данной области должно быть понятно, что в конкретные описанные варианты осуществления может быть внесен ряд изменений, которые описаны и также дают возможность получать похожий или аналогичный результат без отклонения от сущности и объема описания.

Перечень сокращений и акронимов.

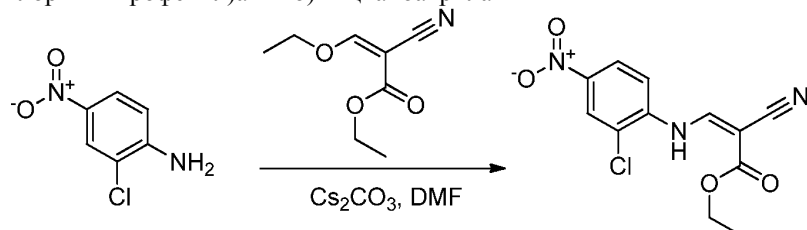
Сокращение	Значение
°C	Градус Цельсия
Ac	Ацетил
водн.	Водный
ATP	Аденозинтрифосфат
BOC	трет-бутоксикарбонил
уш.	Уширенный
BSA	*Бычий сывороточный альбумин
BLQ	Ниже предела количественного определения
Cbz	Карбоксибензил
COD	Циклооктгадиен
ХОЗЛ	Хроническое обструктивное заболевание легких
Cp	Циклопентадиенил
д	Дублет
DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
DBU	1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	Дихлорэтен
DCM	Дихлорметан
дд	Двойной дублет
DEF	N,N-Диэтилформамид
DMF	Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
дт	Двойной триплет
DTT	Дитиотреитол
EC ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация
EGFR	Рецептор эпидермального фактора роста
экв.	Эквиваленты
ES/MS	Масс-спектрометрия с электрораспылением
Et	Этил
FBS	Эмбриональная бычья сыворотка
г	Граммы
HEPES	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота

ВЭЖХ	Жидкостная хроматография высокого давления
ч	Часы
Гц	Герц
ВЗК	Воспалительное заболевание кишечника
i-рг	Изопропил
Дж	Константа взаимодействия (МГц)
Кг/кг	Килограмм
ЖХМС	Жидкостная хроматография — масс-спектрометрия
ЛПС	Липополисахарид
М	Молярный
м	Мультиплет
М+	Массовый пик
М+Н ⁺	Массовый пик плюс водород
Me	Метил
мг	Миллиграмм
МГц	Мегагерц
мин.	Минута
мл	Миллилитр
мМ	Миллимолярный
ммоль	Миллимоль
МОРС	3-Морфолинопропан-1-сульфоновая кислота
MS	Масс-спектрометрия
Ms	Метилсульфонил
nBu/Bu	Бутил
нл	Нанолитр
нм	Нанометр
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
NP-40	Нонилфеноксиполиэтоксилэтанол
Ns	Нозил
Pd-C / Pd/C	Палладиевый катализатор на углеродном носителе
Pg	Пиктограмма
Ph	Фенил
PPTS	p-Толуолсульфонат пиридиния

PS	Полистирол
p-TSOH/pTSA	p-Толуолесульфоновая кислота
к	Квартет
q.s.	Количество, достаточное для достижения указанной функции
RBF	Круглодонная колба
RP	Обращенная фаза
RPMI	Среда Онкологического института имени Розуэлла Парка (среда RPMI)
кт	Комнатная температура
с	Синглет
насыщ.	Насыщенный
т	Триплет
TBAF	Фторид тетра-н-бутиламония
TBS	трет-бутилдиметилсилил
трет-Bu	трет-бутил
TC	Тиофен-2-карбоксилат
TEA	Триэтиламин
Tf	Трифторметансульфонил
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тetraгидрофуран
Trp-2	Локус прогрессирования опухоли 2
TR-FRET	Перенос энергии флуоресценции с временным разрешением
Ts	Толуилсульфонил
δ	Химический сдвиг (ч/млн)
мкл	Микролитр
мкМ	Микромолярный

Синтез ядра цианохинолина.

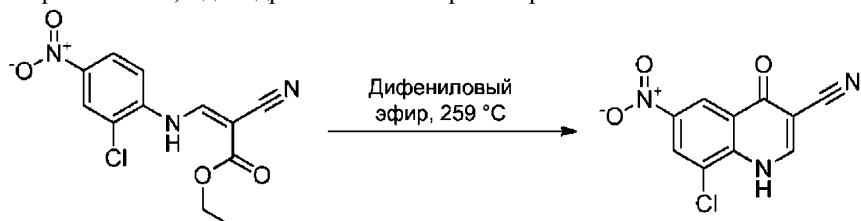
Этил(Z)-((2-хлор-4-нитрофенил)амино)-2-цианоакрилат



Смесь 2-хлор-4-нитроанилина (1 экв.), (2)-этил-2-циано-3-этоксиакрилата (1,3 экв.) и Cs₂CO₃ (1,3 экв.) в DMF выдерживали при 45°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду. Образовавшееся твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали с получением вышеуказанного итогового соединения в виде твердого вещества, которое использовали на

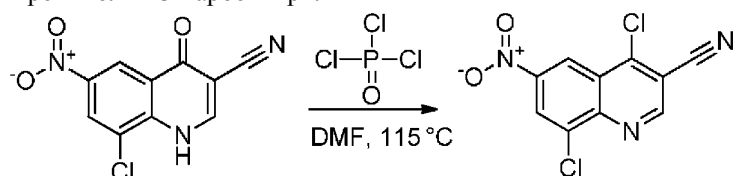
следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 11,28 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 8,84 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,26-8,22 (м, 1H), 8,02 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,27 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

8-Хлор-6-нитро-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбонитрил



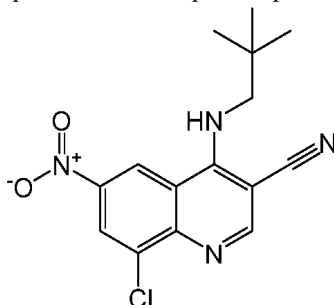
Суспензию (Z)-этил 3-((2-хлор-4-нитрофенил)амино)-2-цианоакрилата в дифениловом эфире в атмосфере азота нагревали до кипения с обратным холодильником на песчаной бане в колбонагревателе в течение 24 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в гексан и перемешивали в течение 2 часов. Смесь фильтровали, а отфильтрованный осадок дважды промывали гексаном с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 12,86 (уш. с, 1H), 8,73-8,71 (м, 3H).

4,8-Дихлор-6-нитрохиолин-3-карбонитрил



Суспензию 8-хлор-6-нитро-4-оксо-1,4-дигидрохиолин-3-карбонитрила и пяти капель DMF в POCl_3 выдерживали при 115°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры и удаляли избыток POCl_3 . Осадок растворяли в DCM, промывали насыщ. NaHCO_3 , соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Раствор фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток перетирали с гексаном и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 9,50 (с, 1H), 8,98 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,89 (д, $J=2,4$ Гц, 1H).

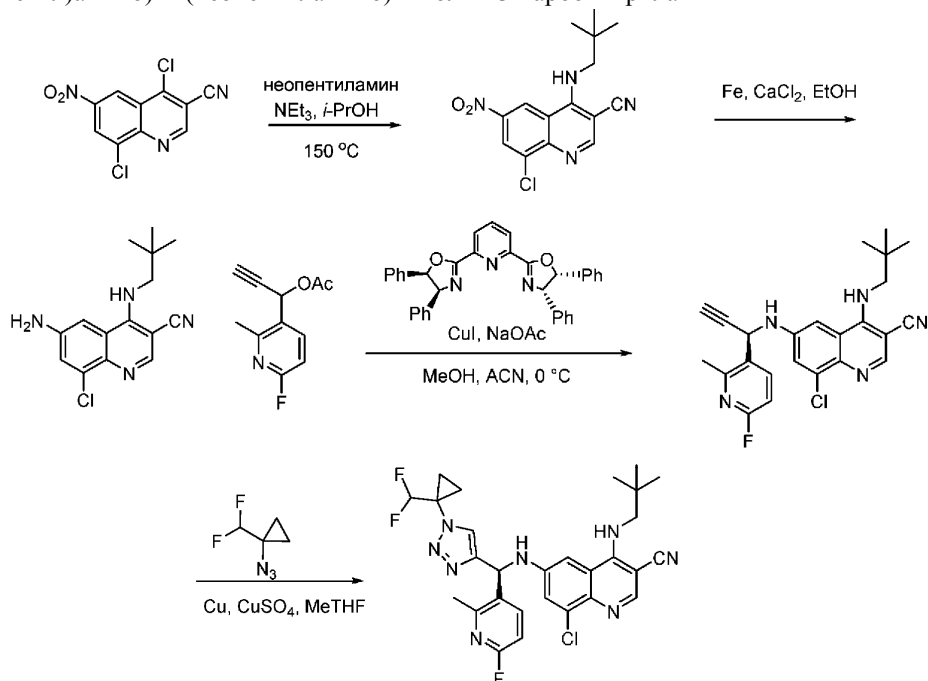
8-Хлор-4-(неопентиламино)-6-нитрохиолин-3-карбонитрил



