

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393273 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.26(22) Дата подачи заявки
2022.05.27(51) Int. Cl. C07D 403/06 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ ХИНОЛИНАМИНОВОГО РЯДА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИКЕ

(31) 202110606803.1; 202110976020.2

(32) 2021.05.27; 2021.08.24

(33) CN

(86) PCT/CN2022/095441

(87) WO 2022/247920 2022.12.01

(71) Заявитель:

ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД.; ШАНХАЙ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

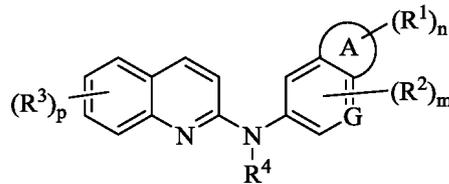
(72) Изобретатель:

Ян Фанлун, Цзя Миньцян, Тан
Хуаньюй, Цюе Юнлэй, Хэ Фэн, Тао
Вэйкан (CN)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению хинолинаминового ряда, способу его получения и его применению в фармацевтике. В частности, настоящее изобретение относится к соединению хинолинаминового ряда, представленному общей формулой (I), способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей данное соединение, и к его применению в качестве терапевтического агента, особенно его применению в качестве регулятора микроРНК (миРНК), и их применению для получения лекарственного средства для лечения заболеваний или состояний, которые улучшаются посредством регулирования уровней миРНК.



A1

202393273

202393273

A1

СОЕДИНЕНИЕ ХИНОЛИНАМИНОВОГО РЯДА, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИКЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение касается области фармацевтики и относится к соединению хинолинаминового ряда, способу его получения и его применению в фармацевтике. В частности, настоящее изобретение относится к соединению хинолинаминового ряда общей формулы (I), способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше соединение, и к его
10 применению в качестве терапевтического агента, особенно его применению в качестве регулятора миРНК, и их применению для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, которое улучшается посредством регуляции уровня миРНК.

15 ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

МикроРНК (миРНК) являются представителями класса некодирующих одноцепочечных молекул РНК длиной около 22 нуклеотидов, которые кодируются эндогенными генами и вовлечены в регуляцию посттранскрипционной экспрессии генов у животных и растений. Каждая миРНК может иметь несколько генов-мишеней, и также возможно, когда в регуляции одного и того же гена участвуют
20 несколько миРНК. Эту сложную сеть можно использовать для точного регулирования и контроля генов-мишеней. miR-124 широко экспрессируется в тканях по всему организму и, в частности, в высокой степени экспрессируется в тканях головного мозга. Исследованиями показано, что сверхэкспрессия miR-124 может стимулировать переход активированных макрофагов/клеток микроглии в состояние покоя, ингибируя тем самым аутоиммунное заболевание энцефаломиелит (Ponomarev ED *et al.*, *Nat. Med.*, 2011, 17: 67-70). Помимо этого, miR-124 может способствовать превращению макрофагов в макрофаги M2 типа с оказанием тем самым противовоспалительного действия (Veremeuko T, *et al.*, *Plos. One*, 2013, 8: e81774). Кроме того, miR-124 также влияет на дифференцировку Т-клеток, и обработанные miR-124 Т-клетки характеризуются более низкими
30 уровнями как интерферона-гамма (IFN- γ), так и альфа-фактора некроза опухоли (TNF α). При сверхэкспрессии miR-124 противовоспалительное действие осуществляется посредством снижения уровня экспрессии белка STAT3 (передатчика сигнала и активатора транскрипции 3), что приводит к ослаблению экспрессии воспалительного цитокина IL-17 (интерлейкина-17) и ингибированию
35

дифференцировки Т-хелперных клеток 17 типа (Th17) (Wei J *et al.*, *Cancer Res.*, 2013, 73: 3913-3926). Статистические исследования показали, что уровень miR-124 при язвенном колите у детей намного ниже, чем у здоровых индивидов, и это позволяет предположить, что повышение уровня miR-124 может приводить к ингибированию воспалительных реакций кишечника (Koukos G, *et al.*, *Gastroenterology*, 2013, 145: 842-852). Кроме того, команда Накамачи обнаружила, что уровень экспрессии miR-124 в синовиальных клетках от пациентов с ревматоидным артритом был значительно снижен по сравнению с пациентами с остеоартритом (Nakamachi, Y, *et al.*, *Arthritis Rheum*, 2009; 60:1 294-1304). На основании вышеупомянутых исследований можно предположить, что разработка нового низкомолекулярного лекарственного средства с целью повышения уровня miR-124 может быть использована для эффективного лечения родственных воспалительных заболеваний.

Воспаление представляет собой защитную реакцию иммунной системы на местную инфекцию или повреждение ткани, а тяжелая воспалительная реакция может привести к нарушению функционирования организма. Воспалительная реакция обычно проявляется как боль, лихорадка, покраснение, отек и утрата функции. Воспалительные заболевания охватывают целый ряд состояний, включая аутоиммунные воспалительные заболевания, воспалительные заболевания центральной нервной системы (ЦНС), воспалительные заболевания суставов, воспалительные заболевания пищеварительного тракта, воспалительные заболевания кожи и тому подобные. Воспалительное заболевание кишечника (IBD) и ревматоидный артрит (РА) являются двумя самыми распространенными воспалительными заболеваниями, которым уделяется много внимания.

Воспалительное заболевание кишечника представляет собой идиопатическое воспалительное заболевание кишечника с клиническими проявлениями в виде диареи, боли в животе и возможно даже кровавого стула. В настоящее время этиология и патогенез IBD еще не полностью ясны, и известно, что воспалительная реакция, вызванная аномальной реакцией иммунной системы слизистой оболочки кишечника, играет важную роль в патогенезе IBD, и что данному заболеванию могут способствовать многочисленные факторы, например, факторы, обусловленные окружающей средой, наследственностью, инфекциями и состоянием иммунной системы. Обычно к IBD относят язвенный колит (UC) и болезнь Крона (CD), при этом язвенный колит представляет собой длительное воспаление слизистых и подслизистых слоев толстой кишки, которое сначала обычно затрагивает прямую кишку и постепенно распространяется на всю толстую

кишку, тогда как при болезни Крона может вовлекаться весь пищеварительный тракт, и представляет собой периодически возникающее глубокое воспаление, при этом чаще всего поражаются участки, представляющие собой терминальный отдел подвздошной кишки, толстую кишку и перианальную область. Обычно IBD

5 проявляется чрезмерной инвазией иммунных клеток в слизистую оболочку кишечника, дисбалансом субпопуляций Т-клеток, включая Th17, Т-хелперные клетки 1 типа (Th1) и регуляторные Т-клетки (Treg), а также чрезмерной активацией макрофагов и дендритных клеток. Лекарственные средства, в настоящее время имеющиеся на рынке или проходящие клинические испытания, включают

10 ингибиторы янус-киназы (JAK) и антитела к TNF α для ослабления воспалительных реакций, антитела к IL-12 и IL-23 для ингибирования дифференцировки Th1 и Th17 и антитела к интегрину $\alpha 4\beta 7$ для блокирования инфильтрации воспалительных клеток.

Ревматоидный артрит представляет собой системное воспалительное

15 заболевание, поражающее выстилающую сустав ткань (называемую синовиальной оболочкой), характеризующееся полиартикулярным, симметричным и агрессивным воспалением мелких суставов кистей и стоп и часто сопровождающееся поражением органов, располагающихся вне этих суставов, что может приводить к деформации суставов и утрате их функции. Воспалительные цитокины (такие как

20 фактор некроза опухоли TNF α и интерлейкины IL-1 и IL-6) играют важную роль в патогенезе ревматоидного артрита (RA). Обычно для лечения используются низкомолекулярные модифицирующие заболевание противоревматические лекарственные средства (DMARD) или биологические лекарственные средства, такие как ингибиторы TNF α . Однако, после нескольких лет применения пациенты,

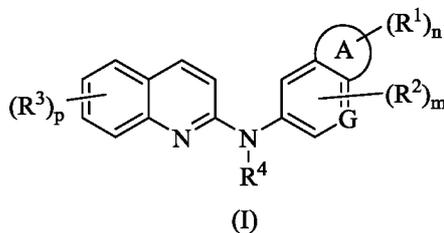
25 которые восприимчивы к лечению этими лекарственными средствами, часто становятся нереспондерами. Таким образом, существует потребность в разработке способа лечения с новым механизмом действия, который был бы одновременно терапевтически эффективным и безопасным в случае долгосрочного применения.

Родственные опубликованные патентные заявки включают

30 WO2010143169A2, WO2015001518A1, WO2016009065A2, WO2017158201A1, WO2020127843A1 и так далее.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель настоящего изобретения заключается в разработке соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



5 где:

кольцо A представляет собой циклоалкил или гетероциклил;

G представляет собой атом N или CR^{2a};

каждый из R¹ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, алкила, алкокси, оксо, гидроксиалкила, циклоалкилокси, гетероциклилокси, алкенила, алкинила, гидрокси, циано, нитро, -NR⁵R⁶, -NHC(O)R⁷, -C(O)R⁸, -C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰, циклоалкила, гетероциклила, арилокси, гетероарилокси, арила и гетероарила, при этом алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидрокси, нитро, amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый из R² является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксиалкила, циано и amino;

каждый из R³ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксиалкила, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или два соседних радикала R³ вместе с атомом углерода на бензольном кольце, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, при этом циклоалкил или гетероциклил независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксиалкила и циано;

R^4 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, циклоалкила и гетероциклила, при этом алкил, циклоалкил и гетероциклил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксидной, карбоксильной, алкильной, алкоксильной, галогеналкильной, галогеналкоксильной, нитро-, аминной и циано-

R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, гидроксидной, аминной, циклоалкила и гетероциклила;

R^7 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, циклоалкила и гетероциклила;

R^8 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, гидроксидной, циклоалкила и гетероциклила;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, гидроксидной, аминной, циклоалкила и гетероциклила;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, гидроксидной, карбоксильной, алкильной, галогеналкильной, алкоксильной, галогеналкоксильной, гидроксиалкильной, циано- и аминной;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

m равно 0, 1 или 2;

p равно 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой циклоалкил или гетероциклил;

В представляет собой атом N или CR^{2a} ;

каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкоксидной, оксо-, гидроксиалкильной, циклоалкилоксидной, гетероциклилоксидной, алкенильной, алкинильной, гидроксидной, циано-, нитро-, $-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)R^8$, $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$, циклоалкила, гетероциклила, арилоксидной, гетероарилоксидной, арила и гетероарила, при этом алкил, алкоксидной, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкоксидной, галогеналкильной, галогеналкоксидной, гидроксидной, нитро-, аминной, циано-, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый из R^2 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, гидроксид, карбоксил, алкил, галогеналкил, алкоксид, галогеналкоксид, гидроксидалкил, циано и амина;

каждый из R^3 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксил, алкил, галогеналкил, алкоксид, галогеналкоксид, гидроксидалкил, циано, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил;

или два соседних радикала R^3 вместе с атомом углерода на бензольном кольце, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл, при этом циклоалкил или гетероцикл независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксил, алкил, галогеналкил, алкоксид, галогеналкоксид, гидроксидалкил и циано;

R^4 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкил, циклоалкил и гетероцикл, при этом алкил, циклоалкил и гетероцикл каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксил, алкил, алкоксид, галогеналкил, галогеналкоксид, нитро, амина и циано;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкил, галогеналкил, гидроксидалкил, гидроксид, амина, циклоалкил и гетероцикл;

R^7 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкил, галогеналкил, гидроксидалкил, циклоалкил и гетероцикл;

R^8 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкил, галогеналкил, гидроксидалкил, гидроксид, циклоалкил и гетероцикл;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкил, галогеналкил, гидроксидалкил, гидроксид, амина, циклоалкил и гетероцикл;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, гидроксид, карбоксил, алкил, галогеналкил, алкоксид, галогеналкоксид, гидроксидалкил, циано и амина;

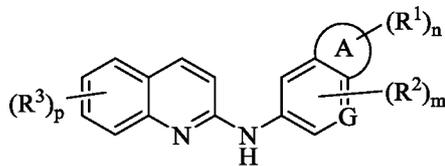
n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

m равно 0, 1 или 2;

p равно 1, 2, 3 или 4; и

q равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (IC) или его фармацевтически приемлемую соль:



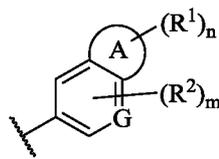
(IC)

5 где

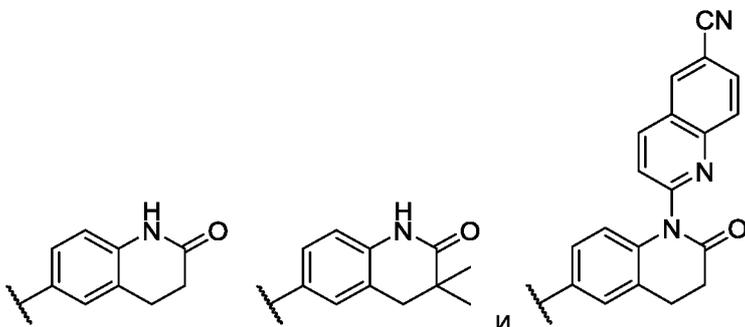
кольцо A, G, радикалы от R¹ до R³, n, m и p являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или общей формулы (IC) либо его

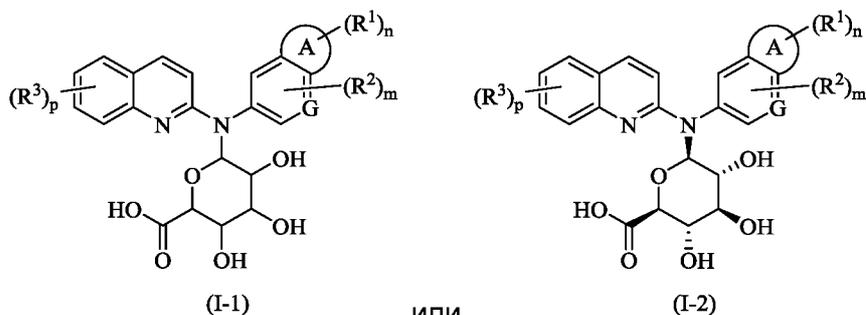
10 фармацевтически приемлемая соль, где



не представляет собой



15 фармацевтически приемлемую соль:



(I-1)

или

(I-2)

где

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4) или общей формулы (I-4C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил; 5 предпочтительно, кольцо В представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил либо 5- или 6-членный гетероциклил; более предпочтительно, кольцо В представляет собой циклопентил.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C) 10 или общей формулы (IC) либо его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил; предпочтительно, кольцо А представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил либо 5- или 6-членный гетероциклил.

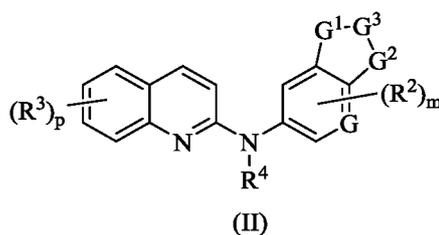
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C) 15 или общей формулы (IC) либо его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, $-C(O)R^8$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и оксо, предпочтительно, выбраны из группы, состоящей из атома 20 водорода, атома дейтерия, галогена, $-C(O)R^8$ и C_{1-6} алкила; R^8 является таким, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C) 25 или общей формулы (IC) либо его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, фтора, ацетила, метила и оксо.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C) 30 или общей формулы (IC) либо его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, $-C(O)R^8$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и оксо; R^8 35 является таким, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C) или общей формулы (IC) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R⁸ выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆алкила и C₁₋₆галогеналкила; предпочтительно, R⁸ представляет собой C₁₋₆алкил; более предпочтительно, R⁸ представляет собой метил.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:



где

G¹, G² и G³ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, атома S, NR^{1a} и CR^{1b}R^{1c};

R^{1a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, -C(O)R⁸, -C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, нитро, амина, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{1b} и R^{1c} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, алкила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, алкенила, алкинила, гидроксид, циано, нитро, -NR⁵R⁶, -NHC(O)R⁷, -C(O)R⁸, -C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰, циклоалкила, гетероциклила, арилокси, гетероарилокси, арила и гетероарила, или R^{1b} и R^{1c} совместно образуют группу оксо, при этом алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, нитро, амина, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

G, радикалы от R² до R¹⁰, m, p и q являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где

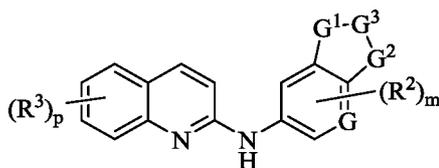
5 G¹, G² и G³ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, атома S, NR^{1a} и CR^{1b}R^{1c};

R^{1a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, -C(O)R⁸, -C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и
10 возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, нитро, амино, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{1b} и R^{1c} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран
15 из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, алкенила, алкинила, гидроксид, циано, нитро, -NR⁵R⁶, -NHC(O)R⁷, -C(O)R⁸, -C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰, циклоалкила, гетероциклила, арилокси, гетероарилокси, арила и гетероарила, или R^{1b} и R^{1c} совместно образуют
20 группу оксо, при этом алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, нитро, амино, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

G, радикалы от R² до R¹⁰, m, p и q являются такими, как определено в общей
25 формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или общей формулы (II) либо его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль:



(III)

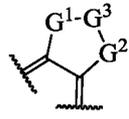
30

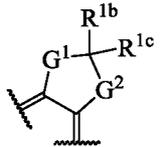
где

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (IID-1) или общей формулы (IID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где G^1 и G^2 оба представляют собой атомы O; G^3 представляет собой $CR^{1b}R^{1c}$; R^{1b} и R^{1c} являются такими, как определено в общей формуле (II).

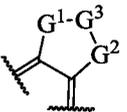
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (IID-1) или общей формулы (IID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где G^1 , G^2 и G^3 каждый независимо представляет собой $CR^{1b}R^{1c}$; R^{1b} и R^{1c} являются такими, как определено в общей формуле (II).