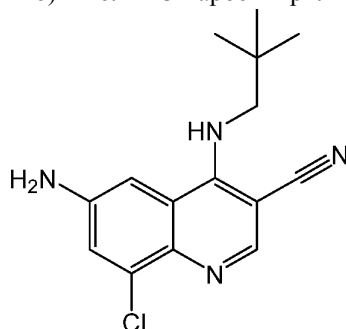
4,8-Дихлор-6-нитрохиолин-3-карбонитрил (615 мг, 2,29 ммоль), неопентиламин (220 мг, 0,25 ммоль) и триэтиламин (278 мг, 2,75 ммоль) в мзо-пропанол (4 мл) выдерживали в условиях микроволнового облучения при 150°C в течение 45 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и собирали образовавшийся осадок фильтрацией. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ES/MS 319,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

В альтернативном варианте осуществления 4,8-дихлор-6-нитрохиолин-3-карбонитрил (3000 мг, 11,2 ммоль), неопентиламин (1073 мг, 12,3 ммоль) и триэтиламин (1246 мг, 12,3 ммоль) в мзо-пропанол (60 мл) нагревали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Удаляли растворители и очищали неочищенный продукт реакции хроматографией на силикагеле (элюент: EtOAc/гексаны) с получением продукта. ES/MS 319,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Синтез (S)-8-хлор-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила



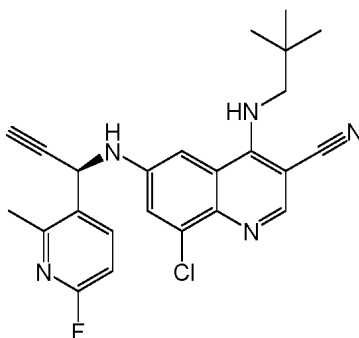
6-Амино-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрил



8-Хлор-4-(неопентиламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрил (699 мг, 2,2 ммоль), хлорид кальция (483,6 мг, 3,28 ммоль) и порошок железа (612,3 мг, 10,96 ммоль) выдерживали в этаноле (22 мл)/воде (2,2 мл) при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли твердые вещества фильтрацией. Твердые вещества промывали EtOAc, и промывали объединенные органические слои водным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, и высушивали над сульфатом натрия. После фильтрации и выпаривания всех летучих веществ получали продукт. ES/MS 289,1 (M+H⁺).

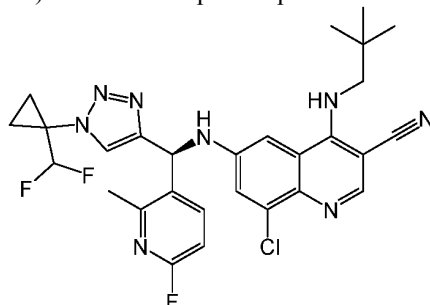
В альтернативном варианте осуществления 8-хлор-4-(неопентиламино)-6-нитрохинолин-3-карбонитрил (2000 мг, 6,2 ммоль) и хлорид олова (7079 мг, 31,3 ммоль) выдерживали при 70°C в течение 4 часов. Добавляли дополнительное количество хлорида олова (2832 мг, 12,6 ммоль). Через 5 часов реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Половину этанола удаляли при пониженном давлении. Смесь добавляли к NaHCO₃ (200 мл) и разбавляли EtOAc (500 мл). Органические фазы промывали соевым раствором (200 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением целевого продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19 (с, 1H), 7,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 3,66 (д, J=6,6 Гц, 2H), 0,96 (с, 9H).

(R)-8-Хлор-6-((1-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрил



Смесь ацетонитрила (800 мл) и метанола (800 мл), дегазированную аргоном, добавляли к йодиду Cu(I) (3,3 г, 17,3 ммоль) и бис-оксазолиновому лиганду (10,8 г, 20,7 ммоль) и перемешивали смесь в инертной атмосфере в течение 90 минут при температуре окружающей среды. Смесь охлаждали до 5°C. В реактор емкостью 5 л вводили ацетат 6-амино-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрил (100 г, 346 ммоль), 1-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ила (86 г, 415 ммоль) и ацетат натрия (35,6 г, 434 ммоль). В реактор загружали смесь ацетонитрила (800 мл) и метанола (800 мл) и дегазировали аргоном. Реактор охлаждали до -5°C и в течение 20 минут загружали в него через канюлю раствор, содержащий йодид Cu(I) и бис-оксазолиновый лиганд. После перемешивания при -5°C в течение 48 часов смесь нагревали до 5°C и добавляли к ней 4M-NH₄Cl (2 л) в течение 1 часа. Смесь нагревали до 20°C и полученные твердые вещества фильтровали и промывали водой (500 мл). Влажный осадок переносили в реактор и нагревали до 40°C и нагревали со смесью 1:1 изопропилацетата и этилацетата (3 л). Твердые вещества фильтровали через целит, удаляли из фильтрата водный слой, а органический слой концентрировали в условиях вакуума. Полученное твердое вещество суспендировали в дихлорметане (1,5 л), и нагревали до кипения с обратным холодильником, и медленно добавляли гексан (750 мл). Полученную суспензию нагревали при 5°C в течение 4 часов. Осажденные твердые вещества фильтровали (95 г) и производили перекристаллизацию из дихлорметана и гексанов с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,27 (с, 1H), 8,24 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 5,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 3,94 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,71 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,06 (д, J=2,3 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,02 (с, 9H). ES/MS 436,34 (M+H⁺).

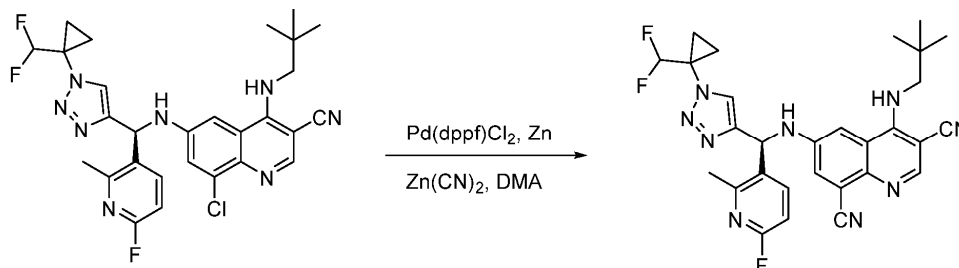
(S)-8-Хлор-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрил



В круглодонную колбу емкостью 500 мл помещали гидрохлорид 1-(дифторметил)циклопропанамина (8,2 г, 57,4 ммоль). Круглодонную колбу помещали на водяную баню и вводили в нее ацетонитрил (34 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (10,3 мл, 59,6 ммоль). Смесь перемешивали до достижения гомогенности и добавляли к ней раствор гексафторфосфата 2-азидо-1,3-диметилимидазолия (16,4 г, 57,4 ммоль) в ацетонитриле (32 мл) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 30°C в течение 8 часов, и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,98 мл, 11,47 ммоль), и перемешивали при 30°C в течение 18 часов. В колбу с рубашкой емкостью 500 мл помещали (R)-8-хлор-6-((1-(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)проп-2-ин-1-ил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (20 г, 45,9 ммоль) и выдерживали при 20°C с использованием циркулирующего охладителя. В колбу вводили тетрагидрофуран (40 мл), пентагидрат сульфата меди(II) (1,2 г, 4,6 ммоль), аскорбат натрия (2,7 г, 13,8 ммоль) и воду (16 мл). К смеси добавляли полученный выше раствор азиды четырьмя частями в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 22°C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасили трибутилфосфином (3,4 мл, 13,8 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут смесь разбавляли этилацетатом (160 мл) и промывали 0,5 М водным раствором HCl (160 мл). Органический слой перемешивали с 0,5 М гидроксидом аммония (160 мл) в течение 3 часов. Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли этилацетатом (15 мл) и нагревали смесь до 50°C. К смеси добавляли метил-трет-бутиловый эфир (150 мл). Раствор охлаждали до 20°C и

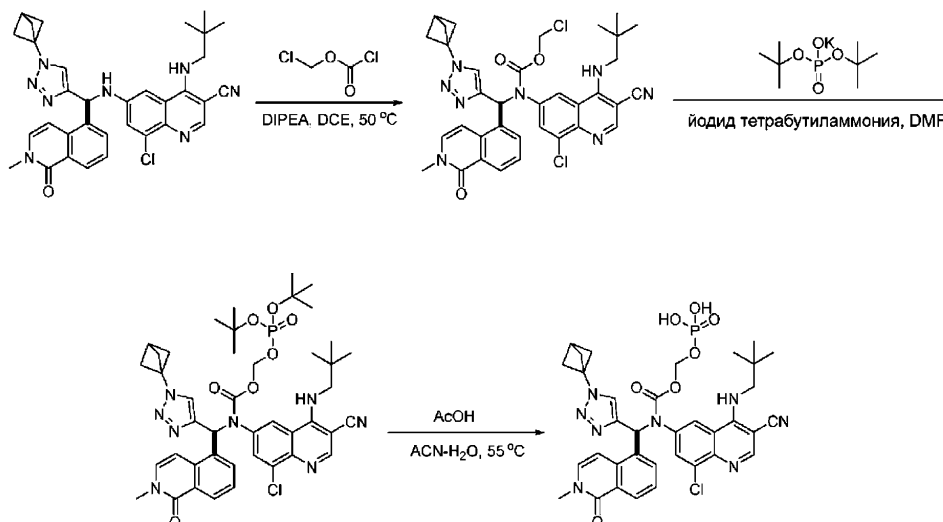
перемешивали в течение 18 часов. Твердые вещества фильтровали, промывали (10:1 МТВЕ:EtOAc) и высушивали в условиях вакуума. Фильтрат концентрировали, очищали хроматографией на силикагеле и осаждали очищенный продукт из этилацетата и метил-трет-бутилового эфира. Продукты объединяли с получением указанного в заголовке соединения.

(S)-6-6-(((1-(1-(Дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3,8-карбонитрил



Смесь (S)-8-хлор-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (95 мг, 0,14 ммоль), порошка цинка (1,2 мг, 0,02 ммоль), Zn(CN)₂ и Pd(dppf)Cl₂ в N,N-диметилацетамиде дегазировали аргоном в течение 2 мин. Смесь выдерживали в микроволновом реакторе при 200°C в течение 15 минут. Разбавляли смесь этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (водн., 5 мл) и соевым раствором (5 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и обрабатывали диоксидом кремния, функционализированным тиолом, для удаления остаточного палладия. Растворитель удаляли под пониженным давлением. Остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием этилацетата и гексанов. Объединяли фракции, содержащие продукт, и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток извлекали в метанол (1 мл) и воду (1 мл) с 2 каплями TFA и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием ацетонитрила и воды с 0,5% трифторуксусной кислотой с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,36 (с, 1H), 8,05 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 2H), 7,11 (т, J=2,1 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,94 (т, J=54,7 Гц, 1H), 3,89 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,70 (дд, J=13,8, 1,6 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,55-1,50 (м, 4H), 0,89 (с, 9H). ES/MS 560,24 (M+H⁺).

Пример 1. (Фосфонокси)метил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат



Синтез хлорметил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата.

К раствору гидрохлоридной соли (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (100 мг, 0,159 ммоль) в DCE (1 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (616 мг, 4,77 ммоль), а затем хлорметилхлорформат (1024 мг, 7,94 ммоль). После нагревания при 50°C в течение ночи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Экстракт промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 85 мг желаемого продукта MS (m/z): 685,261 [M+H]⁺.

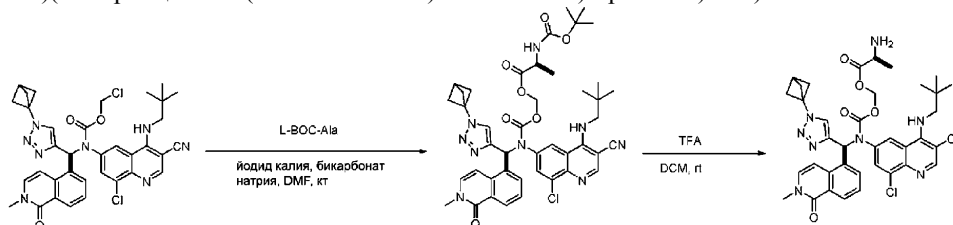
Синтез ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата.

К раствору хлорметил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (85 мг, 0,124 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли ди-трет-бутилфосфат калия (77 мг, 0,37 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (22,9 мг, 0,06 ммоль) при комнатной температуре. После нагревания при 70°C в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл), экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 93 мг желаемого продукта MS (m/z): 858,956 [M+H]⁺.

Синтез (фосфоноокси)метил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата.

К раствору ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (93 мг, 0,108 ммоль) в ACN:вода (4 мл, 1:1) добавляли AcOH (2 мл). После нагревания при 55°C в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали ОФ-ВЭЖХ с получением 10 мг соли (фосфоноокси)метил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата соли трифторуксусной кислоты MS (m/z): 858,956 [M+H]⁺.

Пример 2. (((S)-1-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил L-аланинат



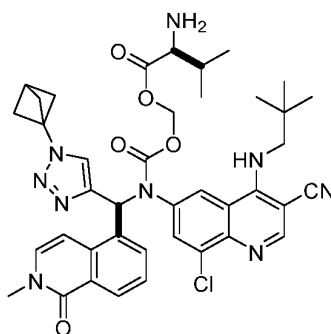
Синтез (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил(трет-бутоксикарбонил)-L-аланината.

К раствору хлорметил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (73 мг, 0,43 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли бикарбонат калия (37 мг, 0,43 ммоль), йодид калия (22,9 мг, 0,06 ммоль) и BOC-L-аланин (55 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в солевой раствор (~ 50 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл), экстракт высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 100 мг желаемого продукта MS (m/z): 839,0 [M+H]⁺.

Синтез (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил L-аланината.

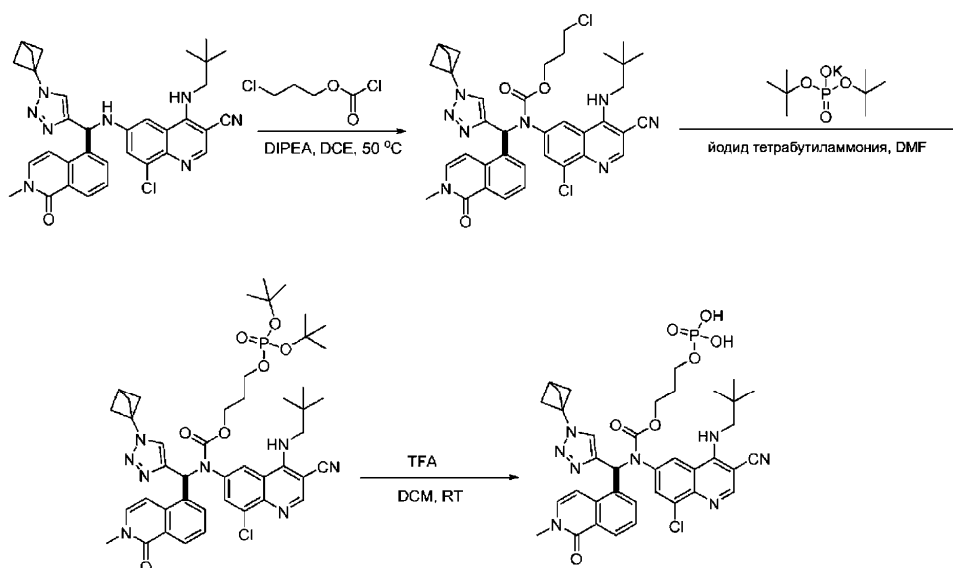
Раствор (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил(трет-бутоксикарбонил)-L-аланината (100 мг, 0,12 ммоль) в DCM:TFA (4 мл, 1:1) перемешивали при кт в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали ОФ-ВЭЖХ с получением 80 мг указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты MS (m/z): 739,2 [M+H]⁺.

Пример 3. (((S)-1-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил L-валинат.



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2 с использованием BOC-L-валина вместо BOC-L-аланина. MS (m/z): 767,1 [M+H]⁺.

Пример 4. 3-(Фосфонокси)пропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат



Синтез 3-хлорпропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата.

К раствору (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (630 мг, 1,1 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли протонную губку (683 мг, 3,2 ммоль), а затем 3-хлорпропилхлорформиат (417 мг, 2,6 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при кт в течение 24 ч реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали остаток хроматографией на силикагеле с получением 233 мг желаемого продукта MS (m/z): 714,3 [M+H]⁺.

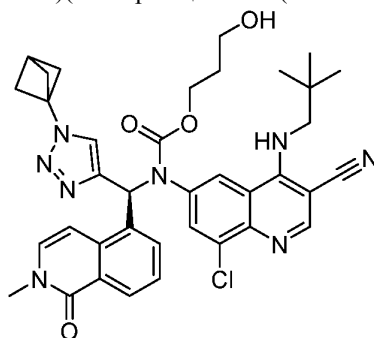
Синтез 3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)пропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата.