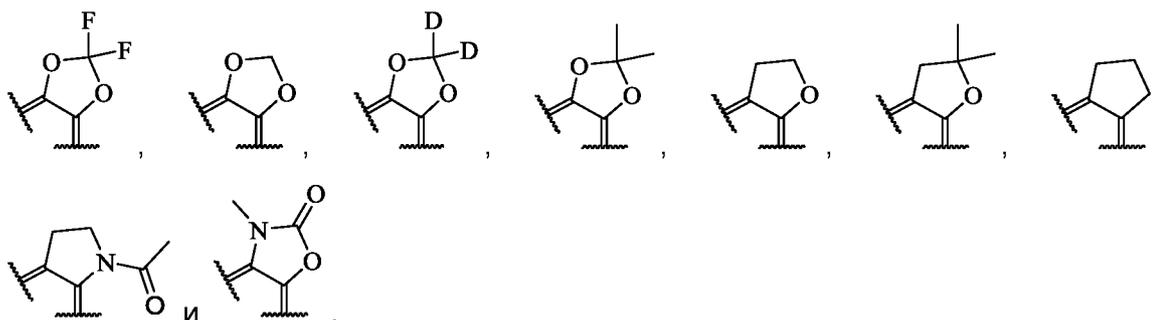
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (IID-1) или

общей формулы (IID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где 

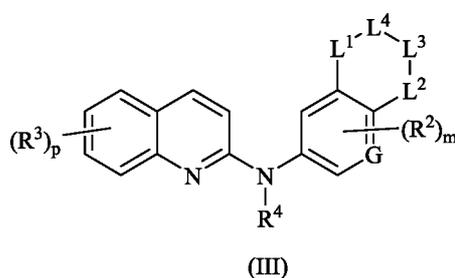
представляет собой ; G^1 и G^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, NR^{1a} и $CR^{1b}R^{1c}$; R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} являются такими, как определено в общей формуле (II); предпочтительно,



формуле (II); более предпочтительно,  выбран из группы, состоящей из



В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой
 5 соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль:



где

L^1 , L^2 , L^3 и L^4 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, атома S, NR^{1d} и $CR^{1e}R^{1f}$;

10 R^{1d} выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, $-C(O)R^8$, $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси,
 15 галогеналкила, галогеналкокси, гидрокси, нитро, amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{1e} и R^{1f} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, алкила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, алкенила, алкинила, гидрокси, циано,
 20 нитро, $-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)R^8$, $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$, циклоалкила, гетероциклила, арилокси, гетероарилокси, арила и гетероарила, или R^{1e} и R^{1f} совместно образуют группу оксо, при этом алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из
 25 группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидрокси, нитро, amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

G, радикалы от R^2 до R^{10} , m, p и q являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где

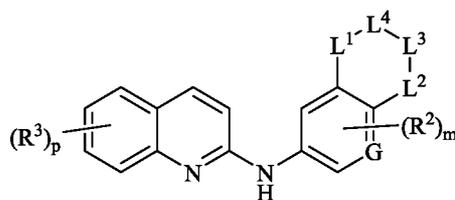
5 L^1 , L^2 , L^3 и L^4 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, атома S, NR^{1d} и $CR^{1e}R^{1f}$;

R^{1d} выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, $-C(O)R^8$, $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и
10 возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, нитро, amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{1e} и R^{1f} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран
15 из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, алкенила, алкинила, гидроксид, циано, нитро, $-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)R^8$, $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$, циклоалкила, гетероциклила, арилокси, гетероарилокси, арила и гетероарила, или R^{1e} и R^{1f} совместно образуют группу оксо, при этом алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил
20 каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, нитро, amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

G, радикалы от R^2 до R^{10} , m, p и q являются такими, как определено в общей
25 формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или общей формулы (III) либо его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (IIIС) или его фармацевтически приемлемую соль:



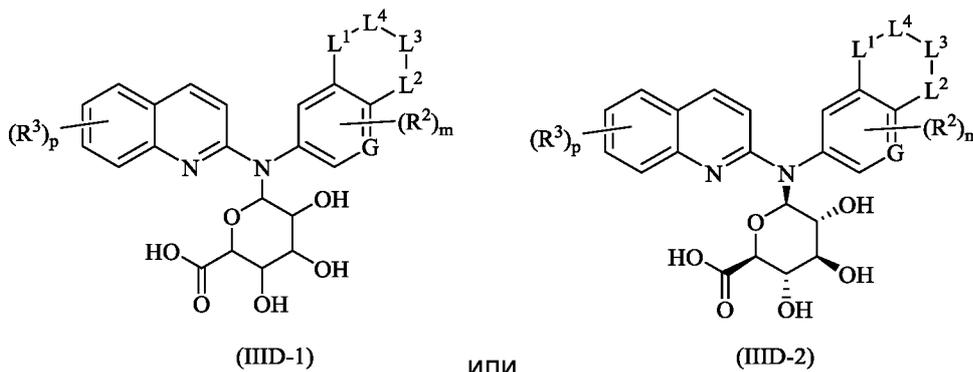
(IIIС)

30

где

G, L¹, L², L³, L⁴, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (III).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или общей формулы (III) либо его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически приемлемую соль:



где

G, L¹, L², L³, L⁴, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (III).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где L¹ и L² являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, атома S, NR^{1d} и CR^{1e}R^{1f}; L³ и L⁴ каждый независимо представляет собой CR^{1e}R^{1f}; R^{1d}, R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где L¹ представляет собой атом O или NR^{1d}; L², L³ и L⁴ каждый независимо представляет собой CR^{1e}R^{1f}; R^{1d}, R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где L² представляет собой атом O или NR^{1d}; L¹, L³ и L⁴ каждый независимо представляет собой CR^{1e}R^{1f}; R^{1d}, R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III).

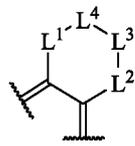
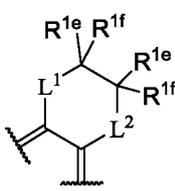
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где L^3 представляет собой атом O или NR^{1d} ; L^1 , L^2 и L^4 каждый независимо представляет собой $CR^{1e}R^{1f}$; R^{1d} , R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III).

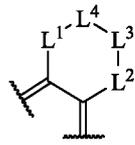
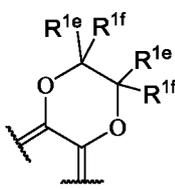
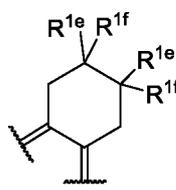
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где L^4 представляет собой атом O или NR^{1d} ; L^1 , L^2 и L^3 каждый независимо представляет собой $CR^{1e}R^{1f}$; R^{1d} , R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III).

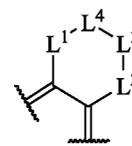
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 и L^2 оба представляют собой атомы O; L^3 и L^4 каждый независимо представляет собой $CR^{1e}R^{1f}$; R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 , L^2 , L^3 и L^4 каждый независимо представляет собой $CR^{1e}R^{1f}$; R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III).

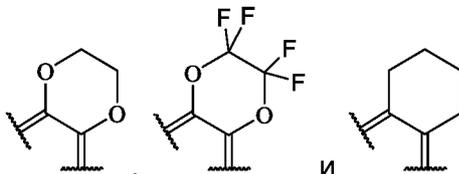
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически приемлемая соль, где


 представляет собой
 
 ; L^1 и L^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом O или $CR^{1e}R^{1f}$; и R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III); предпочтительно,


 представляет собой
 
 или
 
 , и R^{1e} и R^{1f} являются



такими, как определено в общей формуле (III); более предпочтительно,



выбран из группы, состоящей из

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-4), общей формулы (IC), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4C), общей формулы (IIC), общей формулы (IIIC), общей формулы (II), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2) и общей формулы (III) или их фармацевтически приемлемые соли, где каждый из R^2 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; предпочтительно, R^2 представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (IC), общей формулы (IIC), общей формулы (IIIC), общей формулы (II), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2) или общей формулы (III) либо его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^3 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил; предпочтительно, R^3 представляет собой галоген; более предпочтительно, R^3 представляет собой Cl.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I-3), общей формулы (I-4), общей формулы (I-3C) или общей формулы (I-4C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{3a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой галоген или C_{1-6} алкил; предпочтительно, R^{3a} представляет собой галоген; более предпочтительно, R^{3a} представляет собой Cl.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (IC), общей формулы (IIC), общей формулы (IIIC), общей формулы (II), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2) или общей формулы (III) либо его фармацевтически приемлемая

соль, где каждый из R^3 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и циано.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (IC), общей формулы (IIC), общей формулы (IIIC), общей формулы (II),
5 общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2) или общей формулы (III) либо его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^3 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, 3-8-членного циклоалкила,
10 3-8-членного гетероциклила и циано; предпочтительно, каждый из R^3 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из Cl, Br, метила, метокси, циано, циклопропила, тетрагидропиранила и дигидропиранила; более предпочтительно, каждый из R^3 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из Cl, метила, метокси, циано,
15 циклопропила и тетрагидропиранила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I-3), общей формулы (I-4), общей формулы (I-3C) или общей формулы (I-4C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{3a} является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей
20 из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и циано.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (IC), общей формулы (IIC), общей формулы (IIIC), общей формулы (II),
25 общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2) или общей формулы (III) либо его фармацевтически приемлемая соль, где r равно 2, 3 или 4, и два соседних радикала R^3 вместе с атомом углерода на бензольном кольце, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероциклил, при этом циклоалкил или гетероциклил независимо и возможно
30 замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксидалкила и циано; предпочтительно, r равно 3.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-4), общей формулы (IC), общей формулы (I-3C),
35 общей формулы (I-4C), общей формулы (IIC), общей формулы (IIIC), общей

формулы (II), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2) или общей формулы (III) либо его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 0.

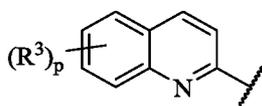
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (IC), общей формулы (IIC), общей формулы (IIIC), общей формулы (II), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2) или общей формулы (III) либо его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (IC), общей формулы (IIC), общей формулы (IIIC), общей формулы (II), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2) или общей формулы (III) либо его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 3.

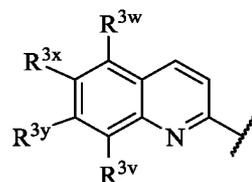
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4C) или общей формулы (I-4) либо его фармацевтически приемлемая соль, где r равно 1 или 0.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически

25 приемлемая соль, где



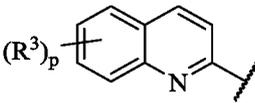
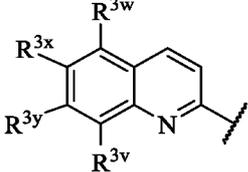
представляет собой

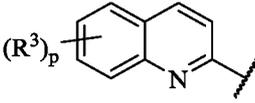
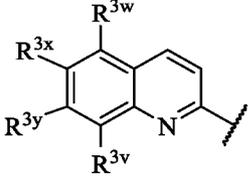


где R^{3v} , R^{3w} , R^{3x} и R^{3y} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, гидроксид, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксипалкила, циано, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила, или два соседних радикала из R^{3v} , R^{3w} , R^{3x} и R^{3y} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл, при этом циклоалкил или гетероцикл независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или

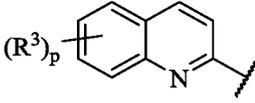
30

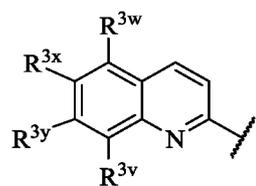
разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксильного алкила и циано, при условии, что R^{3v} , R^{3w} , R^{3x} и R^{3y} не все являются атомами водорода;

- предпочтительно,  представляет собой , где R^{3v} представляет собой галоген, R^{3w} , R^{3x} и R^{3y} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси, циано, 3-8-членного циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, или R^{3w} и R^{3x} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный циклоалкил; более

- предпочтительно,  представляет собой , где R^{3v} представляет собой галоген, и R^{3w} , R^{3x} и R^{3y} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкокси, циано, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила.

- В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически

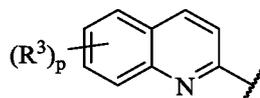
- приемлемая соль, при этом когда  представляет собой



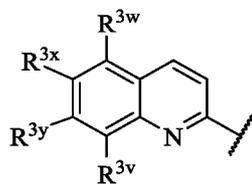
, тогда R^{3v} представляет собой Cl.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (IID-1),

общей формулы (IID-2), общей формулы (III), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIID-1) или общей формулы (IIID-2) либо его фармацевтически



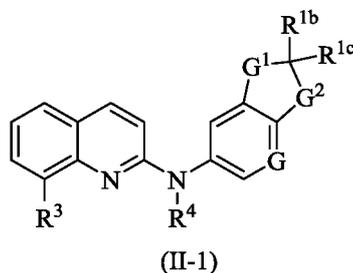
приемлемая соль, при этом когда _____ представляет собой



, тогда R^{3w} , R^{3x} и R^{3y} являются одинаковыми или разными, и

5 каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, Cl, Br, метила, метокси, циано, циклопропила, тетрагидропиранила и дигидропиранила; более предпочтительно, R^{3w} , R^{3x} и R^{3y} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, Cl, метила, метокси, циано, циклопропила и тетрагидропиранила.

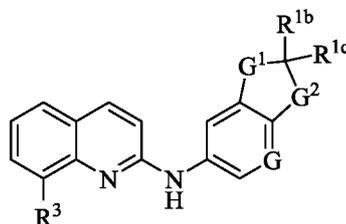
10 В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или общей формулы (II) либо его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемую соль:



15 где

G, R^3 , R^4 , G^1 , G^2 , R^{1b} и R^{1c} являются такими, как определено в общей формуле (II).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (II-1C) или его фармацевтически приемлемую соль:



(II-1C)

5

где

G, G¹, G², R³, R^{1b} и R^{1c} являются такими, как определено в общей формуле (II-1).

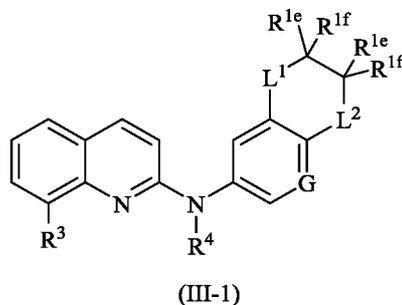
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II-1) или (II-1C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где G¹ и G² являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, NR^{1a} и CR^{1b}R^{1c}; R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} являются такими, как определено в общей формуле (II).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II-1) или (II-1C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где G¹ представляет собой атом O или NR^{1a}, и G² представляет собой CR^{1b}R^{1c}; или G² представляет собой атом O или NR^{1a}, и G¹ представляет собой CR^{1b}R^{1c}; R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} являются такими, как определено в общей формуле (II).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II-1) или (II-1C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где G¹ и G² оба представляют собой атомы O.

20

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или общей формулы (III) либо его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (III-1) или его фармацевтически приемлемую соль:

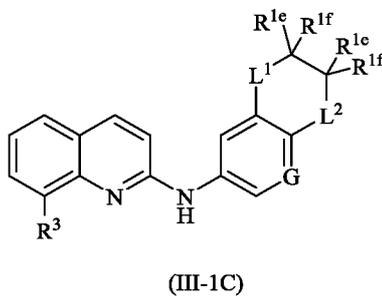


5

где

G, R³, R⁴, L¹, L², R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I), общей формулы (III) или общей формулы (III-1) либо его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (III-1C) или его фармацевтически приемлемую соль:



где

15 G, L¹, L², R³, R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III-1).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где L¹ и L² являются одинаковыми или
20 разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, NR^{1d} и CR^{1e}R^{1f}; R^{1d}, R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где L¹ представляет собой атом O или NR^{1d}, а
25 L² представляет собой CR^{1e}R^{1f}, или L² представляет собой атом O или NR^{1d}, а L¹

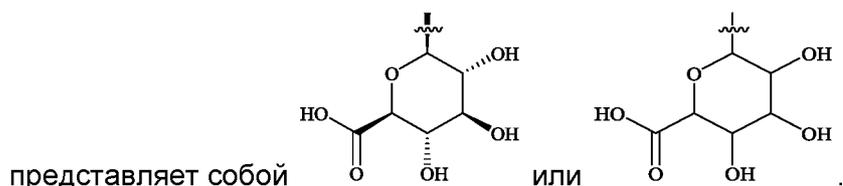
представляет собой $CR^{1e}R^{1f}$; R^{1d} , R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в общей формуле (III).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 и L^2 оба представляют собой атомы O.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и циано.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил; предпочтительно, R^3 представляет собой галоген, более предпочтительно Cl.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-3), общей формулы (I-4), общей формулы (II), общей формулы (II-1), общей формулы (III) или общей формулы (III-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой атом водорода или 3-8-членный гетероцикл, при этом 3-8-членный гетероцикл замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксильной и карбоксильной; предпочтительно, R^4



В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-3), общей формулы (I-4), общей формулы (II), общей формулы (II-1), общей формулы (III) или общей формулы (III-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^{1a} или R^{1d} выбран из группы, состоящей

из атома водорода, C₁₋₆алкила и -C(O)R⁸, при этом R⁸ представляет собой C₁₋₆алкил; предпочтительно, R^{1a} и R^{1d} являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой метил или ацетил.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
 5 соединение общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1),
 общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей
 формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы
 (IIIC), общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1C) либо его
 фармацевтически приемлемая соль, где R^{1b} и R^{1c} или R^{1e} и R^{1f} являются
 10 одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из
 атома водорода, атома дейтерия, галогена и C₁₋₆алкила; предпочтительно, R^{1b} и R^{1c}
 или R^{1e} и R^{1f} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из
 группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, фтора и метила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
 15 соединение общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1),
 общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей
 формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы
 (IIIC), общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1C) либо его
 фармацевтически приемлемая соль, где R^{1b} и R^{1c} или R^{1e} и R^{1f} являются
 20 одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из
 атома водорода, галогена и C₁₋₆алкила; предпочтительно, R^{1e} представляет собой
 атом водорода или галоген; R^{1f} представляет собой атом водорода или галоген.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
 соединение общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей
 25 формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4),
 общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы
 (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей
 формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы
 (IIIC), общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1C) либо его
 30 фармацевтически приемлемая соль, где G представляет собой CR^{2a}; R^{2a} является
 таким, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
 соединение общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей
 формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4),
 35 общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы
 (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей

формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1) или общей формулы (III-1C) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; предпочтительно, R^{2a} представляет собой атом

5 водорода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил; G представляет собой атом N или CR^{2a} ; R^{2a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, $-C(O)R^8$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и оксо; R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; n равно 0 (т.е. R^1 представляет собой атом водорода), 1, 2, 3 или 4; каждый из R^2 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; m равно 0 (т.е. R^2 представляет собой атом водорода), 1 или 2; каждый из R^3 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и циано; p равно 1, 2 или 3; R^4 представляет собой атом водорода или 3-8-членный гетероциклил, при этом 3-8-членный гетероциклил замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси и карбоксила.

10

15

20

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил либо 5- или 6-членный гетероциклил; G представляет собой CR^{2a} ; R^{2a} представляет собой атом водорода; каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, $-C(O)R^8$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси; R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; n равно 0 (т.е. R^1 представляет собой атом водорода), 1, 2, 3 или 4; каждый R^2 представляет собой атом водорода; каждый из R^3 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и циано; p равно 1, 2 или 3; R^4 представляет собой атом водорода или 3-8-членный гетероциклил, при этом 3-8-членный гетероциклил замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси и карбоксила.