К раствору 3-хлорпропил(S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (100 мг, 0,14 ммоль) в THF (2 мл) добавляли ди-трет-бутилфосфат калия (52 мг, 0,2 ммоль) и йодид тетрабутиламмония (21 мг, 0,06 ммоль) при комнатной температуре. После нагревания при 50 °C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл), экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением 25 мг желаемого продукта MS. (m/z): 887,9 [M+H]⁺.

Синтез 3-(фосфонокси)пропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата.

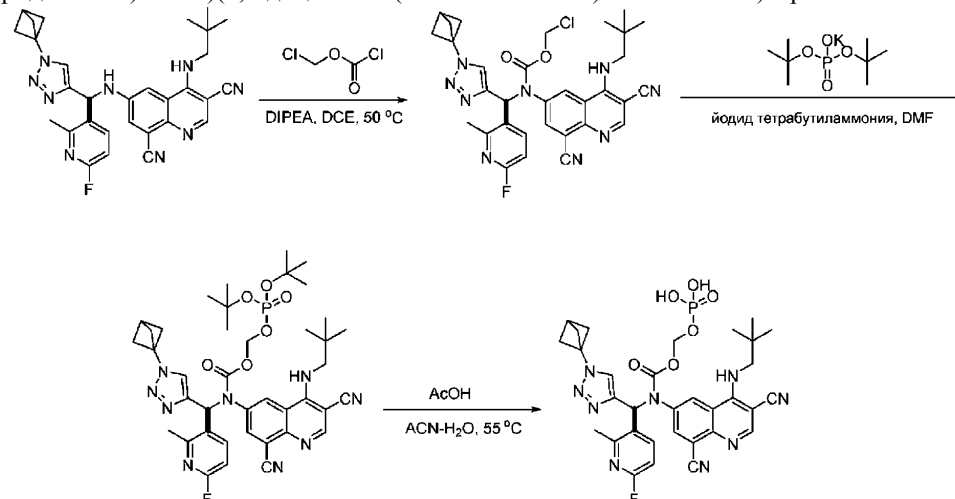
Раствор 3-((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)пропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (25 мг, 0,28 ммоль) в DCM:TFA (4 мл, 1:1) перемешивали в течение 2 ч при кт. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и очищали полученный остаток с помощью ОФ-ВЭЖХ с получением 15 мг указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. MS (m/z): 776,1 [M+H]⁺.

Пример 5. 3-Гидроксипропил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат



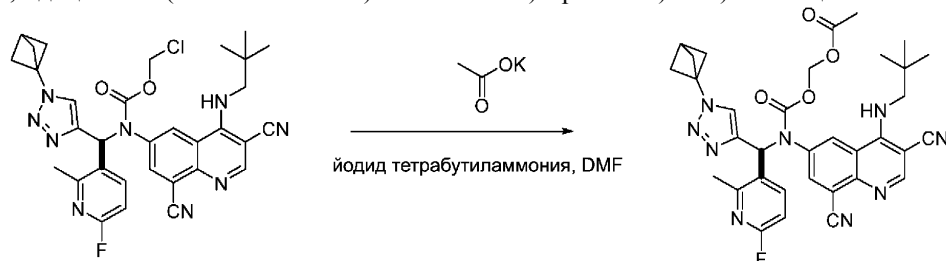
К суспензии (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила в DMF (0,5 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле) (60%, 12,14 мг, 0,3 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (24,6 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали смесь при кт в течение 1 ч. К смеси добавляли 1,3-пропандиол (0,25 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Смесь подкисляли 5% TFA в воде и очищали продукт ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN 0,1% TFA) с получением продукта в виде трифторацетатной соли. ES/MS: 695,3 [M+H⁺].

Пример 6. (Фосфоноокси)метил(S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1 с использованием (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3,8-дикарбонитрила вместо гидрохлоридной соли (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила. MS (m/z): 689,968 [M+H⁺].

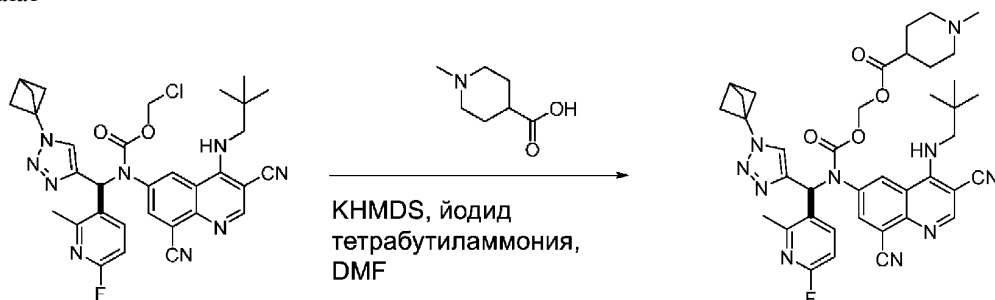
Пример 7. (S)-(((1-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метилацетат



К суспензии хлорметил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамата (63 мг, 0,1 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли йодид тетрабутиламмония (18 мг, 0,05 ммоль) с последующим добавлением ацетоксициалия (20 мг, 0,2 ммоль). После нагревания при 60 °C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (30 мл), экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Смесь подкисляли 5% TFA в воде и очищали продукт ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода / MeCN 0,1% TFA) с получением

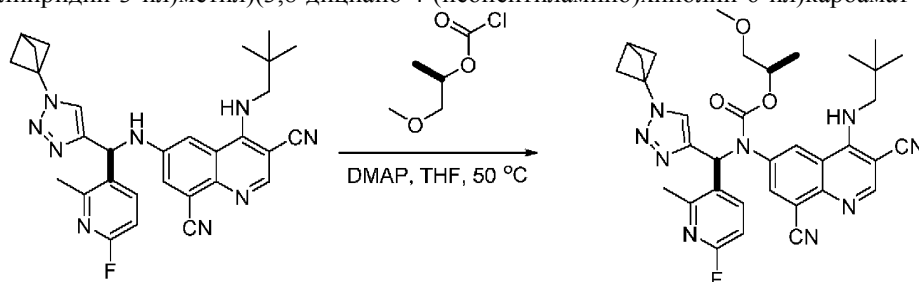
продукта в виде трифторацетатной соли. MS (m/z): 652,1 [M+H]⁺.

Пример 8. (S)-(((1-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамоил)окси)метил 1-метилпиперидин-4-карбоксилат



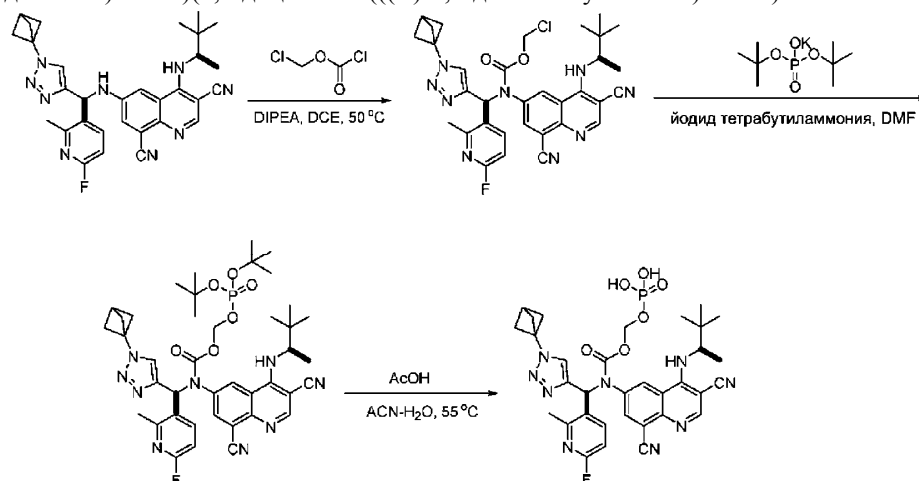
К суспензии 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (13,68 мг, 0,096 ммоль) в DMF (3 мл добавляли гексаметилдилизид калия (KHMDS) (1M раствор в THF, 0,08 мл), через 15 мин добавляли хлорметил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат (20 мг, 0,032 ммоль) с последующим добавлением йодида тетрабутиламмония (5,88 мг, 0,016 ммоль). После 2 ч нагревания при 60°C реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 13,2 мг указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты MS. (m/z): 735,29 [M+H]⁺.

Пример 9. (R)-1-Метоксипропан-2-ил((S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат



К раствору (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3,8-дикарбонитрила (69 мг, 0,12 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли при 0°C (R)-1-метоксипропан-2-ил хлорформиат (200 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до кт и выдерживали при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 84 мг указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. MS (m/z): 652,16 [M-t-Bu]⁺.