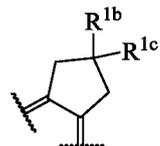
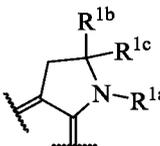
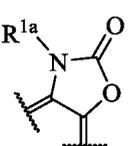
25

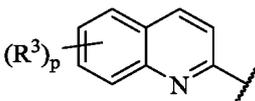
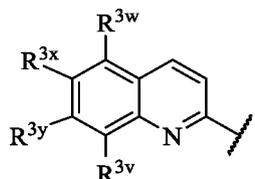
30

35

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, при

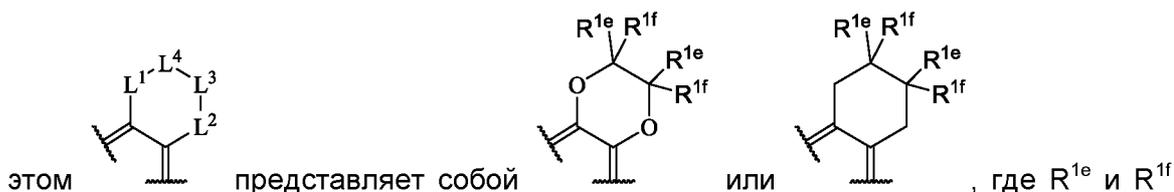


- ,  и , где R^{1a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆алкила и -C(O)R⁸, и R⁸ представляет собой C₁₋₆алкил; R^{1b} и R^{1c} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена и C₁₋₆алкила; G представляет собой атом N или CR^{2a}; R^{2a} представляет собой атом водорода; m
- 5

равно 0;  представляет собой , где R^{3v}

- 10 представляет собой галоген, R^{3w}, R^{3x} и R^{3y} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, циано, 3-8-членного циклоалкила и 3-8-членного гетероциклила, или R^{3w} и R^{3x} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный циклоалкил; R⁴
- 15 представляет собой атом водорода или 3-8-членный гетероциклил, при этом 3-8-членный гетероциклил замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси и карбоксила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, при



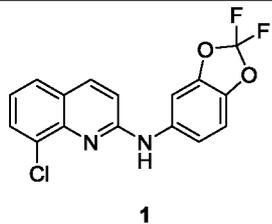
являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена и C₁₋₆алкила; G представляет собой атом N или CR^{2a}; R^{2a} представляет собой атом водорода; m

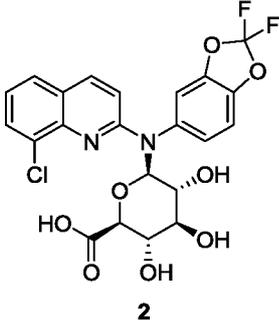
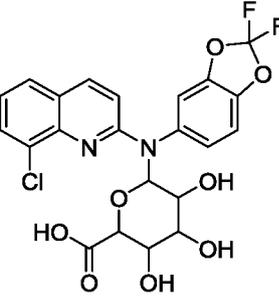
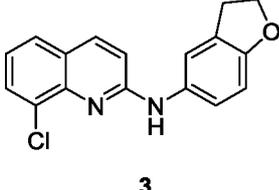
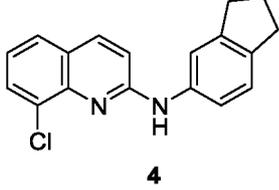
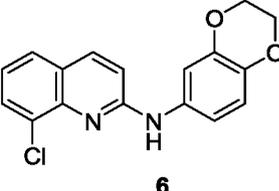
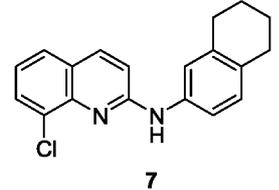


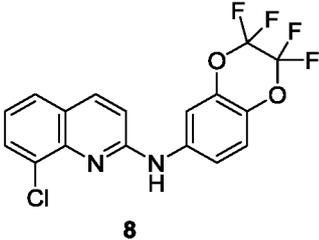
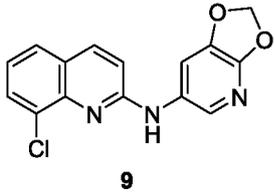
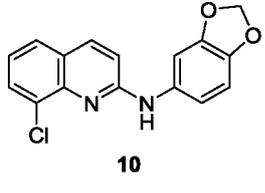
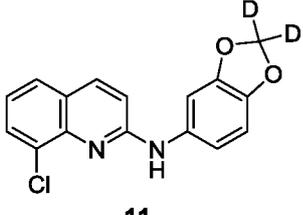
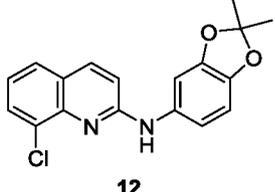
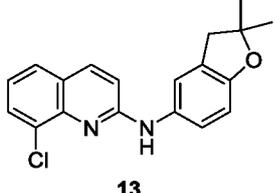
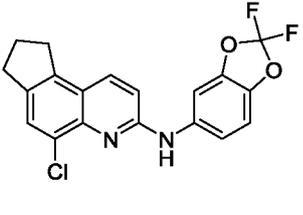
представляет собой галоген, R^{3w}, R^{3x} и R^{3y} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкокси, циано, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила; R⁴ представляет собой атом водорода или 3-8-членный гетероциклил, при этом 3-8-членный гетероциклил замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси и карбоксила.

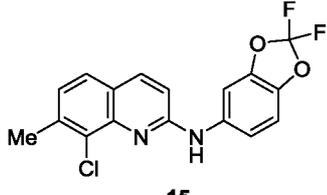
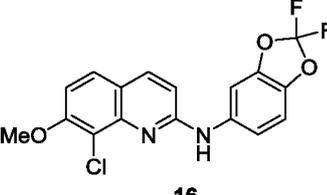
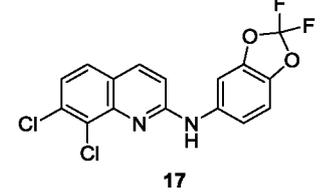
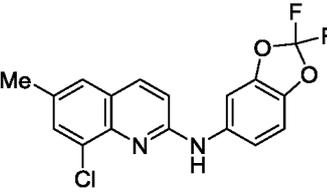
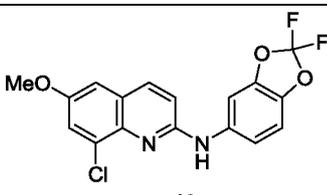
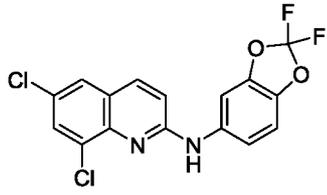
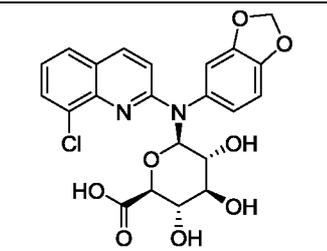
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I-3) или общей формулы (I-4) либо его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил; кольцо А представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил либо 5- или 6-членный гетероциклил; G представляет собой CR^{2a}; R^{2a} представляет собой атом водорода; каждый из R¹ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, -C(O)R⁸, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкокси; R⁸ представляет собой C₁₋₆алкил; n равно 0 (т.е. R¹ представляет собой атом водорода), 1, 2, 3 или 4; R² представляет собой атом водорода; каждый из R^{3a} является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и циано; r равно 0, 1 или 2; R⁴ представляет собой атом водорода или 3-8-членный гетероциклил, при этом 3-8-членный гетероциклил замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси и карбоксила.

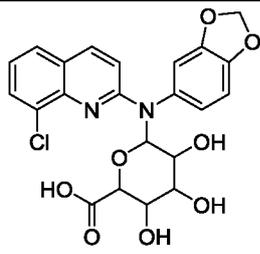
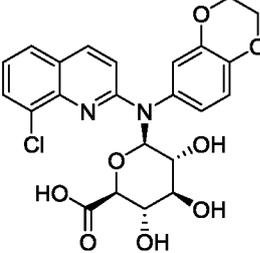
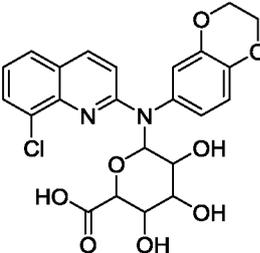
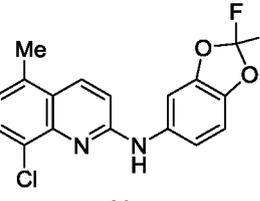
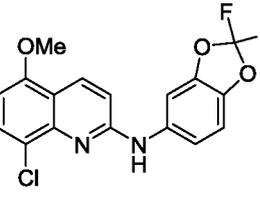
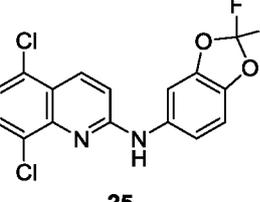
Таблица А. Типичные соединения по настоящему изобретению включают приведенные далее соединения, но этим не ограничиваются.

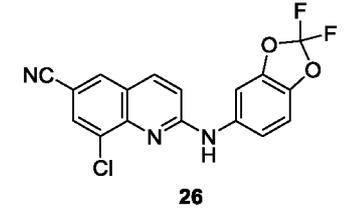
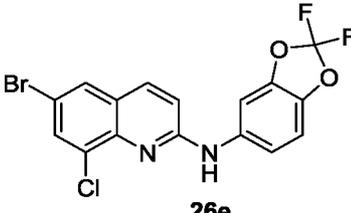
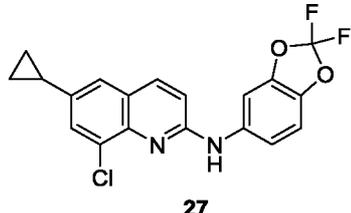
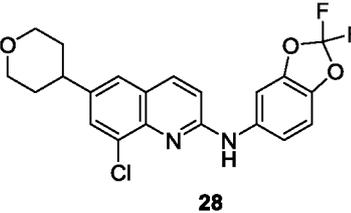
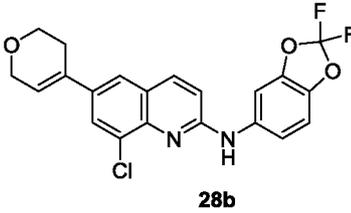
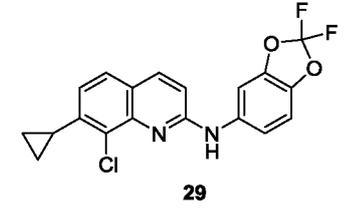
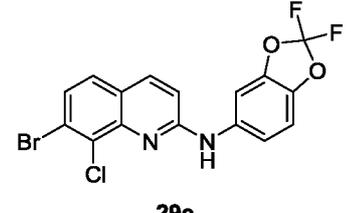
№ соединения	Структура соединения	Название
1		8-хлор-N-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин 1

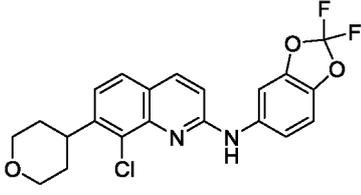
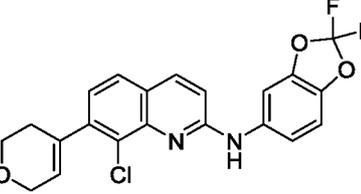
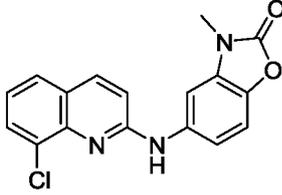
2	 <p style="text-align: center;">2</p>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-((8-хлорхинолин-2-ил)(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-карбоновая кислота 2
		6-((8-хлорхинолин-2-ил)(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-карбоновая кислота
3	 <p style="text-align: center;">3</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,3-дигидробензофуран-5-ил)хинолин-2-амин 3
4	 <p style="text-align: center;">4</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,3-дигидро-1 <i>H</i> -инден-5-ил)хинолин-2-амин 4
5	 <p style="text-align: center;">5</p>	1-(5-((8-хлорхинолин-2-ил)амино)индолин-1-ил)этан-1-он 5
6	 <p style="text-align: center;">6</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,3-дигидробензо[<i>b</i>][1,4]диоксин-6-ил)хинолин-2-амин 6
7	 <p style="text-align: center;">7</p>	8-хлор- <i>N</i> -(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)хинолин-2-амин 7

8	 <p style="text-align: center;">8</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[<i>b</i>][1,4]диоксин-6-ил)хинолин-2-амин 8
9	 <p style="text-align: center;">9</p>	<i>N</i> -(8-хлорхинолин-2-ил)-[1,3]диоксоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-амин 9
10	 <p style="text-align: center;">10</p>	<i>N</i> -(бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-8-хлорхинолин-2-амин 10
11	 <p style="text-align: center;">11</p>	<i>N</i> -(бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил-2,2- <i>d</i> ₂)-8-хлорхинолин-2-амин 11
12	 <p style="text-align: center;">12</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-диметилбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин 12
13	 <p style="text-align: center;">13</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)хинолин-2-амин 13
14	 <p style="text-align: center;">14</p>	5-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-8,9-дигидро-7 <i>H</i> -циклопента[<i>f</i>]хинолин-3-амин 14

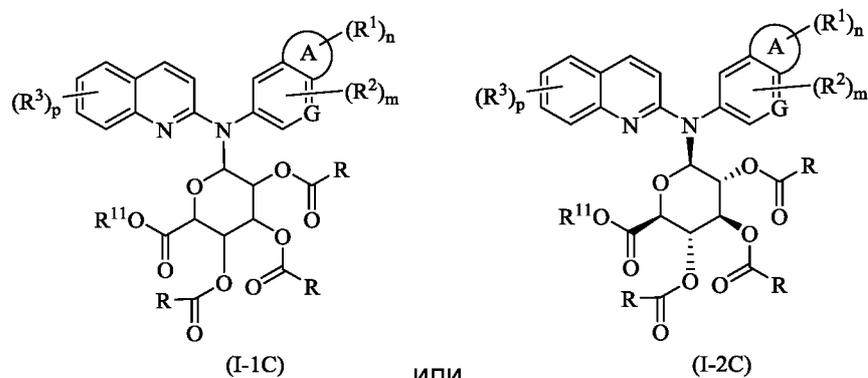
15	 <p style="text-align: center;">15</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-7-метилхинолин-2-амин 15
16	 <p style="text-align: center;">16</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-7-метоксихинолин-2-амин 16
17	 <p style="text-align: center;">17</p>	7,8-дихлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин 17
18	 <p style="text-align: center;">18</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-6-метилхинолин-2-амин 18
19	 <p style="text-align: center;">19</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-6-метоксихинолин-2-амин 19
20	 <p style="text-align: center;">20</p>	6,8-дихлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин 20
21	 <p style="text-align: center;">21</p>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-(бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил(8-хлорхинолин-2-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-карбоновая кислота 21

		6-(бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил(8-хлорхинолин-2-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-карбоновая кислота
22	 <p style="text-align: center;">22</p>	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-((8-хлорхинолин-2-ил)(2,3-дигидробензо[<i>b</i>][1,4]диоксин-6-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-карбоновая кислота 22
		6-((8-хлорхинолин-2-ил)(2,3-дигидробензо[<i>b</i>][1,4]диоксин-6-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-карбоновая кислота
23	 <p style="text-align: center;">23</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-5-метилхинолин-2-амин 23
24	 <p style="text-align: center;">24</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-5-метоксихинолин-2-амин 24
25	 <p style="text-align: center;">25</p>	5,8-дихлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин 25

26	 <p style="text-align: center;">26</p>	8-хлор-2-((2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)амино)хинолин-6-карбонитрил 26
26e	 <p style="text-align: center;">26e</p>	6-бром-8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин 26e
27	 <p style="text-align: center;">27</p>	8-хлор-6-циклопропил- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин 27
28	 <p style="text-align: center;">28</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-6-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)хинолин-2-амин 28
28b	 <p style="text-align: center;">28b</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3,6-дигидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)хинолин-2-амин 28b
29	 <p style="text-align: center;">29</p>	8-хлор-7-циклопропил- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин 29
29e	 <p style="text-align: center;">29e</p>	7-бром-8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин 29e

30	 <p style="text-align: center;">30</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-7-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)хинолин-2-амин 30
30а	 <p style="text-align: center;">30а</p>	8-хлор- <i>N</i> -(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)-7-(3,6-дигидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)хинолин-2-амин 30а
31	 <p style="text-align: center;">31</p>	5-((8-хлорхинолин-2-ил)амино)-3-метилбензо[<i>d</i>]оксазол-2(3 <i>H</i>)-он 31

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (I-1C) или (I-2C) либо его соли:

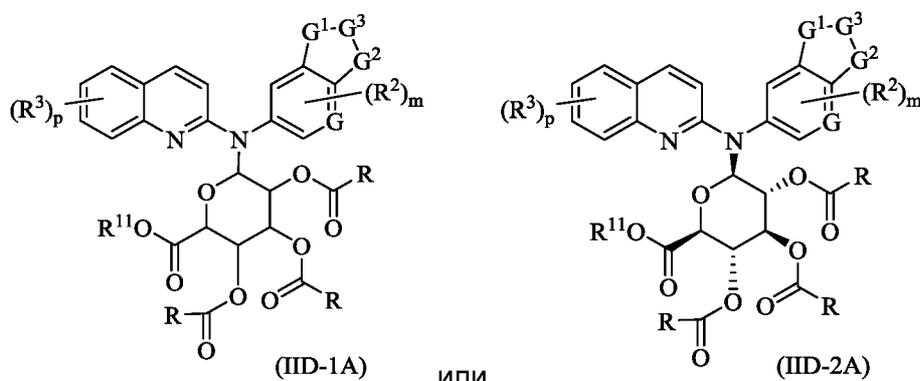


5 где

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆-алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆-алкил;

10 кольцо A, G, радикалы от R¹ до R³, m, n и p являются такими, как определено в общей формуле (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (IID-1A) или (IID-2A) либо его соли:

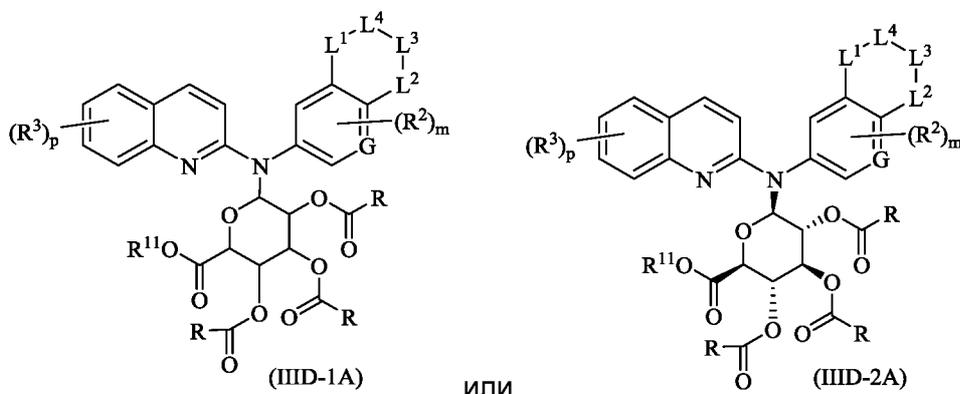


где

- 5 R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

кольцо A, G, G¹, G², G³, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (II).

- 10 Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (IIID-1A) или (IIID-2A) либо его соли:



где

- 15 R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

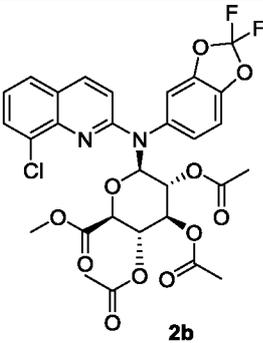
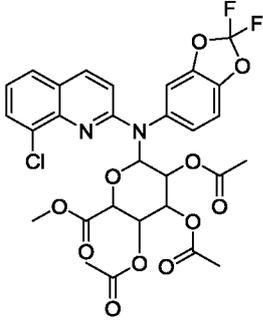
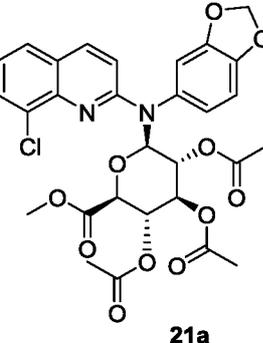
кольцо A, G, L¹, L², L³, L⁴, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (III).

- 20 В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I-1C), (I-2C), (IID-1A), (IID-2A), (IIID-1A) или (IIID-2A)

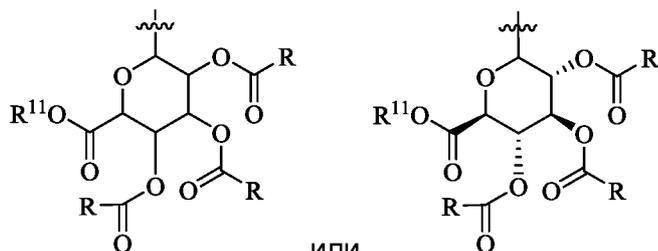
либо его фармацевтически приемлемая соль, где R представляет собой C₁₋₆алкил; предпочтительно, R представляет собой метил.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I-1C), (I-2C), (IID-1A), (IID-2A), (IIID-1A) или (IIID-2A) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил; предпочтительно, R¹¹ представляет собой метил.

Таблица В. Типичные промежуточные соединения по настоящему изобретению включают приведенные далее соединения, но этим не ограничиваются.

№ соединения	Структура соединения	Название
2b		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2-((8-хлорхинолин-2-ил)(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)амино)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3,4,5-триилтриацетат 2b
		2-((8-хлорхинолин-2-ил)(2,2-дифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил)амино)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3,4,5-триилтриацетат
21a		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2-(бензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-5-ил(8-хлорхинолин-2-ил)амино)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3,4,5-триилтриацетат 21a

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;



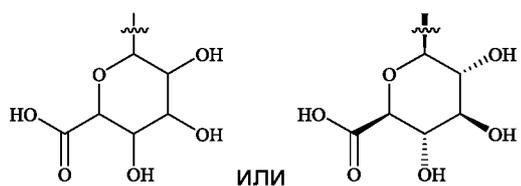
R^{4'} представляет собой

или

;

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно,

5 R представляет собой C₁₋₆-алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆-алкил;



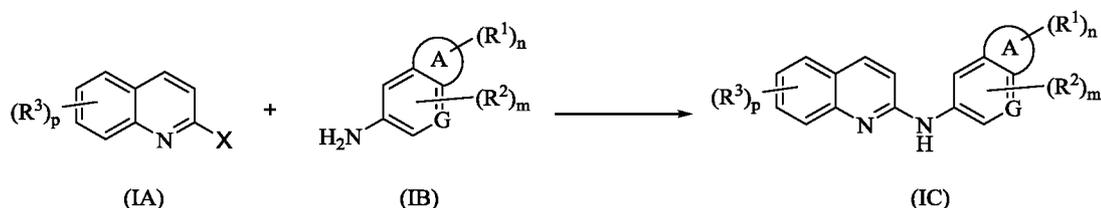
R⁴ представляет собой

или

;

кольцо A, G, радикалы от R¹ до R³, m, n и p являются такими, как определено в общей формуле (I).