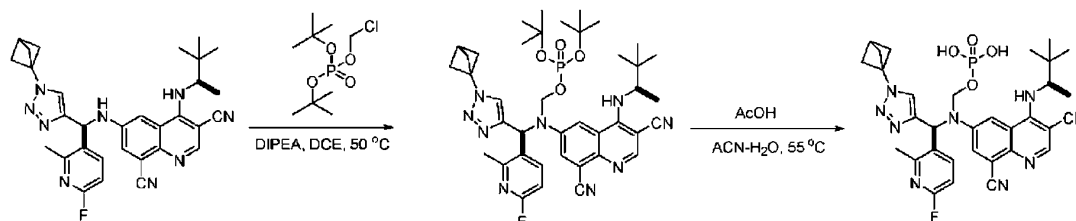
Пример 10. (Фосфоноокси)метил((S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)карбамат



Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 1 с использованием 6-(((S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(((R)-3,3-ди-

метилбутан-2-ил)амино)хинолин-3,8-дикарбонитрила вместо гидрохлоридной соли (S)-6-(((1-бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила. MS (m/z): 704,028 [M+H]⁺.

Пример 11. Дигидрофосфат (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метила



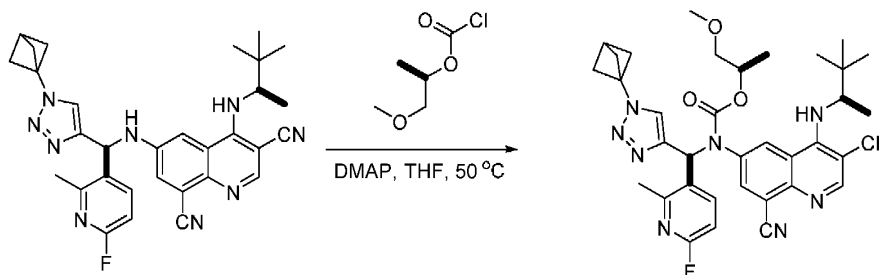
Синтез (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метил ди-трет-бутилфосфата.

К раствору 6-(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-3,8-дикарбонитрила (60 мг, 0,109 ммоль) в DCE (2 мл) добавляли DIPEA (141,8 мг, 1,09 ммоль) и ди-трет-бутил (хлорметил) фосфат (112,96 г, 0,437 ммоль) при комнатной температуре. После выдерживания при 50 °C в течение ночи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (100 мл), экстракт промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток помещали в силикагелевую колонку для очистки, в результате получали 22 мг (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((1S)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метил ди-трет-бутилфосфата. MS (m/z): 715,68 [M-t-Bu]⁺.

Синтез дигидрофосфата (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метила.

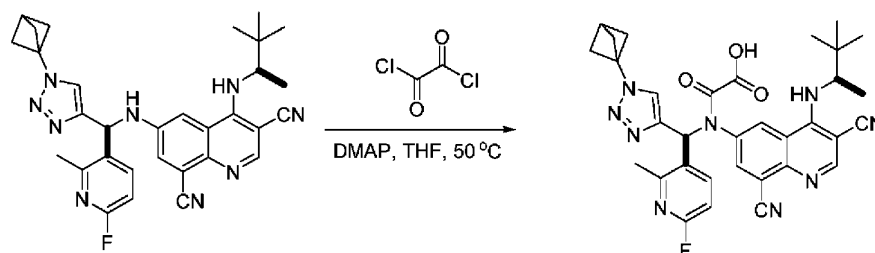
К раствору (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метил-ди-бутилфосфата (22 мг, 0,1 ммоль) в смеси ACN (2 мл) и воды (2 мл) добавляли AcOH (2 мл) и выдерживали при 70 °C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали в условиях вакуума и очищали полученный остаток препаративной ВЭЖХ с получением 28,5 мг соли трифторуксусной кислоты (((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)метилдигидрофосфата MS (m/z): 659,935 [M+H]⁺.

Пример 12. (R)-1-Метоксипропан-2-ил((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)карбамат.



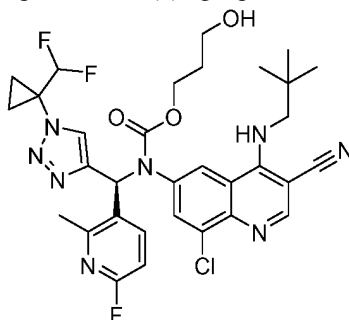
К раствору 6-(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-3,8-дикарбонитрила (25 мг, 0,045 ммоль) в DCE (1 мл) добавляли DIPEA (117,6 мг, 0,9 ммоль) и (R)-1-метоксипропан-2-ил хлорформат (69,4 мг, 0,46 ммоль) при комнатной температуре. После нагревания при 50 °C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ с получением 7,2 мг указанного в заголовке соединения. MS (m/z): 666,17 [M-t-Bu]⁺.

Пример 13. 2-(((S)-1-(Бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)(3,8-дициано-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-6-ил)амино)-2-оксоуксусная кислота



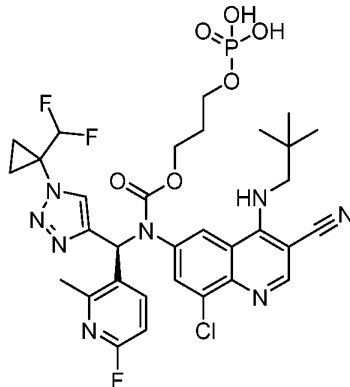
К раствору 6-(((S)-1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(((R)-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)хинолин-3,8-дикарбонитрила (50 мг, 0,095 ммоль) в THF (5 мл) добавляли при комнатной температуре DMAP (56 мг, 0,45 ммоль) с последующим добавлением дихлорида оксалила (23 мг, 0,18 ммоль). После нагревания при 50 °C в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом (100 мл), промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали ОФ-ВЭЖХ с получением 27 мг указанного в заголовке соединения. MS (m/z): 621,9 [M-t-Bu]⁺.

Пример 14. 3-Гидроксипропил (S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамат



К раствору (S)-8-хлор-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (150 мг, 0,26 ммоль) и ди(имидазол-1-ил)метанона (106,86 мг, 0,66 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли NaNH (15,82 мг, 0,66 ммоль) в 4 дозах. После перемешивания в течение 30 минут добавляли 1,3-пропандиол (0,5 мл) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (3 мл) и трижды промывали 5% раствором LiCl (водн., 3 мл). Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ES/MS: 671,20 (M+H⁺).

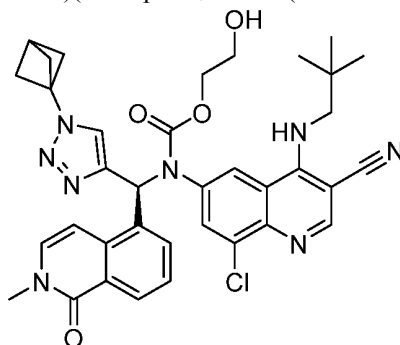
Пример 15. 3-(Фосфоноокси)пропил(S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамат



К 3-гидроксипропил (S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамату (0,11 г, 0,17 ммоль) добавляли ацетонитрил (2 мл) и EtN (i-Pr)₂ (145,48 мкл, 0,84 ммоль). К перемешиваемой смеси добавляли оксихлорид фосфора(V) (47,13 мкл, 0,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли 1 M HCl (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 мин смесь частично концентрировали, разбавляли DMF и очищали ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN*0,1% TFA) с получением

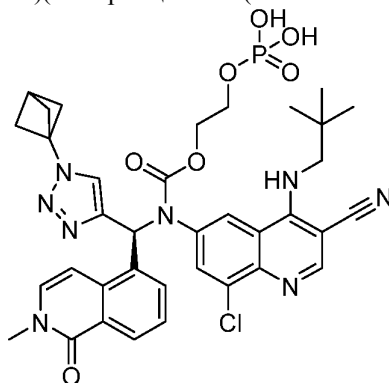
продукта в виде соли трифторацетата (30 мг). ES/MS: 751,20 (M+H⁺).

Пример 16. 2-Гидроксиэтил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат



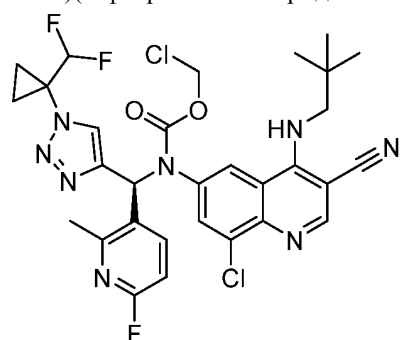
К суспензии (S)-6-(((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)амино)-8-хлор-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (100 мг, 0,17 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли NaH (12,14 мг, 0,51 ммоль). После перемешивания в течение 1 минуты по каплям добавляли ди(имидазол-1-ил)метанон (41,01 мг, 0,25 ммоль) в DMF (0,2 мл) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли дополнительно CDI (1 экв.) и NaH (1 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. К смеси добавляли этиленгликоль (0,2 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали 3 раза 5% LiCl (водн., 15 мл). Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. ES/MS: 681,22 (M+H⁺).