10 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IC) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



проведение реакции соединения общей формулы (IA) или его соли с соединением общей формулы (IB) или его солью с получением соединения общей формулы (IC)

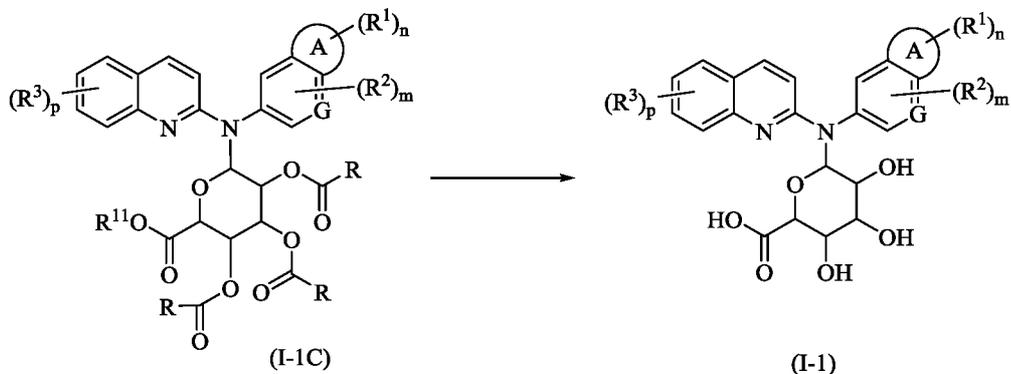
15 или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

кольцо A, G, радикалы от R¹ до R³, m, n и p являются такими, как определено в общей формуле (IC).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



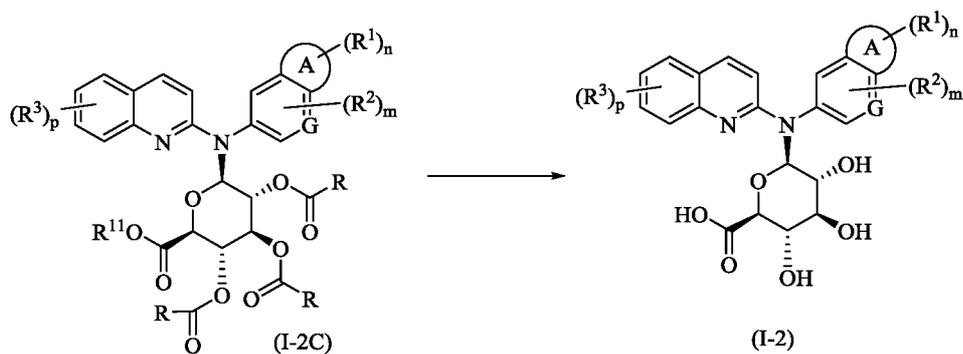
- 5 проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (I-1C) или его соли с получением соединения общей формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

R и R¹¹ являются такими, как определено в общей формуле (I-1C);

- 10 кольцо A, G, радикалы от R¹ до R³, m, n и p являются такими, как определено в общей формуле (I-1).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (I-2) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



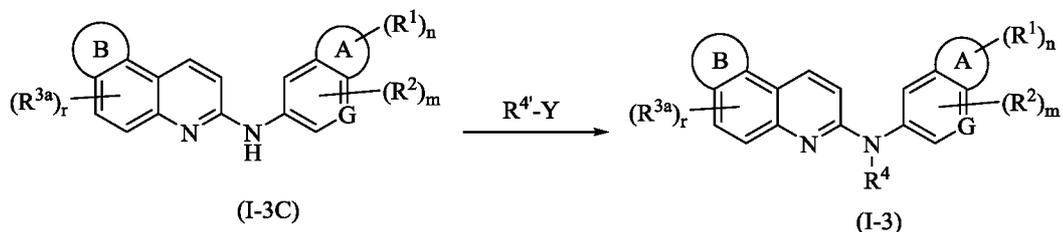
- 15 проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (I-2C) или его соли с получением соединения общей формулы (I-2) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

- 20 R и R¹¹ являются такими, как определено в общей формуле (I-2C);

кольцо A, G, радикалы от R¹ до R³, m, n и p являются такими, как определено в общей формуле (I-2).

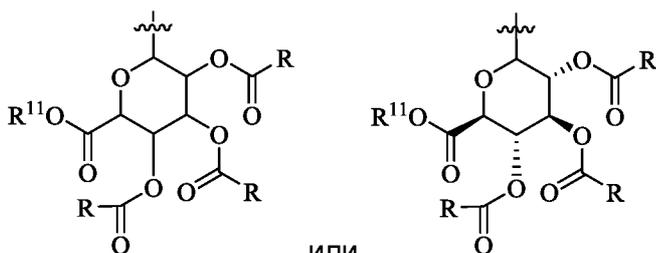
Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (I-3) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



- 5 проведение реакции соединения общей формулы (I-3C) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением R^4-Y и затем удаление защитной группы на R^4 с получением соединения общей формулы (I-3) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

- 10 Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;



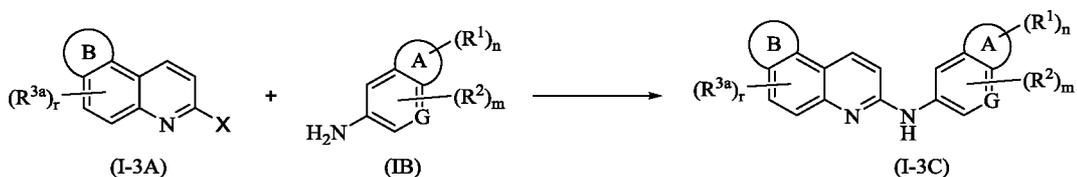
R и R^{11} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C_{1-6} алкил; R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил;

- 15 R^4 представляет собой или ;

кольцо A, кольцо B, G, R^1 , R^2 , R^{3a} , m, n и r являются такими, как определено в общей формуле (I-3).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (I-3C) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:

20

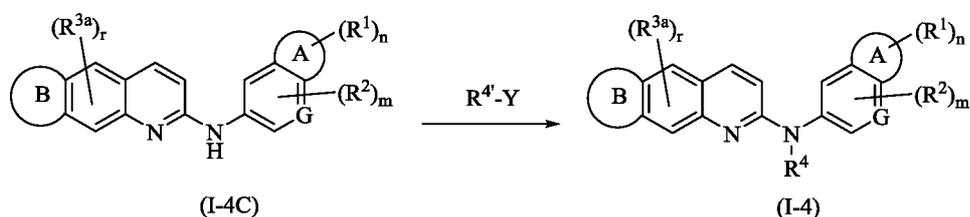


проведение реакции соединения общей формулы (I-3A) или его соли с соединением общей формулы (IB) или его солью с получением соединения общей формулы (I-3C) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

- 5 X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;
кольцо A, кольцо B, G, R¹, R², R^{3a}, m, n и r являются такими, как определено в общей формуле (I-3C).

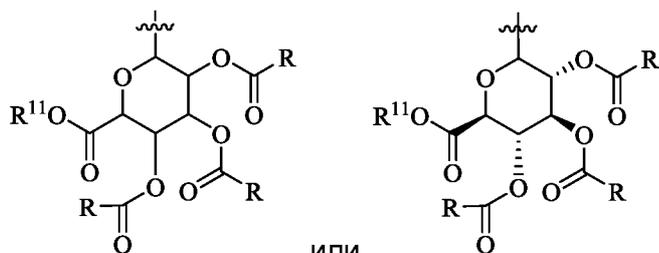
Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (I-4) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



проведение реакции соединения общей формулы (I-4C) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением R⁴-Y и затем удаление защитной группы на R⁴ с получением соединения общей формулы (I-4) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;

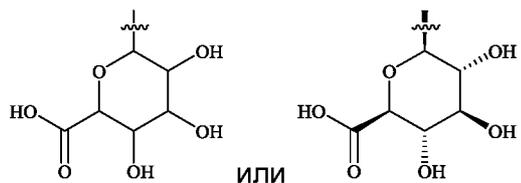


R⁴' представляет собой

или

;

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;



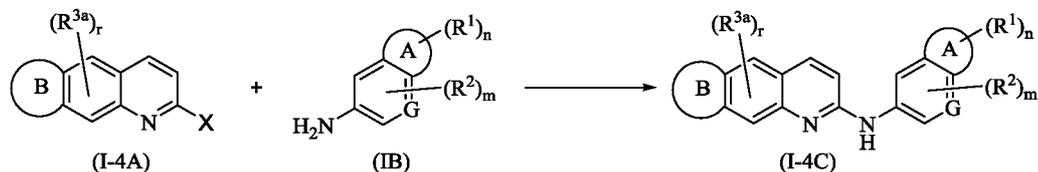
R⁴ представляет собой

или

;

кольцо A, кольцо B, G, R¹, R², R^{3a}, m, n и r являются такими, как определено в общей формуле (I-4).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (I-4C) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



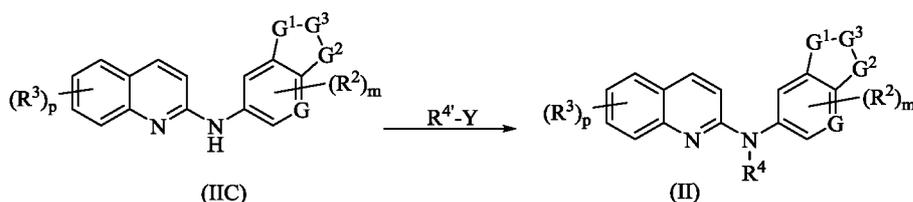
- 5 проведение реакции соединения общей формулы (I-4A) или его соли с соединением общей формулы (IB) или его солью с получением соединения общей формулы (I-4C) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

- 10 кольцо A, кольцо B, G, R^1 , R^2 , R^{3a} , m, n и r являются такими, как определено в общей формуле (I-4C).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



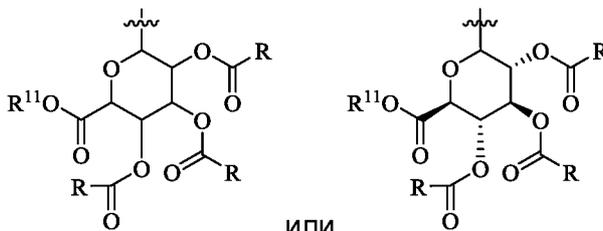
15

проведение реакции соединения общей формулы (IIC) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением R^4 -Y и затем удаление защитной группы на R^4 с получением соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли,

20

при этом

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;



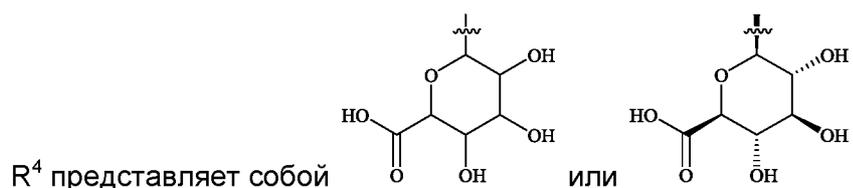
R^4 представляет собой

или

;

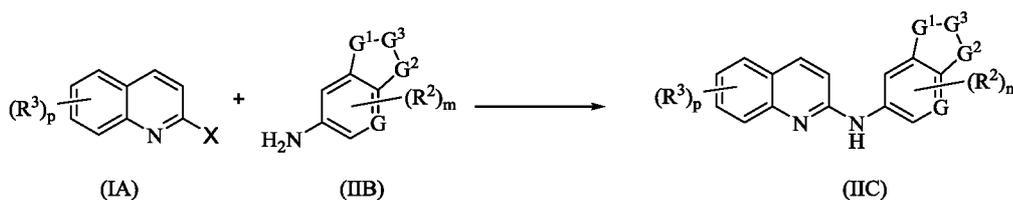
R и R^{11} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно,

- 25 R представляет собой C_{1-6} алкил; R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил;



$G, G^1, G^2, G^3, R^2, R^3, m$ и p являются такими, как определено в общей формуле (II).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IIC) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



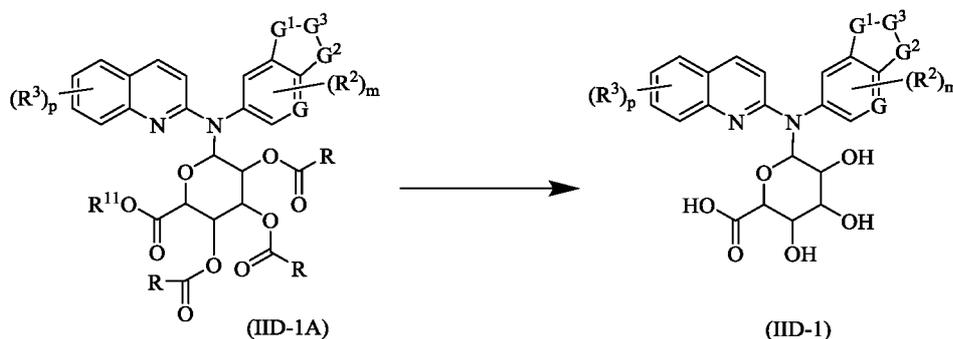
проведение реакции соединения общей формулы (IA) или его соли с соединением общей формулы (IIB) или его солью с получением соединения общей формулы (IIC) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

$G, G^1, G^2, G^3, R^2, R^3, m$ и p являются такими, как определено в общей формуле (IIC).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IID-1) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



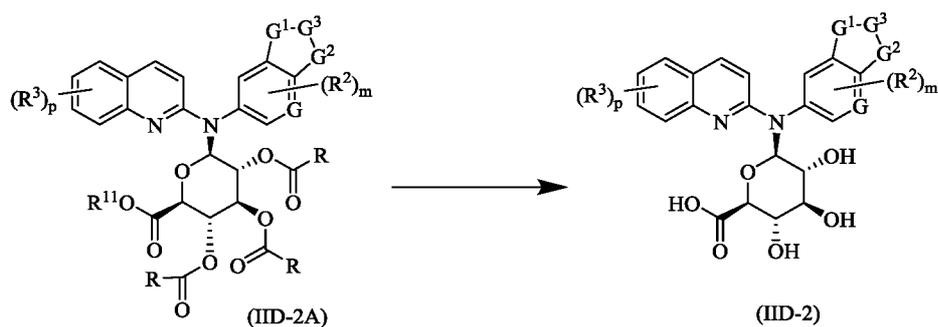
проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (IID-1A) или его соли с получением соединения общей формулы (IID-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

G, G¹, G², G³, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (IID-1).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IID-2) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



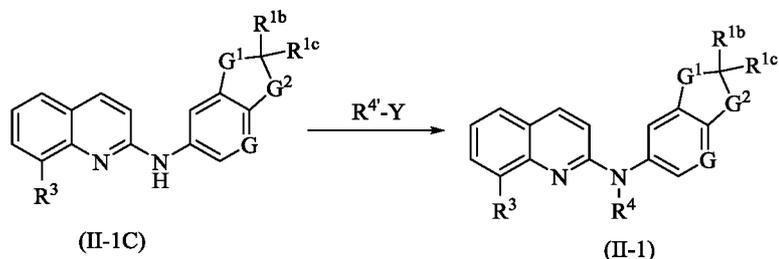
10 проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (IID-2A) или его соли с получением соединения общей формулы (IID-2) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

G, G¹, G², G³, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (IID-2).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:

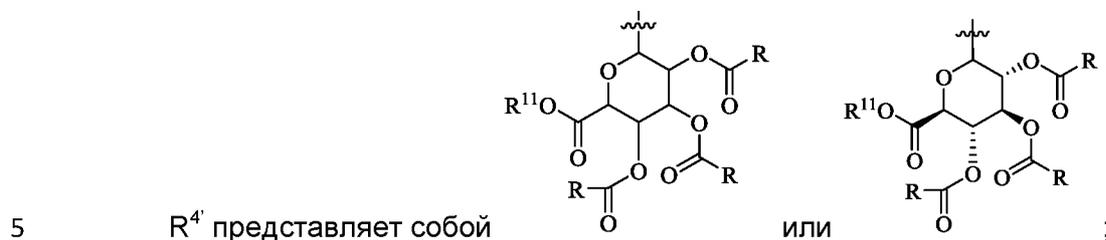


проведение реакции соединения общей формулы (II-1C) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением R⁴-Y и затем удаление защитной группы на R⁴ с

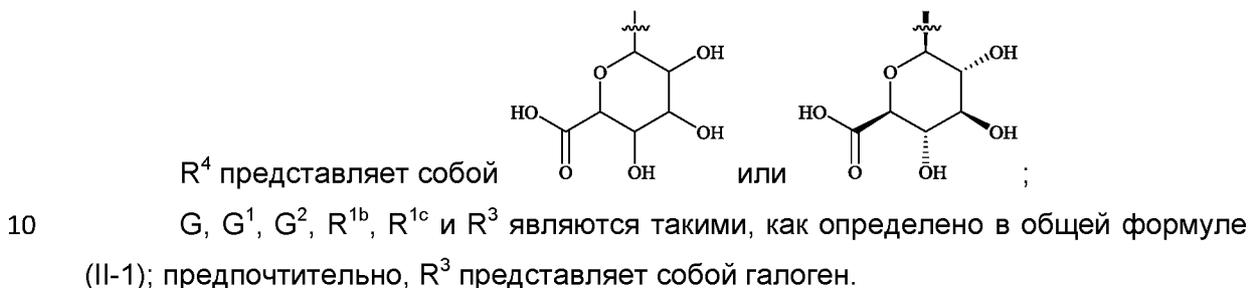
получением соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

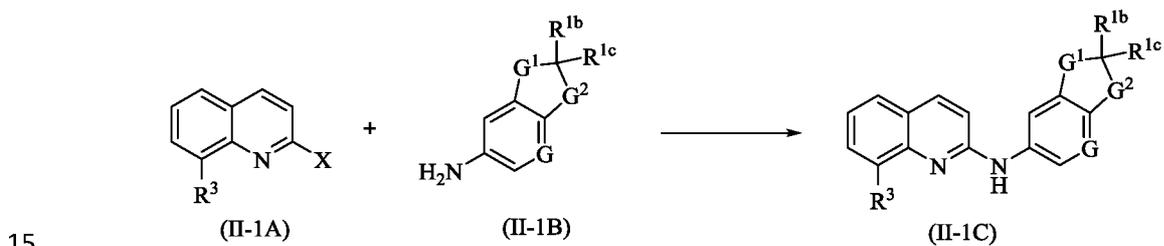
Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;



R и R^{11} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C_{1-6} -алкил; R^{11} представляет собой C_{1-6} -алкил;



Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (II-1C) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



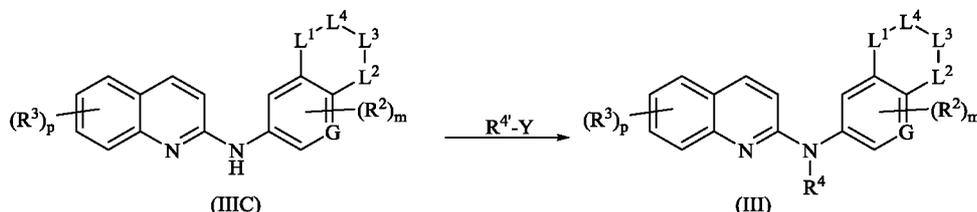
проведение реакции соединения общей формулы (II-1A) или его соли с соединением общей формулы (II-1B) или его солью с получением соединения общей формулы (II-1C) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

20 X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

G, G^1 , G^2 , R^{1b} , R^{1c} и R^3 являются такими, как определено в общей формуле (II-1C); предпочтительно, R^3 представляет собой галоген.