Пример 17. 2-(Фосфонокси)этил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамат



К 2-гидроксиэтил (S)-((1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(2-метил-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-5-ил)метил)(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)карбамату (0,11 г, 0,17 ммоль) добавляли ацетонитрил (2 мл) и EtN(i-Pr)₂ (145,48 мкл, 0,84 ммоль). К перемешиваемой смеси добавляли оксихлорид фосфора(V) (47,13 мкл, 0,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли 1 M HCl (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 минуты смесь частично концентрировали, разбавляли DMF и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN *0,1% TFA) с получением продукта в виде соли трифторацетата (40 мг). ES/MS: 723,20 (M+H⁺).

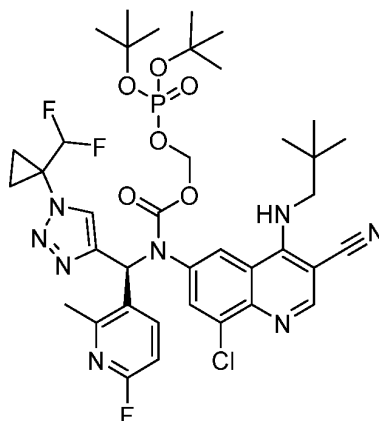
Пример 18. Хлорметил (S)-((8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамат



Раствор (S)-8-хлор-6-(((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)амино)-4-(неопентиламино)хинолин-3-карбонитрила (0,3 г, 0,53 ммоль), хлорметилхлорформиата (0,09 мл, 1,05 ммоль) и протонной губки (0,25 г, 1,16 ммоль) в дихлорметане (3 мл) пере-

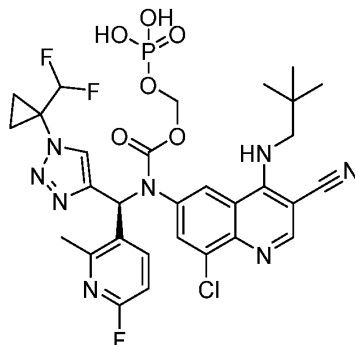
мешивали в течение 15 часов при температуре окружающей среды. Продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc в гексане (0-100%). ES/MS: 661,20 (M+H⁺).

Пример 19. ((Ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил (S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамат



Суспензию хлорметил (S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата (30,03 мг, 0,12 ммоль) и йодида тетрабутиламмония (1 мг) в MeTHF (0,5 мл) перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли EtOAc (3 мл) и дважды экстрагировали водой (3 мл), затем 0,1 M NaCl (водн., 10 мл). Органическую фазу высушивали с Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. ES/MS: 661,20 (M+H⁺).

Пример 20. (Фосфоноокси)метил(S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамат

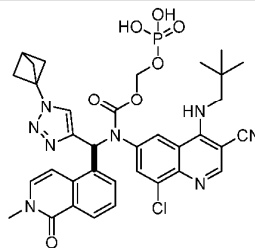


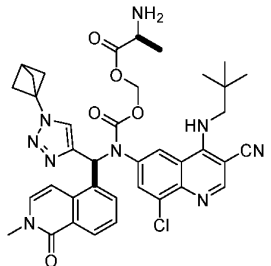
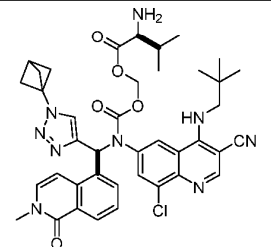
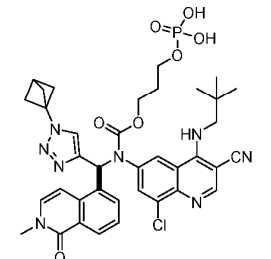
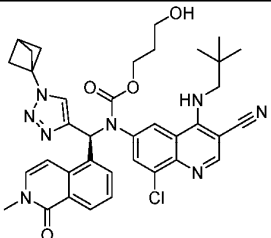
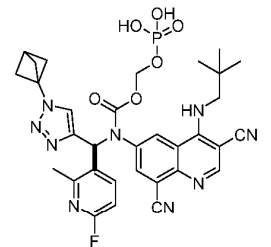
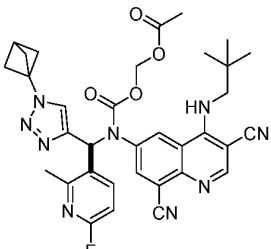
Раствор ((ди-трет-бутоксифосфорил)окси)метил(S)-(8-хлор-3-циано-4-(неопентиламино)хинолин-6-ил)((1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)(6-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата (50 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (0,1 мл) и трифторуксусной кислоте (0,1 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ (элюент: вода/MeCN *0,1% TFA) с получением продукта в виде соли трифторацетата. ES/MS: 761,20 (M+H⁺).

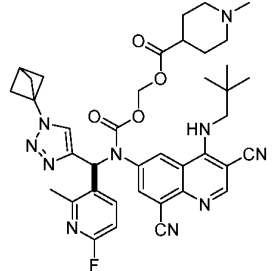
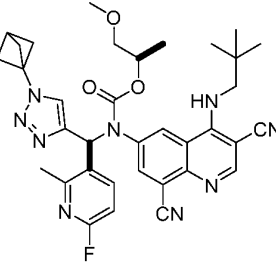
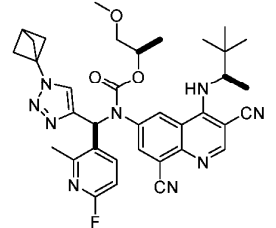
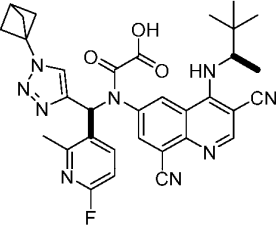
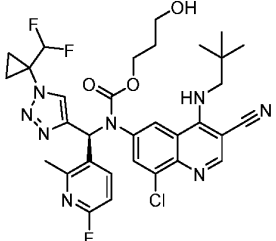
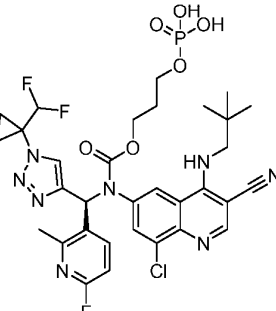
Примеры соединений

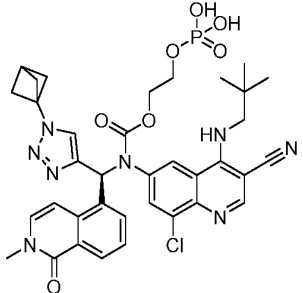
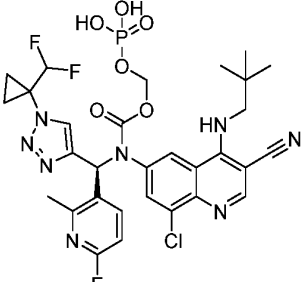
Следующие соединения получали в соответствии с примерами и процедурами, описанными в настоящем документе (и указанными в табл. 1 в пример/процедура), с использованием соответствующего исходного (ых) материал(ов) и соответствующей химии защитных групп, при необходимости.

Таблица 1

Пример	¹ H ЯМР
1	 <p>¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,35 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,48 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,14 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,56 (с, 5H), 2,75 (с, 1H), 2,43 (с, 6H), 1,19–0,82 (м, 9H).</p>

2		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (с, 1H), 8,24 (дд, $J = 8,1, 1,2$ Гц, 1H), 8,08–7,75 (м, 3H), 7,57 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,36 (дд, $J = 7,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,04 (д, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,16 (к, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,95 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,74 (с, 1H), 2,42 (с, 6H), 1,51 (д, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,99 (с, 7H).
3		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,53 (с, 1H), 8,24 (дд, $J = 8,2, 1,1$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,57 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,41–7,34 (м, 1H), 7,25 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,03–3,88 (м, 2H), 3,72 (д, $J = 13,8$ Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,74 (с, 1H), 2,43 (с, 6H), 2,31–2,18 (м, 1H), 2,06 (с, 1H), 0,99 (д, $J = 16,3$ Гц, 16H).
4		^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,57 (с, 1H), 8,21 (дд, $J = 8,2, 1,1$ Гц, 1H), 8,16–8,11 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,38 (дд, $J = 7,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,31 (к, $J = 11,1, 5,9$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,87 (к, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,78 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,73 (с, 1H), 2,44 (с, 6H), 1,90 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 1,01 (с, 9H).
5		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (с, 1H), 8,22 (дд, $J = 8,1, 1,1$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,50–7,38 (м, 2H), 7,25 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,29 (т, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,01 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,81 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,48–3,40 (м, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,43 (с, 6H), 1,76 (п, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,04 (с, 9H).
6		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,71 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,68 (д, $J = 17,5$ Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,54 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,71 (с, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,37 (с, 6H), 1,06 (с, 9H).
7		^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,82 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,72–7,53 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,45 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,00–5,76 (м, 2H), 5,73–5,56 (м, 1H), 3,91–3,65 (м, 2H), 2,70 (д, $J = 48,6$ Гц, 4H), 2,41 (с, 5H), 2,09 (с, 3H), 1,21 (д, $J = 27,5$ Гц, 9H).