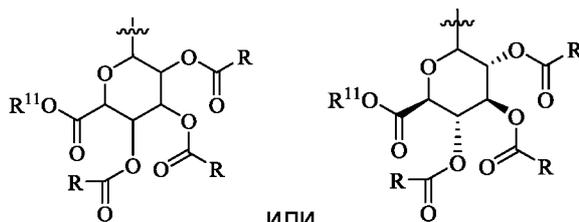
Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



- 5 проведение реакции соединения общей формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением R^4-Y и затем удаление защитной группы на R^4 с получением соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

- 10 Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;

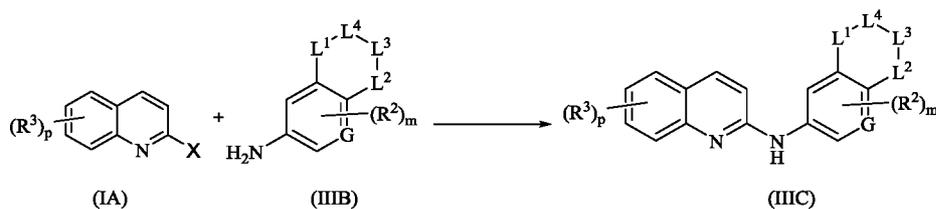


R и R^{11} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C_{1-6} -алкил; R^{11} представляет собой C_{1-6} -алкил;

- 15 R^4 представляет собой или ;

G , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^2 , R^3 , m и p являются такими, как определено в общей формуле (III).

- 20 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



проведение реакции соединения общей формулы (IA) или его соли с соединением общей формулы (IIIB) или его солью с получением соединения общей формулы (IIIC) или его фармацевтически приемлемой соли,

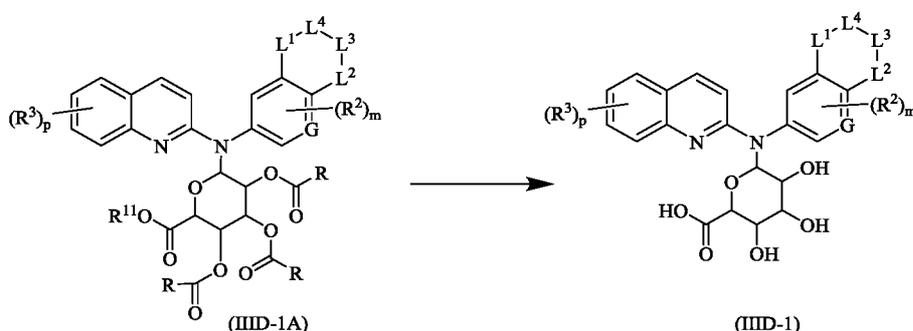
при этом

5 X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

G, L¹, L², L³, L⁴, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (IIIC).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IIID-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

10 который включает:



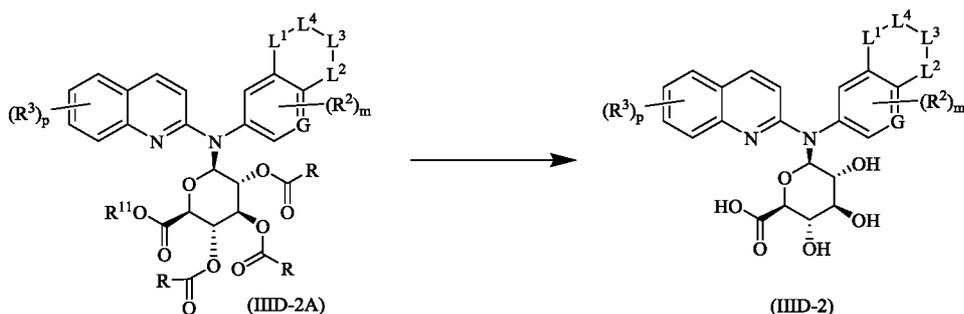
проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (IIID-1A) или его соли с получением соединения общей формулы (IIID-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

15 при этом

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

20 G, L¹, L², L³, L⁴, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (IIID-1).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IIID-2) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



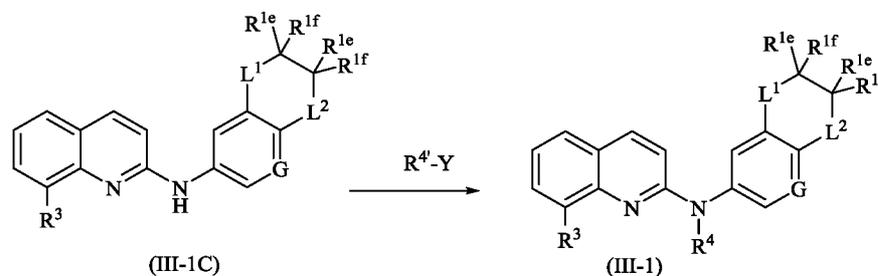
проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (IIID-2A) или его соли с получением соединения общей формулы (IIID-2) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

5 R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆-алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆-алкил;

G, L¹, L², L³, L⁴, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (IIID-2).

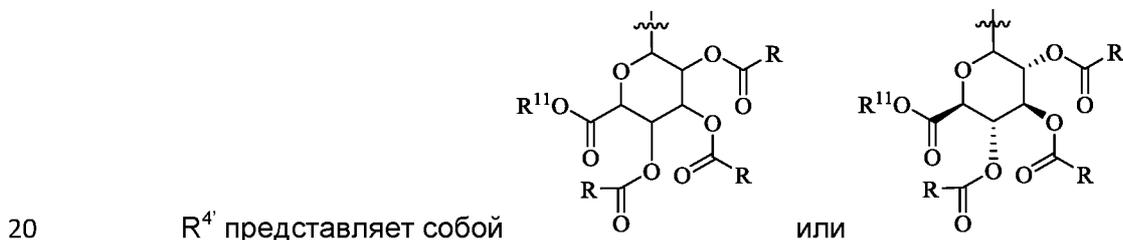
10 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (III-1) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



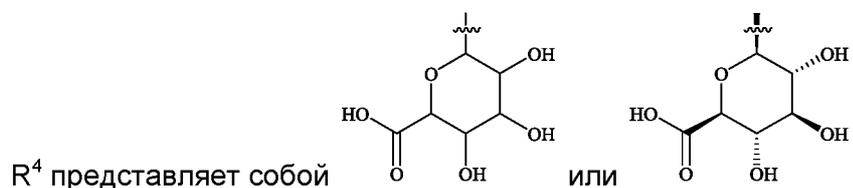
15 проведение реакции соединения общей формулы (III-1C) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением R⁴-Y и затем удаление защитной группы на R⁴ с получением соединения общей формулы (III-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;

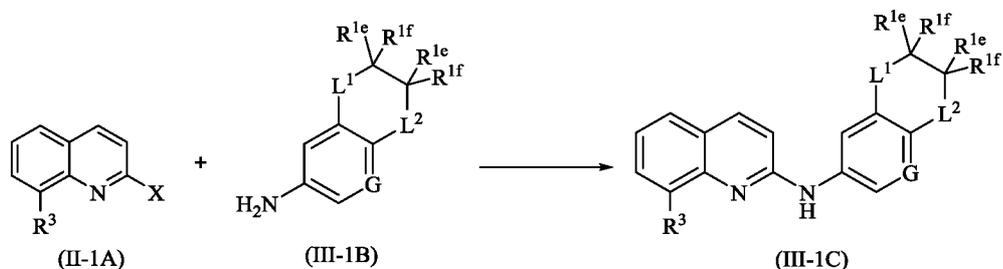


R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆-алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆-алкил;



G, L¹, L², R^{1e}, R^{1f} и R³ являются такими, как определено в общей формуле (III-1); предпочтительно, R³ представляет собой галоген.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (III-1C) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



проведение реакции соединения общей формулы (II-1A) или его соли с соединением общей формулы (III-1B) или его солью с получением соединения общей формулы (III-1C) или его фармацевтически приемлемой соли,

при этом

X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

G, L¹, L², R^{1e}, R^{1f} и R³ являются такими, как определено в общей формуле (III-1C); предпочтительно, R³ представляет собой галоген.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIС), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) по настоящему изобретению и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIС), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и соединения,

показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для получения лекарственного средства для регуляции уровня миРНК, при этом предпочтительно, миРНК представляет собой miR-124.

5 Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, которое
10
15
улучшается посредством регуляции уровня миРНК.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1),
20
общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, при этом заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции, воспаления и рака.
25

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2),
30
общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для получения
35

лекарственного средства для лечения и/или предупреждения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) или связанного со СПИДом состояния, либо вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIIC-1C) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, при этом заболевание или состояние представляет собой воспаление, выбранное из группы, состоящей из аутоиммунного воспалительного заболевания, воспалительного заболевания центральной нервной системы (ЦНС), воспалительного заболевания суставов, воспалительного заболевания пищеварительного тракта, воспалительного заболевания кожи, других воспалительных заболеваний, связанных с эпителиальными клетками, обусловленного раком воспаления, обусловленного болезненной чувствительностью воспаления и обусловленного повреждением воспаления.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIIC-1C) или общей формулы (III-1) и к соединению, показанному в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для применения в качестве лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, причем заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции, воспаления и рака, при этом воспаление выбрано из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, остеоартрита, атеросклероза, анкилозирующего спондилита, псориаза, дерматита, системной

красной волчанки, синдрома Шегрена, бронхита, астмы и обусловленного раком толстой кишки воспаления; предпочтительно, воспаление представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), 5 общая формула (I-3), общая формула (I-3C), общая формула (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), 10 общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, при этом 15 заболевание или состояние представляет собой рак, выбранный из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, макроглобулинемии, болезни тяжелых цепей, саркомы, карциномы, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, плоскоклеточной карциномы, карциномы потовых желез, карциномы сальных желез, папиллярной карциномы, цистаденокарциномы, медуллярной карциномы, бронхогенной карциномы, рака 20 печени, холангиокарциномы, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильмса, рака шейки матки, рака матки, рака яичка, рака легкого, рака мочевого пузыря, нейроглиомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, невриномы слухового нерва, шванномы, нейрофибромы, ретинобластомы, меланомы, рака 25 кожи, рака почки, рака носоглотки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, колоректального рака, рака тонкого кишечника, рака желчного пузыря, опухоли у детей, уротелиального рака, опухоли мочеочника, рака щитовидной железы, остеомы, нейробластомы, опухоли головного мозга и миеломы.

Настоящее изобретение также относится к способу регуляции уровня 30 миРНК, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), 35 общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей

формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, при этом предпочтительно, миРНК представляет собой miR-124.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIIC-1) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, причем заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции, воспаления и рака, при этом воспаление предпочтительно выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного воспалительного заболевания, воспалительного заболевания центральной нервной системы (ЦНС), воспалительного заболевания суставов, воспалительного заболевания пищеварительного тракта, воспалительного заболевания кожи, других воспалительных заболеваний, связанных с эпителиальными клетками, обусловленного раком воспаления, обусловленного болезненной чувствительностью воспаления и обусловленного повреждением воспаления.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (IIIC-1) или общей формулы (III-1) и к соединению, показанному в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для применения в качестве лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, причем заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции, воспаления и рака, при этом воспаление выбрано из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, рассеянного

склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, остеоартрита, атеросклероза, анкилозирующего спондилита, псориаза, дерматита, системной красной волчанки, синдрома Шегрена, бронхита, астмы и обусловленного раком толстой кишки воспаления; предпочтительно, воспаление представляет собой
5 воспалительное заболевание кишечника.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, включающему введение
10 нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и соединения,
15 показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, причем заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции, воспаления и рака, при этом рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, макроглобулинемии, болезни тяжелых цепей, саркомы, карциномы, рака
20 поджелудочной железы, рака молочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, плоскоклеточной карциномы, карциномы потовых желез, карциномы сальных желез, папиллярной карциномы, цистаденокарциномы, медуллярной карциномы, бронхогенной карциномы, рака печени, холангиокарциномы, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы,
25 опухоли Вильмса, рака шейки матки, рака матки, рака яичка, рака легкого, рака мочевого пузыря, нейроглиомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, невриномы слухового нерва, шванномы, нейрофибромы, ретинобластомы, меланомы, рака кожи, рака почки, рака носоглотки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи,
30 колоректального рака, рака прямой кишки, рака тонкого кишечника, рака желчного пузыря, опухоли у детей, уротелиального рака, опухоли мочевого пузыря, рака щитовидной железы, остеомы, нейробластомы, опухоли головного мозга и миеломы.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или
35 предупреждения заболевания или состояния, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества

соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, при этом заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из СПИДа или связанного со СПИДом состояния и состояния, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и к соединению, показанному в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо к фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и к соединению, показанному в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо к фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для применения с целью регуляции уровня миРНК, при этом предпочтительно, миРНК представляет собой miR-124.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей

формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, причем заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции, воспаления и рака, при этом воспаление предпочтительно выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного воспалительного заболевания, воспалительного заболевания центральной нервной системы (ЦНС), воспалительного заболевания суставов, воспалительного заболевания пищеварительного тракта, воспалительного заболевания кожи, других воспалительных заболеваний, связанных с эпителиальными клетками, обусловленного раком воспаления, обусловленного болезненной чувствительностью воспаления и обусловленного повреждением воспаления.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1C) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, причем заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции, воспаления и рака, при этом воспаление выбрано из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, остеоартрита, атеросклероза, анкилозирующего спондилита, псориаза, дерматита, системной красной волчанки, синдрома Шегрена, бронхита, астмы и обусловленного раком толстой кишки воспаления; предпочтительно, воспаление представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1C), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы

(IIIС), общей формулы (III-1С) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, причем заболевание или состояние
5 выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции, воспаления и рака, при этом воспаление представляет собой воспалительное заболевание кишечника, при этом воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит (UC) или болезнь Крона (CD).

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей
10 формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2), общей формулы (I-3), общей формулы (I-3С), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4С), общей формулы (II), общей формулы (IIC), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1С), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы
15 (IIIC), общей формулы (III-1С) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, причем заболевание или состояние
20 рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, макроглобулинемии, болезни тяжелых цепей, саркомы, карциномы, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, плоскоклеточной карциномы, карциномы потовых желез, карциномы сальных желез, папиллярной карциномы, цистаденокарциномы, медуллярной карциномы, бронхогенной
25 карциномы, рака печени, холангиокарциномы, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильмса, рака шейки матки, рака матки, рака яичка, рака легкого, рака мочевого пузыря, нейроглиомы, астроцитомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, невриномы слухового нерва, шванномы, нейрофибромы,
30 ретинобластомы, меланомы, рака кожи, рака почки, рака носоглотки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, колоректального рака, рака тонкого кишечника, рака желчного пузыря, опухоли у детей, уротелиального рака, опухоли мочеочника, рака щитовидной железы, остеомы, нейробластомы, опухоли головного мозга и миеломы.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей
35 формулы (I), общей формулы (IC), общей формулы (I-1), общей формулы (I-2),

общей формулы (I-3), общей формулы (I-3C), общей формулы (I-4), общей формулы (I-4C), общей формулы (II), общей формулы (IIС), общей формулы (II-1), общей формулы (II-1С), общей формулы (III), общей формулы (IID-1), общей формулы (IID-2), общей формулы (IIID-1), общей формулы (IIID-2), общей формулы (IIIC), общей формулы (III-1С) или общей формулы (III-1) и соединения, показанного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемой соли либо фармацевтической композиции, содержащей упомянутое выше, для лечения и/или предупреждения СПИДа или связанного со СПИДом состояния либо вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

10 Заболеванием или состоянием, описанным в данной заявке, является такое, которое лечат и/или предотвращают посредством регулирования уровня миРНК, при этом предпочтительно, чтобы миРНК представляла собой miR-124.

 Предпочтительно, чтобы описанная в данной заявке вирусная инфекция представляла собой ретровирусную инфекцию.

15 Предпочтительно, чтобы описанное в данной заявке воспалительное заболевание кишечника представляло собой язвенный колит (UC) или болезнь Крона (CD).

 Предпочтительно, описанная в данной заявке лимфома представляет собой болезнь Ходжкина или неходжкинскую лимфому (например, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, лимфому из клеток фолликулярного центра, В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфоплазмочитарную лимфому и периферическую Т-клеточную лимфому); рак печени предпочтительно представляет собой гепатоклеточную карциному; рак легкого (также известный как бронхогенный рак легкого) выбран из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) (например, плоскоклеточной карциномы) и мелкоклеточного рака легкого (SCLC); рак почки выбран из группы, состоящей из почечноклеточной карциномы, светлоклеточной и почечноклеточной онкоцитомы; лейкоз выбран из группы, состоящей из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза (ALL), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ALL), хронического миелогенного лейкоза (СМL) и острого миелогенного лейкоза (AML); рак кожи выбран из группы, состоящей из злокачественной меланомы, плоскоклеточной карциномы, базальноклеточной карциномы и ангиосаркомы; миелома предпочтительно представляет собой множественную миелому; колоректальный рак предпочтительно представляет собой рак толстой кишки или рак прямой кишки; и нейроглиома (т.е. глиома или глиобластома)

предпочтительно выбрана из группы, состоящей из глиобластомы, астроцитомы и олигодендроглиомы.

На основе активного соединения может быть приготовлена композиция в форме, подходящей для введения любым подходящим путем, и для приготовления композиции по настоящему изобретению традиционными способами используют один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Таким образом, на основе активного соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены разнообразные лекарственные формы для перорального введения, введения посредством инъекции (например, внутривенной, внутримышечной или подкожной) или введения посредством ингаляции или инсуффляции. На основе соединения по настоящему изобретению также может быть приготовлена такая лекарственная форма, как таблетки, твердые или мягкие капсулы, водные или масляные суспензии, эмульсии, инъекционные формы, диспергируемые порошки или гранулы, суппозитории, пастилки или сиропы.

Как правило, активное соединение предпочтительно находится в форме стандартной дозы или в форме разовой дозы, которая может быть введена пациентом самостоятельно. Стандартная доза соединения или композиции по настоящему изобретению может содержаться в таблетке, капсуле, облатке, флаконе, порошке, грануле, пастилке, суппозитории, применяемом для повторного растворения порошке или жидкой композиции. Подходящая стандартная доза может составлять 0,1-1000 мг.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать, помимо активного соединения, одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из наполнителя (разбавителя), связующего вещества, увлажняющего агента, разрыхлителя, вспомогательного вещества и тому подобного. В зависимости от способа введения композиция может содержать активное соединение в количестве от 0,1 масс.% до 99 масс.%.

Таблетка содержит активный ингредиент и нетоксичный фармацевтически приемлемое вспомогательное веществ, которое используют для смешивания и который подходит для приготовления таблетки. Таким вспомогательным веществом может быть инертное вспомогательное вещество, гранулирующий агент, разрыхлитель, связующее вещество и смазывающее вещество. Такая таблетка может не иметь покрытия, или на нее может быть нанесено покрытие методами, известными для маскировки вкуса лекарственного средства или для замедления распадаемости и всасывания лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте, и это таким образом обеспечивает возможность длительного

высвобождения лекарственного средства в течение более продолжительного периода времени.

Также может быть предусмотрена пероральная композиция в мягкой желатиновой капсуле, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем или с растворимым в воде носителем либо масляным разбавителем.

Водная суспензия содержит активное вещество и вспомогательное вещество, которое используют для смешивания и которое подходит для приготовления водной суспензии. Таким вспомогательным веществом является суспендирующий агент, диспергирующее вещество или увлажняющий агент. Водная суспензия также может содержать один или более консервантов, один или более красителей, один или более корригентов и один или более подсластителей.