8		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,66 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 34,7 Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,04 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 6,49–6,45 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,92 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,86–3,61 (м, 4H), 3,46 (с, 1H), 2,80 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 2,69–2,63 (м, 3H), 2,55 (с, 1H), 2,40 (т, J = 1,4 Гц, 6H), 2,32 (с, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,16 (д, J = 1,7 Гц, 9H).
9		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,66 (с, 2H), 7,77–7,66 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,55 (дд, J = 8,5, 3,2 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,12–5,02 (м, 1H), 3,83 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 3,73 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 3,42–3,30 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,40 (д, J = 0,8 Гц, 6H), 1,25–1,10 (м, 12H).
12		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,68 (с, 1H), 8,51 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,80–7,70 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,59 (дд, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 5,95 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 5,07 (д, J = 3,4 Гц, 1H), 4,64 (т, J = 8,2 Гц, 1H), 3,33 (дд, J = 10,6, 3,2 Гц, 1H), 3,27 (с, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,39 (с, 6H), 1,39 (д, J = 6,3 Гц, 3H), 1,19 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,09 (с, 9H).
13		¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,66 (д, J = 6,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 4,5 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 36,1 Гц, 1H), 6,50 (т, J = 10,2 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 2,75 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,40 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,38 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,04 (д, J = 33,2 Гц, 9H).
14		¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,62 (с, 1H), 8,22 (дд, J = 8,1, 1,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,58 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,50–7,38 (м, 2H), 7,25 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 4,01 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,81 (д, J = 13,9 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,48–3,40 (м, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,43 (с, 6H), 1,76 (п, J = 6,2 Гц, 2H), 1,04 (с, 9H).
15		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,67 (с, 1H), 8,26–7,96 (м, 3H), 7,69 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,71 (дд, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 5,93 (т, J = 54,6 Гц, 1H), 4,38–4,19 (м, 2H), 4,13 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,94–3,77 (м, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,97–1,77 (м, 2H), 1,65–1,46 (м, 4H), 1,10 (с, 9H).

17		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,03 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,74 (дд, $J = 8,6, 2,9$ Гц, 1H), 5,96 (т, $J = 54,7$ Гц, 2H), 5,61 (дд, $J = 16,5, 5,5$ Гц, 1H), 5,49 (дд, $J = 13,8, 5,4$ Гц, 1H), 4,14 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,87 (д, $J = 14,0$ Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,63–1,45 (м, 4H), 1,11 (с, 9H).
20		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,62 (с, 1H), 8,30–8,12 (м, 3H), 8,09 (с, 1H), 7,60 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,40 (дд, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,63–4,46 (м, 1H), 4,35–4,01 (м, 4H), 3,76 (д, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,46 (с, 6H), 1,03 (с, 9H).

Биологические анализы.

Пример 21. Стабильность GI S9 человека и собак.

Проводили анализы стабильности GI S9. Как правило, использовали концентрацию субстрата 2 мкМ, концентрацию белка 1,0 мг/мл кишечного S9 и использовали реакционный буфер из 1х фосфатно-солевого буфера (PBS). Кишечный S9 был получен от BioIVT (собачий) или Xenotech (человеческий). Реакционные композиции содержали 5 мкл представляющего интерес соединения (приготовленного в виде 100 мкМ маточного раствора, 1:1 ACN:H₂O) и 245 мкл кишечного раствора S9 (S9 разбавляли 1 X PBS до концентрации белка 1,02 мг/мл) готовили в общем объеме 250 мкл на лунку. В каждый из моментов времени 0 мин, 10 мин, 20 мин, 30 мин, 60 мин и 120 мин к планшету с 225 мкл гасящего раствора (10% MeOH, 90% ACN и 200 нМ лабетатола в качестве внутреннего стандарта) добавляли 25 мкл. Планшеты встряхивали и впоследствии центрифугировали при 3000 × G в течение 30 минут. 150 мкл супернатанта переносили в новые планшеты и добавляли 150 мкл воды. Новые планшеты перемешивали встряхиванием.

Образцы анализировали с использованием пробоотборника Leap HTC Autosampler и системы ВЭЖХ Dionex UltiMate 3000, связанной с работой масс-спектрометра Thermo Q-Exactive в режиме положительного ионного электрораспыления. Использовали колонку ВЭЖХ Thermo Scientific Hypersil GOLD (размер частиц 1,9 мкм, 50 × 2,1 мм) и перекачивали подвижную фазу со скоростью 0,5 мл/мин. Элюирование аналитов осуществляли посредством ряда линейных градиентов ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты. Количественное определение проводили с помощью соотношения площади пика аналита/внутреннего стандарта (PAR). Результаты представлены в приведенной ниже табл. 2.

Таблица 2

Пример	Человек GI S9 T½ (мин)	Собака GI S9 T½ (мин)
1	43	26
2	< 1	1
4	21	12
6	25	14
7	3	
8	165	
9	789	
10	26	20
11	Н/О	Н/О
12	477	528
13	789	789

Пример 22. Растворимость в FaSSIF и FeSSIF.

Оценивали растворимость соединений в воде в течение 2,5 часа. Растворимость определяли при температуре окружающей среды в кишечной жидкости с буфером, имитирующей состояние натощак (FaSSIF, pH 6,5), и в кишечной жидкости с буфером, имитирующей состояние после еды (FeSSIF, pH 5,0), приготовленных в собственной лаборатории с использованием порошка BioRelevant Simulated Intestinal Fluid (SIF). Твердые вещества добавляли к FaSSIF или FeSSIF, находящимся в пробирках Eppendorf 1,5 мл, обрабатывали ультразвуком в течение 1 минуты, впоследствии перемешивали в течение 2,5 часа в термосмесителе Eppendorf ThermoMixer C. Для определения концентрации в растворе суспензии центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 14 800 об/мин, а супернатанты разбавляли до объема 1 мл смесью 1:1 об./об. ацетонитрил:вода. Все разбавленные супернатанты анализировали с помощью UPLC с использованием Waters Acquity UPLC с УФ-детектором PDA. Результаты приведены в табл. 3.

Таблица 3

Пример	FaSSIF (pH 6,5) (мкг/мл)	FeSSIF (pH 5,0) (мкг/мл)
1	> 1580	> 2170
2	> 1881	> 1908
4	4	210
7	12	42
8	77	450
9	12	52

Пример 23. Стабильность плазмы человека и собак.

Анализ стабильности плазмы проводили у человека и собаки. Анализ в двух повторах выполняли с использованием жидкостного манипулятора Тесап или кассетных пробирок в термостате. Как правило, использовали концентрацию субстрата 2 мкм. Плазму в эдетате натрия поставляла компания BioIVT в виде цельной плазмы с K2 EDA в качестве антикоагулянта. Реакционные композиции готовили путем объединения 6 мкл соединения (соединение (100 мкМ маточного раствора, 1:1 ACN:H₂O) с 294 мкл плазмы в инкубационной лунке планшета. Образцы оценивали в моменты времени 3 минуты, 30 минут, 1 час, 2 часа, 3 часа и 4 часа. В каждый момент времени в планшет с 225 мкл гасящего раствора (100% ACN с 200 нМ пропранолола в качестве внутреннего стандарта) добавляли 25 мкл. После встряхивания планшеты центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 30 минут. 150 мкл супернатанта переносили в новый планшет и добавляли 150 мкл воды. Новые планшеты перемешивали встряхиванием.

Образцы анализировали с использованием пробоотборника Leap HTC Autosampler и системы ВЭЖХ Dionex UltiMate 3000, связанной с работой масс-спектрометра Thermo Q-Exactive в режиме положительного ионного электрораспыления. Использовали колонку ВЭЖХ Thermo Scientific Hypersil GOLD (размер частиц 1,9 мкм, 50 × 2,1 мм) и перекачивали подвижную фазу со скоростью 0,5 мл/мин. Элюирование аналитов осуществляли посредством ряда линейных градиентов ацетонитрила в воде, содержащей

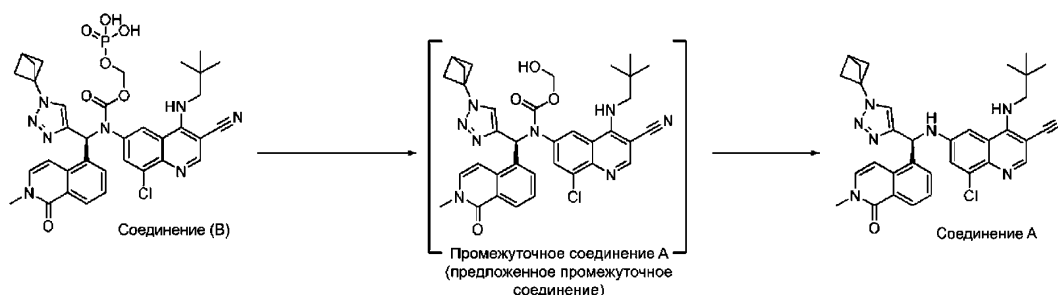
0,1% (об./об.) муравьиной кислоты. Количественное определение проводили с помощью соотношения площади пика аналита/внутреннего стандарта (PAR). Результаты представлены в приведенной ниже табл. 4.

Таблица 4

Пример	Человек	Собака
	Плазма T _{1/2} (мин)	Плазма T _{1/2} (мин)
1	369	278
2	14	3
8	237	
9	1584	

Пример 24. Эксперименты по фармакокинетике у собак IN VIVO.

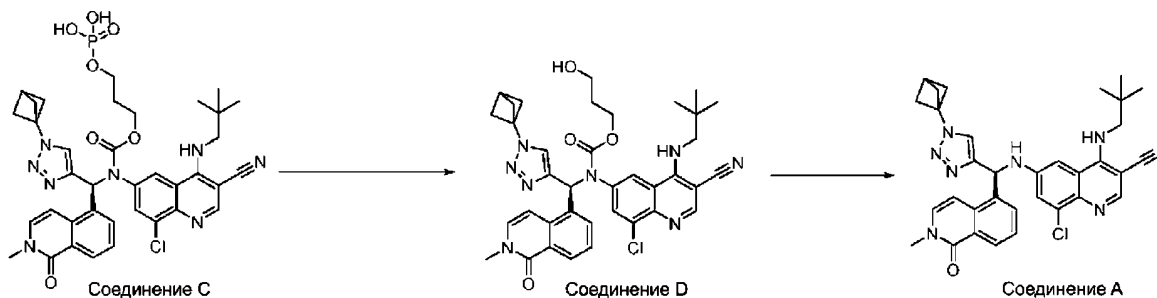
Эксперименты in vivo по фармакокинетике соединения В и С у собак оценивали следующим образом.



Соединение В вводили в виде порошка в капсуле собакам породы бигль (N=3) с использованием следующего состава: 57,5% масс. аморфного соединения В (9,7 мг-экв./кг), 4,7% кросповидона; 18,7% моногидрата лактозы; 0,4% стеарата магния; 18,7% микрокристаллической целлюлозы. Соединение А вводили отдельно в виде порошка в капсуле собакам породы бигль (N=3) с использованием следующего состава: 20% аморфного соединения А, 0,75% стеарата магния, 3% гидроксипропилцеллюлозы, 5% токоферилполиэтиленгликольсукцината, 20% гидроксипропилметилцеллюлозы и 51,25% микрокристаллической целлюлозы. Образцы оценивали на присутствие соединения В, предложенного промежуточного соединения А и соединения А. На фиг. 1 показаны концентрации в плазме соединения А (нМ) в течение 72 часов после введения либо соединения В, либо соединения А с использованием ранее описанного состава порошка в капсуле. Как показано в табл. 5, значение AUC_{0-72ч}, измеренное для соединения А в плазме, было выше после введения соединения В, чем значение, измеренное после введения эквивалентной дозы соединения А.

Таблица 5

Доза	Соединение	AUC _{0-72 ч} (нМ•ч)
Соединение В (9,7 мг-экв./кг)	Соединение В	BLQ
	Промежуточное соединение А	BLQ
	Соединение А	149 000
Соединение А (9,7 мг/кг)	Соединение А	65 100



Соединение В вводили в виде раствора 3 мг/мл собакам породы бигль (N=3) с использованием следующего состава: 3 мг/кг соединения С, 5% этанола, 55% полиэтиленгликоля 300 и 40% (5% декстрозы в воде). Образцы оценивали на присутствие соединения С, промежуточного соединения D и соединения А. На фиг. 2 показаны концентрации в плазме соединения А и соединения D (нМ) в течение 72 часов после

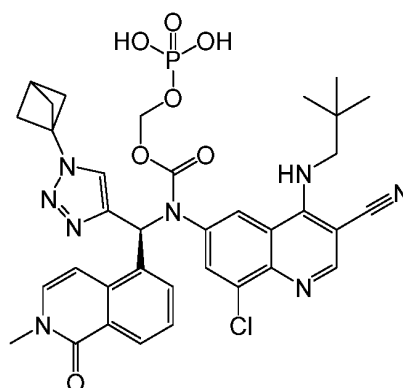
введения с соединением С с использованием ранее описанного состава раствора. Как видно на фиг. 2 и показано в табл. 6, соединение С, превращается *in vivo* как в соединение D, так и в соединение А, в измеримых количествах.

Таблица 6

Доза	Вид	AUC _{0-72ч} (нМ•ч)
Соединение С (3 мг-экв./кг)	Соединение С	BLQ
	Соединение D	2984
	Соединение А	27 360

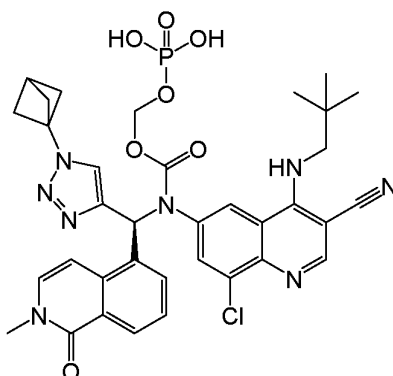
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы

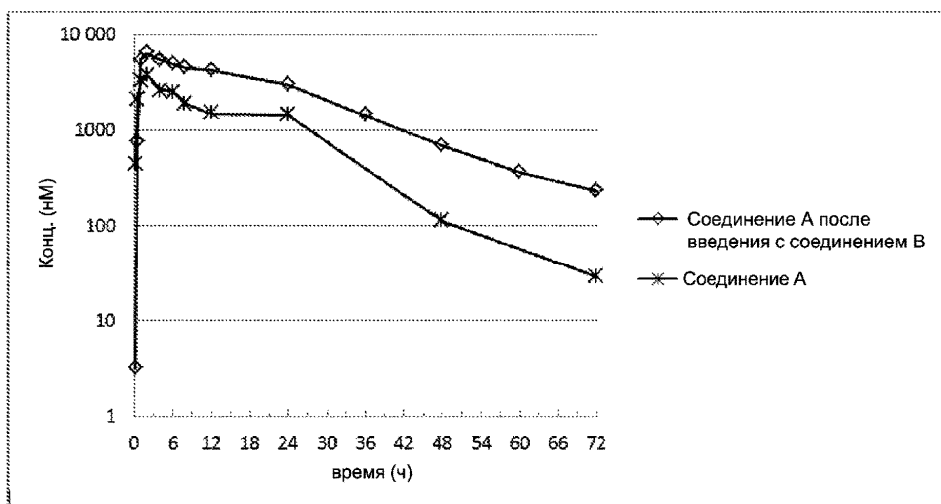


или его фармацевтически приемлемая соль.

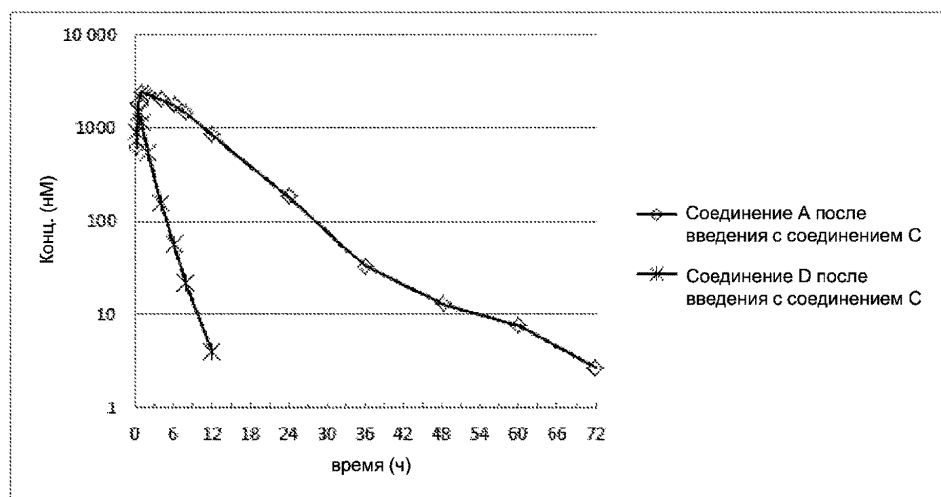
2. Соединение по п.1, в котором соединении представляет собой



3. Фармацевтическая композиция для ингибирования рака щитовидной железы типа Осака, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 или соединение по п.2 и фармацевтически приемлемый носитель.



Фиг. 1



Фиг. 2