Масляную суспензию можно приготовить путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле или в минеральном масле. Масляная суспензия может содержать загуститель. Для приготовления приятной на вкус композиции можно добавлять описанные выше подсластители и корригенты. Для предохранения композиций также могут быть добавлены антиоксиданты.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может быть в форме эмульсии типа масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло или минеральное масло либо их смесь. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой фосфолипиды природного происхождения, и эмульсия также может содержать подсластитель, корригент, консервант и антиоксидант. Такая композиция также может содержать средство паллиативной терапии, консервант, краситель и антиоксидант.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть в форме стерильного инъекционного водного раствора. Приемлемые разбавители или растворители, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Стерильная инъекционная композиция может представлять собой стерильную инъекционную микроэмульсию типа масло-в-воде, при этом активный ингредиент растворен в масляной фазе. Инъекционную форму или микроэмульсию можно вводить локально в кровоток пациента в больших количествах. Альтернативно, может оказаться желательным вводить раствор и микроэмульсию таким способом, который позволит поддерживать постоянную концентрацию в кровотоке соединения по настоящему изобретению. Для поддержания такой постоянной концентрации можно использовать устройство

непрерывной внутривенной доставки. Примером такого устройства является насос для внутривенных инъекций Deltac CADD-PLUS™ 5400.

5 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии для внутримышечного и подкожного введения. Суспензия может быть приготовлена в соответствии с предшествующим уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих веществ или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная композиция также может представлять собой стерильную инъекционную форму или суспензию, приготовленную в парентерально приемлемом нетоксичном разбавителе или растворителе. Кроме 10 того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно можно использовать стерильное нелетучее масло. Для этой цели можно использовать любую смесь нелетучих масел. Кроме того, для приготовления инъекционных форм также могут быть использованы жирные кислоты.

15 Соединение по настоящему изобретению можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Такая фармацевтическая композиция может быть приготовлена путем смешивания лекарственного средства с подходящим не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким в прямой кишке, и поэтому будет расплавляться в прямой кишке, высвобождая 20 лекарственное средство.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить в форме диспергируемых порошков и гранул, на основе которых готовят водные суспензии путем добавления воды. Такая фармацевтическая композиция может быть 25 приготовлена путем смешивания активного ингредиента с диспергирующим веществом или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом или одним либо несколькими консервантами.

30 Специалистам в данной области техники хорошо известно, что доза вводимого лекарственного средства зависит от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь этим, активность конкретного используемого соединения, возраст пациента, массу тела пациента, состояние здоровья пациента, поведение пациента, режим питания пациента, время введения, путь введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть заболевания и тому подобное. Кроме того, оптимальная схема лечения, как например, способ 35 введения, суточная доза соединения или тип фармацевтически приемлемых солей, может быть уточнена в соответствии с традиционными схемами лечения.

Описание терминов

Если не указано иное, то термины, использованные в описании и формуле изобретения, имеют приведенные ниже значения.

5 Термин “алкил” относится к насыщенной линейной или разветвленной алифатической углеводородной группе, которая представляет собой линейную или разветвленную группу, содержащую 1-20 атомов углерода, предпочтительно алкил, содержащий 1-12 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C₁₋₁₂алкил) и более предпочтительно алкил, содержащий 1-6 атомов углерода
 10 (т.е. C₁₋₆алкил). Неограничивающие примеры алкила включают: метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-
 15 диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, *n*-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, *n*-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-
 20 диметилгексил, 2-этилгексил, 3-этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, *n*-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, *n*-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные разветвленные изомеры и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому
 25 доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из атома дейтерия, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклолила, арила и гетероарила.

30 Термин “алкилен” относится к насыщенной линейной или разветвленной алифатической углеводородной группе, которая представляет собой остаток, образованный из исходного алкана в результате удаления двух атомов водорода от одного и того же атома углерода или от двух разных атомов углерода. Алкилен представляет собой линейную или разветвленную группу, содержащую 1-20 атомов углерода. Алкилен предпочтительно имеет 1-12 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
 35 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. является C₁₋₁₂алкиленом) и более предпочтительно имеет 1-6 атомов углерода (т.е. является C₁₋₆алкиленом).

Неограничивающие примеры алкилена включают, но не ограничиваются этим, метилен (-CH₂-), 1,1-этилен (-CH(CH₃)-), 1,2-этилен (-CH₂CH₂-), 1,1-пропилен (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропилен (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и тому подобное. Алкилен может быть замещенным или
5 незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместителем предпочтительно является один или несколько заместителей, независимо и возможно выбранных из группы, состоящей из алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидрокси,
10 нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоокси, циклоалкилтио, гетероциклилтио и оксо.

Термин “алкенил” относится к алкил-содержащему соединению, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь в молекуле, при этом алкил является таким, как определено выше. Алкенил предпочтительно содержит
15 от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода и более предпочтительно содержит от 2 до 6 атомов углерода (т.е. является C₂₋₆алкенилом). Алкенил может быть замещенным или незамещенным. При наличии у него замещения заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси,
20 гетероциклокси, гидрокси, гидроксиалкила, оксо, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “алкинил” относится к алкил-содержащему соединению, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь в молекуле, при этом алкил является таким, как определено выше. Алкинил предпочтительно имеет от 2
25 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. является C₂₋₁₂алкинилом) и более предпочтительно имеет от 2 до 6 атомов углерода (т.е. является C₂₋₆алкинилом). Алкинил может быть замещенным или незамещенным. При наличии у него замещения заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси,
30 циклоалкилокси, гетероциклокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “циклоалкил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю. Циклоалкильное кольцо содержит 3-20 атомов углерода,
35 предпочтительно 3-12 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. является 3-12-членным циклоалкилом), предпочтительно 3-8 атомов углерода

(т.е. является 3-8-членным циклоалкилом), более предпочтительно 3-6 атомов углерода (т.е. является 3-6-членным циклоалкилом) и наиболее предпочтительно 5 или 6 атомов углерода (т.е. является 5- или 6-членным циклоалкилом). Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают:

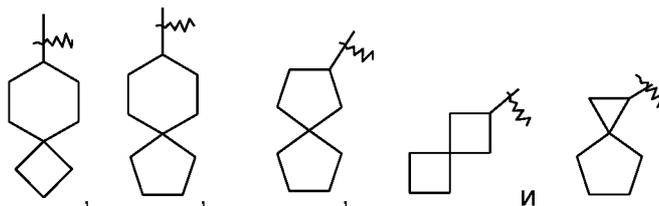
5 циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и тому подобное. Полициклический циклоалкил включает спиро-циклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил.

Термин “спиро-циклоалкил” относится к 5-20-членной полициклической

10 группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом углерода (называемый спиро-атомом) и которая может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества спиро-атомов, общих для этих колец,

15 спиро-циклоалкил может представлять собой моноспиро-циклоалкил или полиспиро-циклоалкил (например, биспиро-циклоалкил), предпочтительно моноспиро-циклоалкил и биспиро-циклоалкил и более предпочтительно 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 6-членный/4-членный,

20 6-членный/5-членный или 6-членный/6-членный моноспиро-циклоалкил. Неограничивающие примеры спиро-циклоалкила включают:

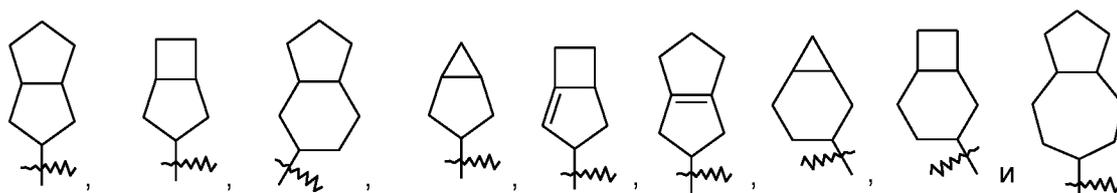


Термин “конденсированный циклоалкил” относится к 5-20-членной

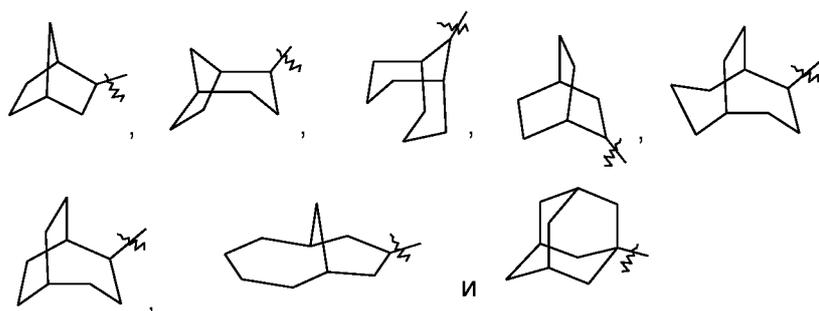
25 состоящей полностью из атомов углерода полициклической группе, причем каждое кольцо в такой системе имеет общую с другими кольцами пару соседних атомов углерода, при этом одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества входящих в состав колец

30 конденсированный циклоалкил может представлять собой бициклический, трициклический, тетрациклический и т.д., предпочтительно бициклический или трициклический и более предпочтительно 3-членный/4-членный, 3-членный/5-

членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/4-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 6-членный/3-членный, 6-членный/4-членный, 6-членный/5-членный, 6-членный/6-членный, 6-членный/7-членный, 7-членный/5-членный или
 5 7-членный/6-членный бициклический циклоалкил. Неограничивающие примеры конденсированного циклоалкила включают:

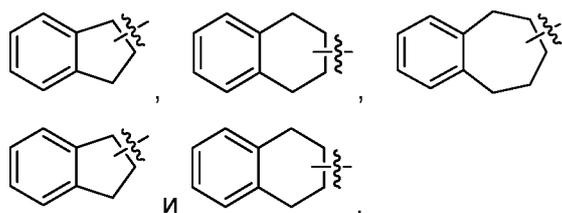


Термин “мостиковый циклоалкил” относится к 5-20-членной состоящей
 10 полностью из атомов углерода полициклической группе, в которой любые два
 кольца имеют два общих атома углерода, не соединенные напрямую, и которая
 может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он
 был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным,
 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества входящих в
 15 состав колец, мостиковый циклоалкил может представлять собой
 полициклический, например, бициклический, трициклический или
 тетрациклический, предпочтительно бициклический, трициклический или
 тетрациклический мостиковый циклоалкил и более предпочтительно
 бициклический или трициклический мостиковый циклоалкил. Неограничивающие
 примеры мостикового циклоалкила включают:



20

Циклоалкильное кольцо включает кольца, в которых описанный выше
 циклоалкил (в том числе моноциклические, спиро-, конденсированные и
 мостиковые кольца) конденсирован с арильным, гетероарильным или
 гетероциклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной
 25 структурой, является циклоалкил. Неограничивающие примеры включают



и тому подобное и предпочтительно

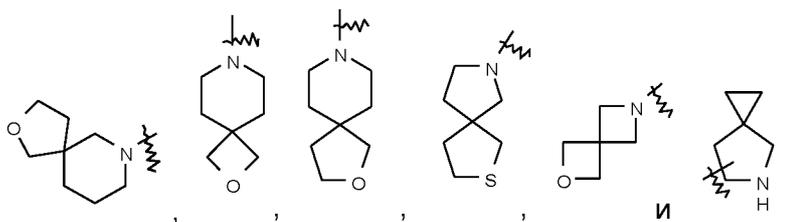
Циклоалкил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, оксо, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “алкокси” относится к группе -O-(алкил), при этом алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают: метокси, этокси, пропокси и бутокси. Группа алкокси возможно может быть замещенной или незамещенной. При наличии у нее замещения заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из атома дейтерия, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “гетероциклил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому либо полициклическому заместителю, содержащему 3-20 атомов в кольце, причем один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, при этом атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), но за исключением наличия в циклической части групп -O-O-, -O-S- или -S-S-; а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно, гетероциклил содержит 3-12 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов в кольце, среди которых 1-4 (например, 1, 2, 3 и 4) представляют собой гетероатомы (т.е. является 3-12-членным гетероциклилом); более предпочтительно, гетероциклил содержит 3-8 атомов в кольце (например, 3, 4, 5, 6, 7 и 8), среди которых 1-3 (например, 1, 2 и 3) представляют собой гетероатомы (т.е. является 3-8-членным гетероциклилом); более предпочтительно, гетероциклил содержит 3-6 атомов в кольце, среди которых 1-3 представляют собой гетероатомы (т.е. является 3-6-членным гетероциклилом); наиболее предпочтительно гетероциклил содержит 5 или 6 атомов в кольце, среди которых 1-3 представляют собой гетероатомы (т.е.

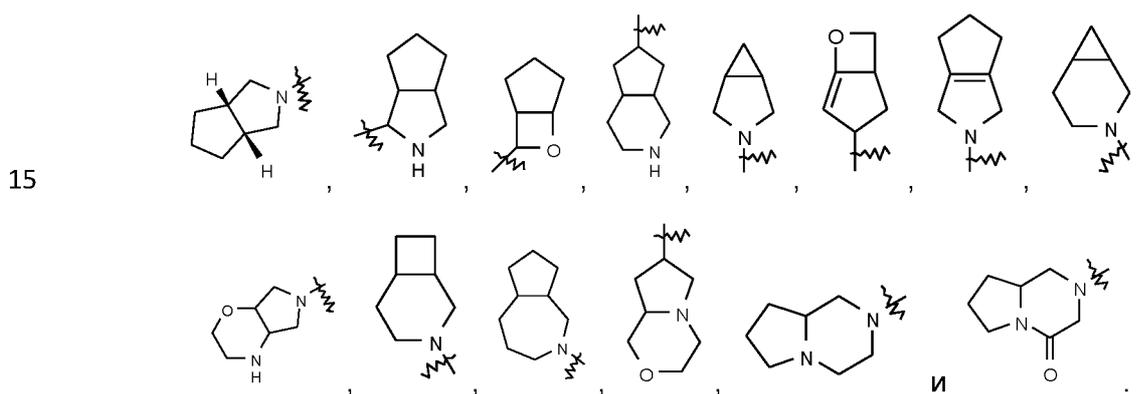
является 5- или 6-членным гетероциклом). Неограничивающие примеры моноциклического гетероцикла включают пирролидинил, тетрагидропиранил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и тому подобное. Полициклический гетероцикл включает спиро-гетероцикл, конденсированный гетероцикл и мостиковый гетероцикл.

Термин “спиро-гетероцикл” относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом (называемый спиро-атомом), при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Он может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества спиро-атомов, общих для этих колец, спиро-гетероцикл может представлять собой моноспиро-гетероцикл или полиспиро-гетероцикл (например, биспиро-гетероцикл), предпочтительно моноспиро-гетероцикл и биспиро-гетероцикл и более предпочтительно 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный или 6-членный/6-членный моноспиро-гетероцикл. Неограничивающие примеры спиро-гетероцикла включают:



Термин “конденсированный гетероцикл” относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, причем каждое кольцо в такой системе имеет общую с другими кольцами пару соседних атомов, при этом одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, причем один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, при этом атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода.

Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества входящих в состав колец конденсированный гетероциклил может представлять собой полициклический, например, бициклический, трициклический или тетрациклический, предпочтительно бициклический или трициклический конденсированный гетероциклил и более предпочтительно 3-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/3-членный, 5-членный/4-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 5-членный/7-членный, 6-членный/3-членный, 6-членный/4-членный, 6-членный/5-членный, 6-членный/6-членный, 6-членный/7-членный, 7-членный/5-членный или 7-членный/6-членный бициклический конденсированный гетероциклил. Неограничивающие примеры конденсированного гетероциклила включают:

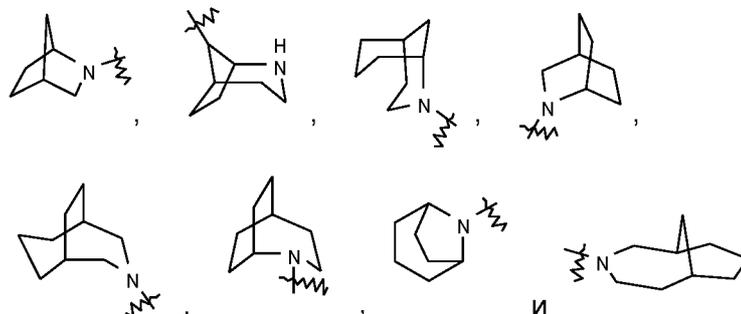


Термин “мостиковый гетероциклил” относится к 5-14-членной полициклической гетероциклильной группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома углерода, не соединенные напрямую, и которая может содержать одну или несколько двойных связей, при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества входящих в состав колец, мостиковый гетероциклил может представлять собой полициклический, например, бициклический, трициклический или тетрациклический, предпочтительно бициклический, трициклический или

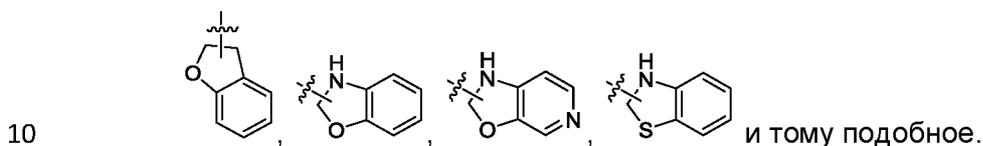
20

25

тетрациклический мостиковый гетероцикл и более предпочтительно бициклический или трициклический мостиковый гетероцикл. Неограничивающие примеры мостикового гетероцикла включают:

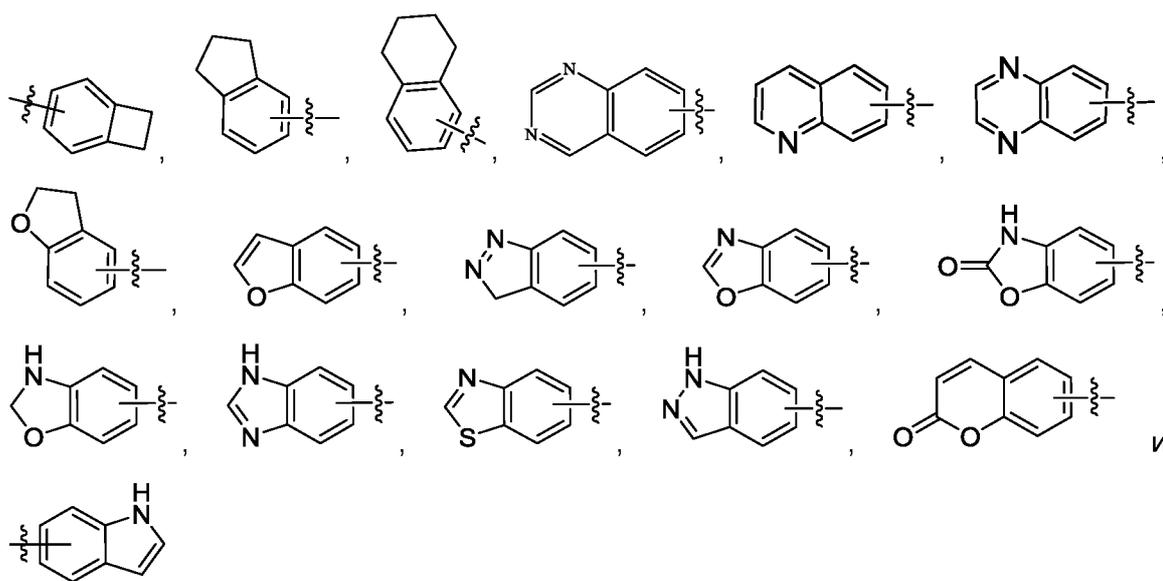


- 5 Гетероциклическое кольцо включает кольца, в которых описанный выше гетероцикл (в том числе моноциклический, спиро-, конденсированный и мостиковый варианты) конденсирован с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является гетероцикл; его неограничивающие примеры включают:



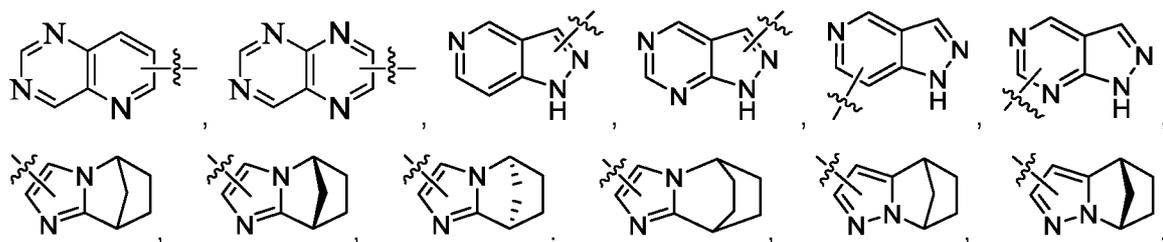
- Гетероцикл может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероцикла, арила и гетероарила.
- 15

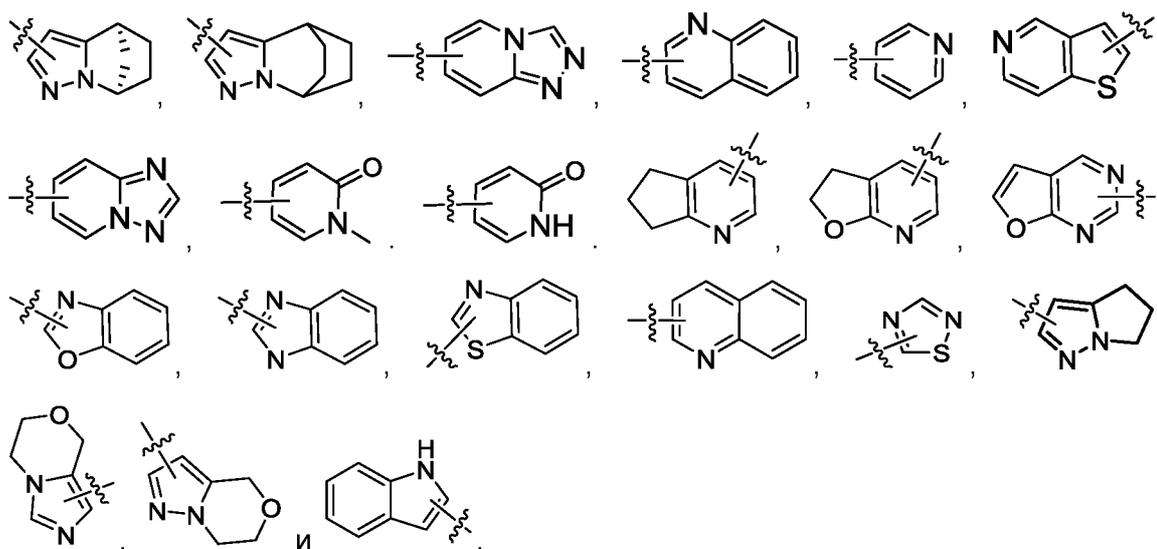
- Термин "арил" относится к 6-14-членной, предпочтительно 6-10-членной состоящей полностью из атомов углерода моноциклической или конденсированной полициклической (где кольца имеют общую пару соседних атомов углерода) группе, имеющей сопряженную π -электронную систему, например, фенилу и нафтилу. Арильное кольцо включает кольца, в которых описанное выше арильное кольцо конденсировано с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является арильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:
- 20



5 Арил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклиокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “гетероарил” относится к гетероароматической системе, содержащей 1-4 (например, 1, 2, 3 и 4) гетероатома и 5-14 атомов в кольце, при этом гетероатомы выбраны из группы, состоящей из атомов кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно представляет собой 5-10-членный (например, 15 5-членный, 6-членный, 7-членный, 8-членный, 9-членный или 10-членный) и более предпочтительно 5-членный или 6-членный гетероарил, например, фурил, тиенил, пиридинил, пирролил, *N*-алкилпирролил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, имидазолил, пиазолил, триазолил и тетразолил. Гетероарильное кольцо включает кольца, в которых описанный выше гетероарил конденсирован с арильным, гетероциклильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, 20 связанным с исходной структурой, является гетероарильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:





5 Гетероарил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

15 Описанные выше циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил включают остатки, образованные в результате удаления одного атома водорода от атома в кольце исходной структуры, или остатки, образованные в результате удаления двух атомов водорода от одного и того же атома в кольце или двух разных атомов в кольце исходной структуры, т.е. “двухвалентный циклоалкил”, “двухвалентный гетероциклил”, “арил” или “гетероарил”.

20 Термин “амино-защитная группа” относится к группе, которая может быть легко удалена и которая предназначена для защиты аминогруппы от возможного изменения в случае необходимости протекания реакций в других частях молекулы. Неограничивающие примеры включают (триметилсилил)этоксиметил, тетрагидропиранил, *трет*-бутоксикарбонил, ацетил, бензил, аллил, *п*-метоксибензил и тому подобное. Эти группы возможно могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси и нитро.

25 Термин “гидрокси защитная группа” относится к гидроксипроизводному, которое обычно используют для блокирования или защиты гидроксигруппы в случае необходимости протекания реакций по другим функциональным группам в соединении. В качестве примера, предпочтительно, чтобы гидрокси-защитная группа представляла собой, например: триэтилсилил, триизопропилсилил, *трет*-

бутилдиметилсилил (TBS), *трет*-бутилдифенилсилил, метил, *трет*-бутил, аллил, бензил, метоксиметил (MOM), этоксиэтил, формил, ацетил, бензоил и *п*-нитробензоил и тому подобное.

5 Термин “циклоалкилокси” относится к группе циклоалкил-О-, где циклоалкил является таким, как определено выше.

Термин “гетероциклилокси” относится к группе гетероциклил-О-, где гетероциклил является таким, как определено выше.

Термин “арилокси” относится к группе арил-О-, где арил является таким, как определено выше.

10 Термин “гетероарилокси” относится к группе гетероарил-О-, где гетероарил является таким, как определено выше.

Термин “алкилтио” относится к группе алкил-S-, где алкил является таким, как определено выше.

15 Термин “галогеналкил” относится к алкилу, замещенному одним атомом или несколькими атомами галогена, при этом алкил является таким, как определено выше.

Термин “галогеналкокси” относится к группе алкокси, замещенной одним атомом или несколькими атомами галогена, при этом группа алкокси является такой, как определено выше.

20 Термин “дейтерированный алкил” относится к алкилу, замещенному одним атомом или несколькими атомами дейтерия, при этом алкил является таким, как определено выше.

25 Термин “гидроксиалкил” относится к алкилу, замещенному одной группой или несколькими группами гидрокси, при этом алкил является таким, как определено выше.

Термин “галоген” относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин “гидрокси” относится к -ОН.

Термин “сульфгидрил” относится к -SH.

Термин “амино” относится к -NH₂.

30 Термин “циано” относится к -CN.

Термин “нитро” относится к -NO₂.

Термин “оксо” относится к “=O”.

Термин “карбонил” относится к -C=O.

Термин “карбоксил” относится к -C(O)OH.

Термин “карбоксилатная группа” относится к группе $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)O(\text{циклоалкил})$, $(\text{алкил})C(O)O-$ или $(\text{циклоалкил})C(O)O-$, при этом алкил и циклоалкил являются такими, как определено выше.

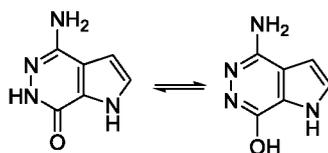
Соединения, описанные в данной заявке, включают свои изотопные производные. Термин “изотопное производное” относится к соединениям, которые различаются по структуре только наличием одного или нескольких обогащенных изотопами атомов. Например, соединения со структурой, описанной в данной заявке, имеющие замену атома водорода на “дейтерий” или “третий”, либо замену атома фтора на метку ^{18}F -фтор (изотоп ^{18}F), либо замену атома углерода на ^{11}C -, ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный атом углерода (метку ^{11}C -, ^{13}C - или ^{14}C -углерод; изотоп ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C), включены в объем настоящего изобретения. Такое соединение можно использовать, например, в качестве аналитического инструмента или зонда в биологическом анализе либо можно использовать в качестве индикатора для диагностической визуализации заболевания *in vivo* или в качестве индикатора при исследовании фармакодинамики, фармакокинетики или рецепторов. Дейтерированные формы соединения означают, что каждый доступный атом водорода, связанный с атомом углерода, может быть независимо заменен на атом дейтерия. Специалисты в данной области техники могут синтезировать соединения в дейтерированной форме, руководствуясь релевантными литературными источниками. При получении дейтерированных соединений можно использовать имеющиеся в продаже дейтерированные исходные вещества, или их можно синтезировать традиционными методами с использованием дейтерированных реагентов, включая, но не ограничиваясь этим, дейтерированный боргидрид, содержащий три атома дейтерия боргидрид в тетрагидрофуране, дейтерированный алюмогидрид лития, дейтерированный иодэтан, дейтерированный иодметан и тому подобное. Обычно активность дейтеридов может оставаться на уровне, примерно равном таковому у недейтерированных соединений, а в случае осуществления дейтерирования по определенным конкретным сайтам возможно достижение лучшей метаболической стабильности с получением тем самым некоторых терапевтических преимуществ. По сравнению с недейтерированными лекарственными средствами дейтерированные лекарственные средства обладают преимуществами, в том, что показывают сниженные токсические и побочные эффекты, более высокую лекарственную стабильность, усиленное целебное воздействие, пролонгированные биологические периоды полувыведения и тому подобное. Подразумевается, что все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются

ли они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения. Каждый доступный атом водорода, присоединенный к атому углерода, может быть независимо заменен на атом дейтерия, при этом замена на дейтерий может быть частичной или полной, и частичная замена на дейтерий означает замену по 5 меньшей мере одного атома водорода по меньшей мере на один атом дейтерия. Когда какое-либо положение конкретно обозначено как дейтерий или D, то следует понимать, что в этом положении относительное содержание дейтерия по меньшей мере в 1000 раз превышает содержание дейтерия в природе (которое составляет 0,015%) (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 15% дейтерия). Соединения 10 из примеров содержат дейтерий, имеющий относительное содержание, превышающее содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 1000 раз (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 15% дейтерия), по меньшей мере в 2000 раз (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 30% дейтерия), по меньшей мере в 3000 раз (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 45% дейтерия), по меньшей мере в 3340 раз (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 50,1% дейтерия), по 15 меньшей мере в 3500 раз (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 52,5% дейтерия), по меньшей мере в 4000 раз (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 60% дейтерия), по меньшей мере в 4500 раз (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 67,5% дейтерия), по меньшей мере в 5000 раз (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 75% дейтерия), по меньшей мере в 5500 раз 20 (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 82,5% дейтерия), по меньшей мере в 6000 раз (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 90% дейтерия), по меньшей мере в 6333,3 раза (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 95% дейтерия), по меньшей мере в 6466,7 раза (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 97% дейтерия), по меньшей мере в 6600 раз (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 99% дейтерия) или по меньшей мере в 6633,3 раза (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 99,5% дейтерия), либо дейтерий с более высоким относительным содержанием.

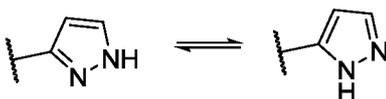
Соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных 30 стереоизомерных формах. Термин "стереоизомер" относится к изомерам, которые идентичны по структуре, но отличаются организацией атомов в пространстве. Он включает в себя *цис*- и *транс*- (или *Z* и *E*) изомеры, (-)- и (+)-изомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереомеры, (*D*)- и (*L*)-изомеры, таутомеры, атропоизомеры, конформеры и их смеси (например, смеси рацематов и диастереомеров). В 35 заместителях у соединений по настоящему изобретению могут присутствовать дополнительные асимметрические атомы. Все такие стереоизомеры и их смеси

включены в объем настоящего изобретения. В случае всех углерод-углеродных двойных связей включены как *Z*-, так и *E*-формы, даже если указана только одна конфигурация. Оптически активные (-)- и (+)-изомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры и (*D*)- и (*L*)-изомеры могут быть получены методом хирального синтеза, с
 5 использованием хиральных реагентов или другими традиционными методами. Один из изомеров определенного соединения по настоящему изобретению может быть получен методом асимметрического синтеза или дериватизации с использованием хирального вспомогательного вещества, либо, если молекула содержит основную функциональную группу (например, амино) или кислотную
 10 функциональную группу (например, карбоксил), то, используя соответствующие оптически активные кислоту или основание, образуют диастереомерную соль, затем выполняют разделение диастереомеров традиционными методами, известными в данной области техники, получая чистый изомер. Кроме того, для разделения энантиомеров и диастереомеров обычно проводят хроматографию.

15 Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в разных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин “таутомер” или “таутомерная форма” относится к структурному изомеру, который находится в равновесии и легко преобразуется из одной изомерной формы в другую. Он (термин) включает в себя все возможные
 20 таутомеры, то есть, таутомер находится в виде единичного изомера или в виде смеси таутомеров в любом соотношении. Неограничивающие примеры изомерии включают: кето-енольную, имин-енаминную, лактим-лактамную и тому подобные. Пример лактим-лактама в равновесии показан ниже:



25 Например, понимают, что ссылка на пиразолил включает любую из двух приведенных ниже структур или смесь этих двух таутомеров:



Все таутомерные формы попадают в объем настоящего изобретения, и номенклатура соединений не исключает любые таутомеры.

30 В химической структуре соединения по настоящему изобретению связь “/” означает нахождение в неконкретизированной конфигурации; а именно, если в данной химической структуре имеются хиральные изомеры, то связь “/” может

представлять собой связь “.....” или “/” либо включать связи обеих конфигураций “.....” и “/”.

“Возможно” или “возможный” означает, что событие или обстоятельство, описываемое далее, может произойти, но происходит не обязательно, и такое
5 описание включает случаи, в которых данное событие или обстоятельство происходит либо не происходит. Например, “C₁₋₆алкил, возможно замещенный галогеном или циано”, означает, что галоген или циано может присутствовать, но присутствует не обязательно, и такое описание включает случай замещения алкила галогеном или циано и случай, когда алкил не замещен галогеном или
10 циано.

Термин “замещенный” означает, что один или более, предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе, независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Специалисты в данной области техники могут определить (экспериментально или теоретически) без
15 приложения чрезмерных усилий, возможно или невозможно такое замещение. Например, структура, в которой группа амино или гидроксильная со свободным атомом водорода, связана с атомом углерода, имеющим ненасыщенную связь (например, как в олефинах), может оказаться нестабильной.

Термин “фармацевтическая композиция” относится к смеси, содержащей
20 одно или несколько соединений, раскрытых в данном документе, либо его(их) фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и другие химические компоненты и другие компоненты, например, фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Подразумевается, что нахождение в составе фармацевтической композиции способствует облегчению всасывания
25 активного ингредиента при введении в организм с проявлением тем самым биологической активности.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая может быть выбрана из группы, состоящей из неорганических и органических солей. Такие соли являются безопасными и
30 эффективными для применения в организме млекопитающего и обладают необходимой биологической активностью. Соли могут быть получены по отдельности в ходе окончательного разделения и очистки соединения или путем приведения во взаимодействие соответствующей группы с соответствующим основанием или кислотой. Основания, обычно используемые для образования
35 фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, и органические основания, такие как

аммиак. Кислоты, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты и органические кислоты.

Применительно к лекарственным средствам или фармакологически активным агентам термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству лекарственного средства или агента, достаточному для достижения или по меньшей мере частичного достижения желаемого эффекта. Определение эффективного количества варьирует от субъекта к субъекту. Оно зависит от возраста и общего состояния здоровья субъекта, а также конкретного используемого активного вещества. Соответствующее эффективное количество при необходимости может быть определено специалистами в данной области техники с учетом рутинных тестов.

Термин “фармацевтически приемлемый”, использованный в данном описании, означает, что те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, в соответствии с обоснованным медицинским мнением, подходят для применения в контакте с тканями пациентов без чрезмерных токсичности, раздражающего действия, аллергической реакции либо других проблем или осложнений, находятся в соответствии с надлежащим соотношением польза/риск и эффективны для предполагаемого применения.

Как использовано в данном описании, формы единственного числа включают ссылки на множественное число и наоборот, если в контексте явно не определено иное.

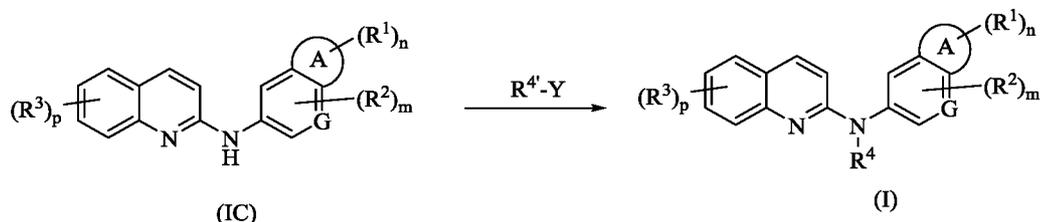
Если термин “примерно” применяют к таким параметрам, как pH, концентрация и температура, то это означает, что данный параметр может варьировать на $\pm 10\%$ и иногда, более предпочтительно, в пределах $\pm 5\%$. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что когда параметры не являются критичными, то как правило числа приводятся только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения.

Способы синтеза соединений по настоящему изобретению

Чтобы достичь цели настоящего изобретения, в настоящем изобретении применены приведенные далее технические схемы.

Схема 1

Способ получения соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенные ниже стадии:



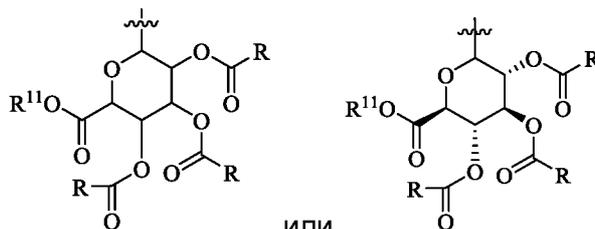
5

проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (IC) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения R^4-Y в щелочных условиях и затем удаление защитной группы на R^4 в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

10

где

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;



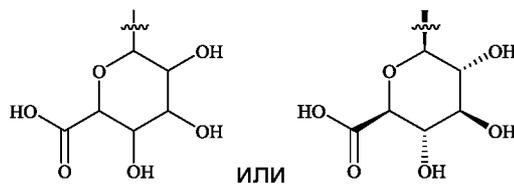
R^4 представляет собой

или

;

R и R^{11} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C_{1-6} -алкил; R^{11} представляет собой C_{1-6} -алкил;

15



R^4 представляет собой

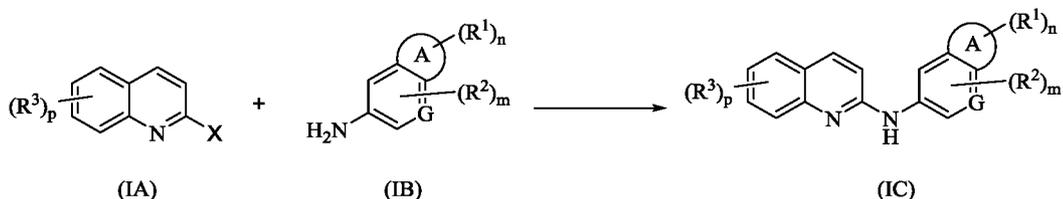
или

;

кольцо A, G, радикалы от R^1 до R^3 , m, n и p являются такими, как определено в общей формуле (I).

Схема 2

Способ получения соединения общей формулы (IC) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



5

проведение реакции нуклеофильного замещения в ароматическом ряду с участием соединения общей формулы (IA) или его соли и соединения общей формулы (IB) или его соли возможно в щелочных условиях или кислотных условиях либо проведение реакции сочетания возможно в щелочных условиях или в присутствии катализатора с получением соединения общей формулы (IC) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

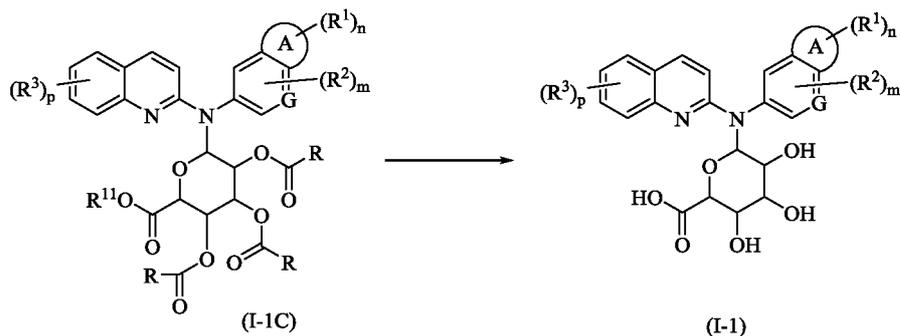
X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

кольцо A, G, радикалы от R^1 до R^3 , m, n и p являются такими, как

15 определено в общей формуле (IC).

Схема 3

Способ получения соединения общей формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



20

проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (I-1C) или его соли в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

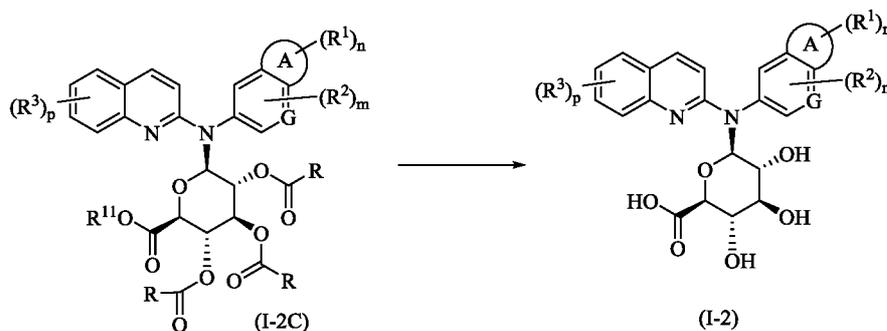
где

25 R и R^{11} являются такими, как определено в общей формуле (I-1C);

кольцо A, G, радикалы от R¹ до R³, m, n и p являются такими, как определено в общей формуле (I-1).

Схема 4

Способ получения соединения общей формулы (I-2) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (I-2C) или его соли в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (I-2) или его фармацевтически приемлемой соли,

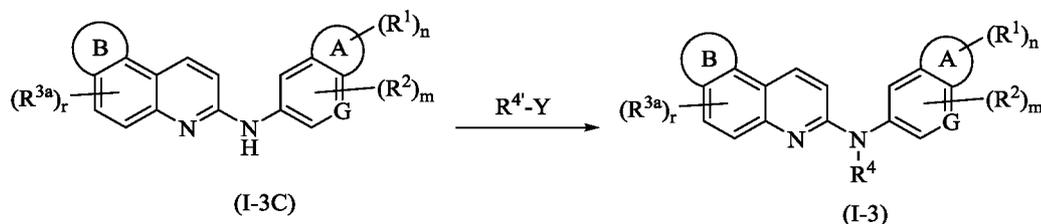
где

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила или гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

кольцо A, G, радикалы от R¹ до R³, m, n и p являются такими, как определено в общей формуле (I-2).

Схема 5

Способ получения соединения общей формулы (I-3) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенные ниже стадии:



проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (I-3C) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения R⁴-Y в щелочных условиях и затем удаление защитной группы на R⁴ в щелочных

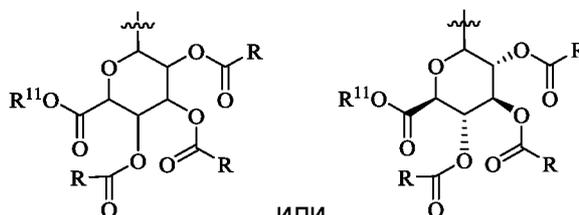
условиях с получением соединения общей формулы (I-3) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;

5

R^{4'} представляет собой



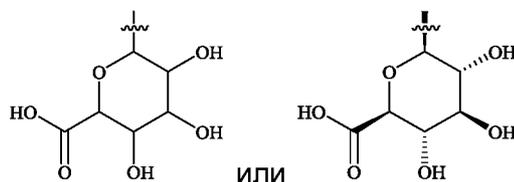
или

;

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆-алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆-алкил;

10

R⁴ представляет собой



или

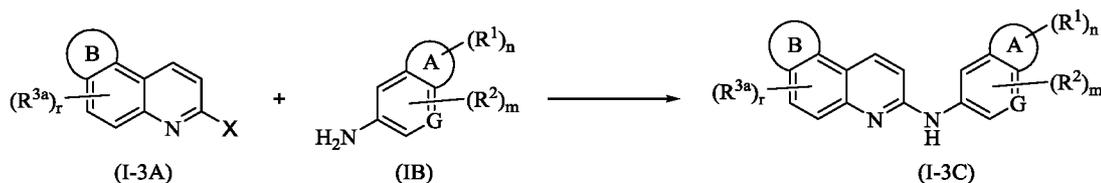
;

кольцо A, кольцо B, G, R¹, R², R^{3a}, n, m и r являются такими, как определено в общей формуле (I-3).

Схема 6

Способ получения соединения общей формулы (I-3C) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который

15 включает приведенную ниже стадию:



проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (I-3A) или его соли и соединения общей формулы (I-B) или его соли возможно в щелочных условиях или кислотных условиях либо проведение реакции

20 сочетания возможно в щелочных условиях или в присутствии катализатора с получением соединения общей формулы (I-3C) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

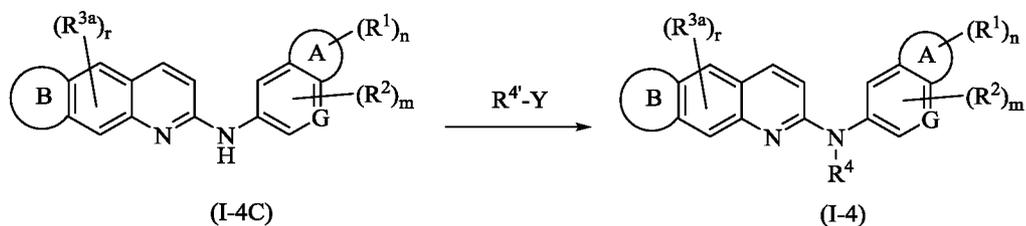
X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

25

кольцо A, кольцо B, G, R¹, R², R^{3a}, n, m и r являются такими, как определено в общей формуле (I-3C).

Схема 7

Способ получения соединения общей формулы (I-4) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенные ниже стадии:



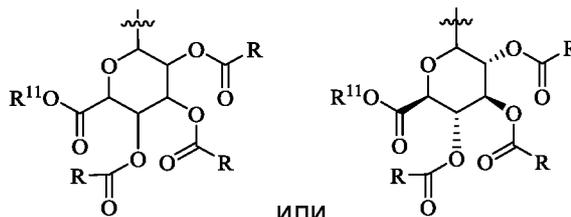
5

проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (I-4C) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения R^4 -Y в щелочных условиях и затем удаление защитной группы на R^4 в щелочных

10 приемлемой соли,

где

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;



R^4 представляет собой

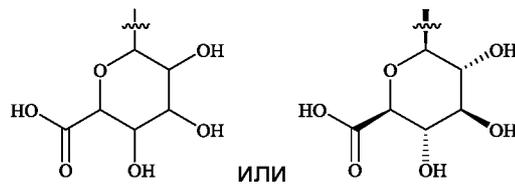
или

;

R и R^{11} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран

15 из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно,

R представляет собой C_{1-6} алкил; R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил;



R^4 представляет собой

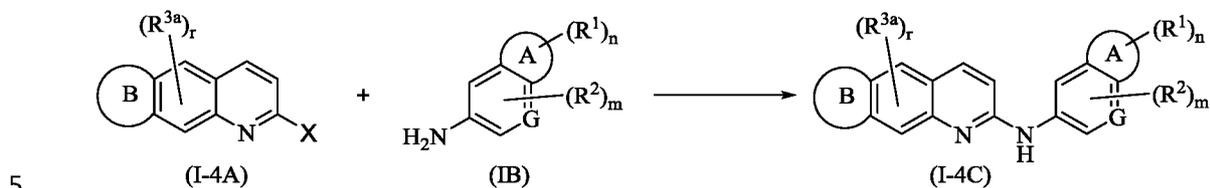
или

;

кольцо A, кольцо B, G, R^1 , R^2 , R^{3a} , n, m и r являются такими, как определено в общей формуле (I-4).

Схема 8

Способ получения соединения общей формулы (I-4C) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (I-4A) или его соли и соединения общей формулы (I-B) или его соли возможно в щелочных условиях или кислотных условиях либо проведение реакции сочетания возможно в щелочных условиях или в присутствии катализатора с получением соединения общей формулы (I-4C) или его фармацевтически приемлемой соли,

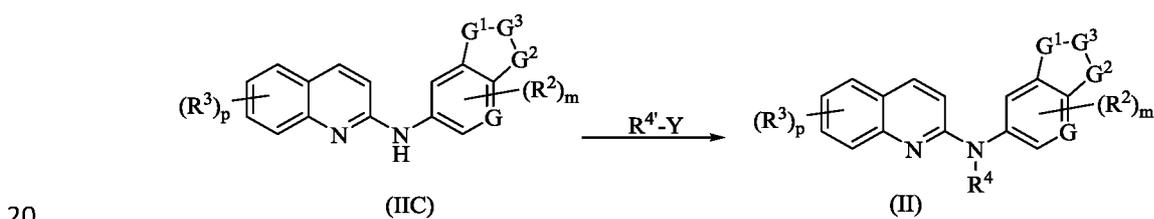
где

X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

кольцо A, кольцо B, G, R¹, R², R^{3a}, n, m и r являются такими, как определено в общей формуле (I-4C).

Схема 9

Способ получения соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенные ниже стадии:

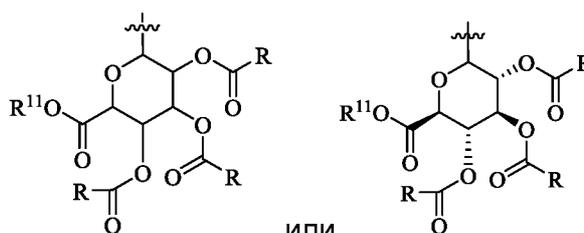


проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (IIC) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения R⁴-Y в щелочных условиях и затем удаление защитной группы на R⁴ в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;

25

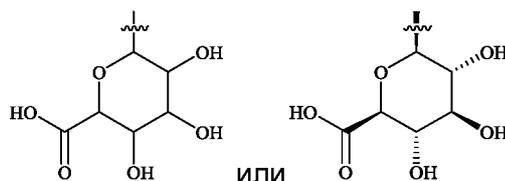


R^4 представляет собой

или

;

R и R^{11} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C_{1-6} алкил; R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил;



5

R^4 представляет собой

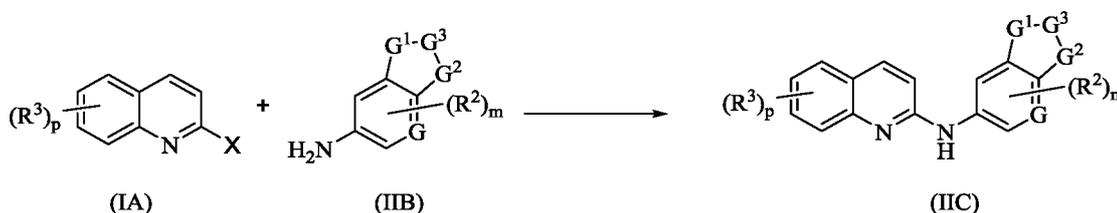
или

;

G , G^1 , G^2 , G^3 , R^2 , R^3 , m и p являются такими, как определено в общей формуле (II).

Схема 10

Способ получения соединения общей формулы (IIC) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (IA) или его соли и соединения общей формулы (IIB) или его соли возможно в щелочных условиях или кислотных условиях либо проведение реакции сочетания возможно в щелочных условиях или в присутствии катализатора с получением соединения общей формулы (IIC) или его фармацевтически приемлемой соли,

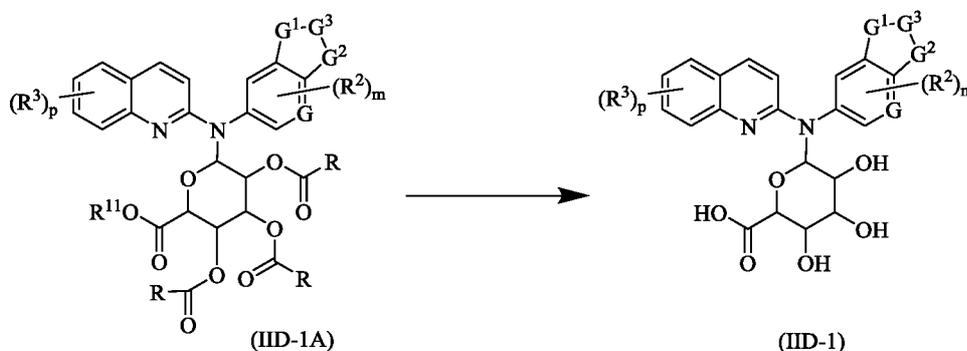
где

20 X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl ;

G , G^1 , G^2 , G^3 , R^2 , R^3 , m и p являются такими, как определено в общей формуле (IIC).

Схема 11

Способ получения соединения общей формулы (IID-1) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



5

проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (IID-1A) или его соли в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (IID-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

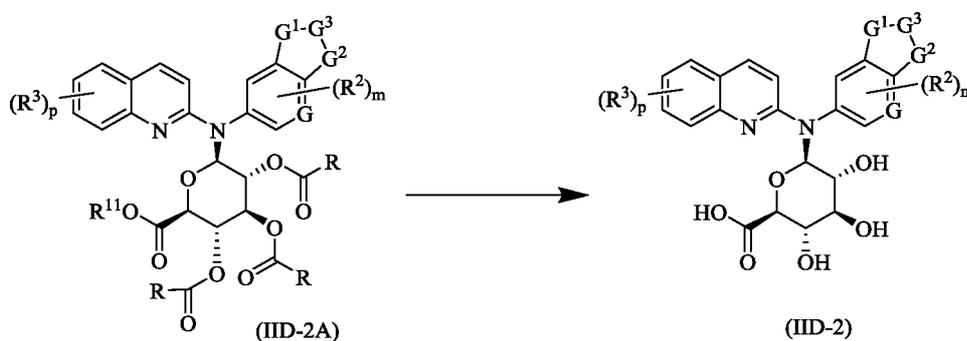
10 R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆-алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆-алкил;

G, G¹, G², G³, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (IID-1).

15

Схема 12

Способ получения соединения общей формулы (IID-2) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



20 проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (IID-2A) или его соли в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (IID-2) или его фармацевтически приемлемой соли,

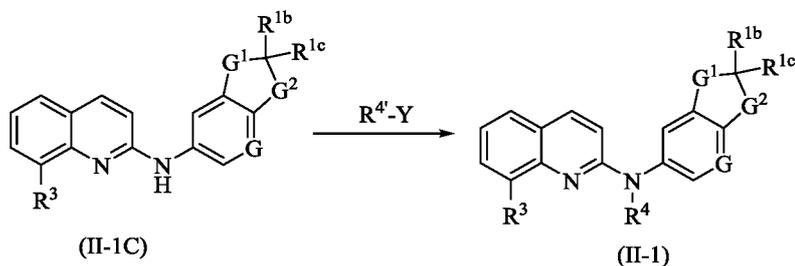
где

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

G, G¹, G², G³, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (II-D-2).

Схема 13

Способ получения соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенные ниже стадии:



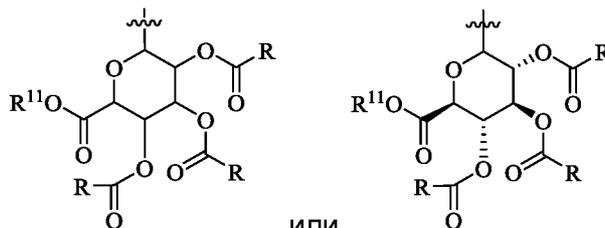
10

проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (II-1C) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения R⁴-Y в щелочных условиях и затем удаление защитной группы на R⁴ в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

15

где

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;



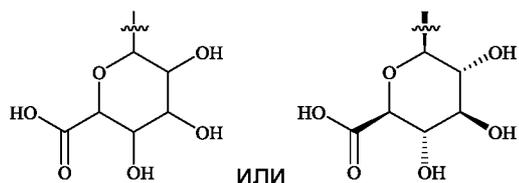
R⁴ представляет собой

или

;

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

20



R⁴ представляет собой

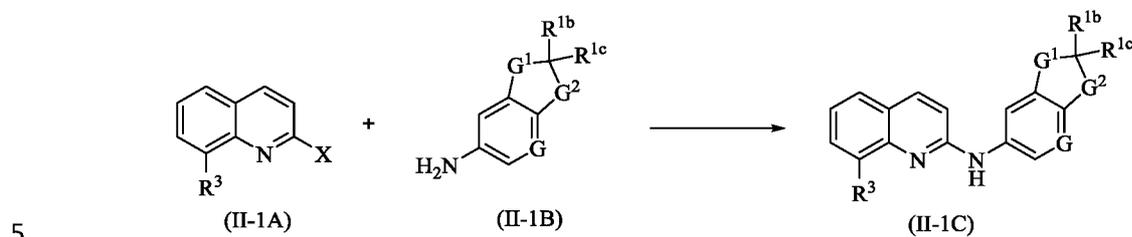
или

;

G, G¹, G², R^{1b}, R^{1c} и R³ являются такими, как определено в общей формуле (II-1); предпочтительно, R³ представляет собой галоген.

Схема 14

Способ получения соединения общей формулы (II-1C) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (II-1A) или его соли и соединения общей формулы (II-1B) или его соли возможно в щелочных условиях или кислотных условиях либо проведение реакции сочетания возможно в щелочных условиях или в присутствии катализатора с получением соединения общей формулы (II-1C) или его фармацевтически приемлемой соли,

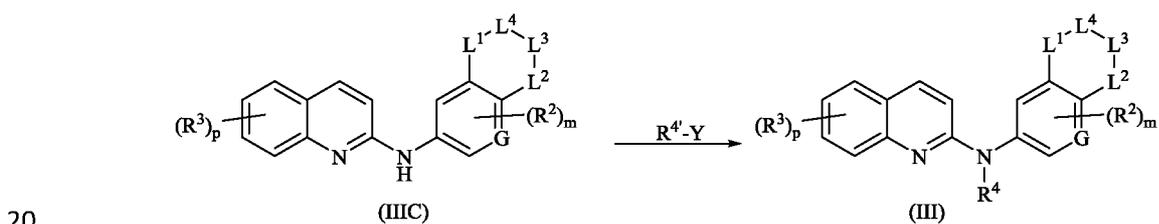
где

X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

15 G, G¹, G², R^{1b}, R^{1c} и R³ являются такими, как определено в общей формуле (II-1C); предпочтительно, R³ представляет собой галоген.

Схема 15

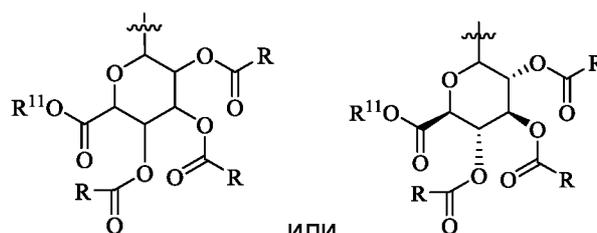
Способ получения соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенные ниже стадии:



проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (IIIc) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения R⁴-Y в щелочных условиях и затем удаление защитной группы на R⁴ в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;

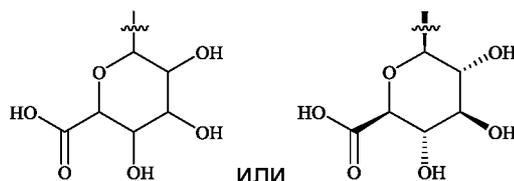


R^4 представляет собой

или

;

R и R^{11} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C_{1-6} алкил; R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил;



5

R^4 представляет собой

или

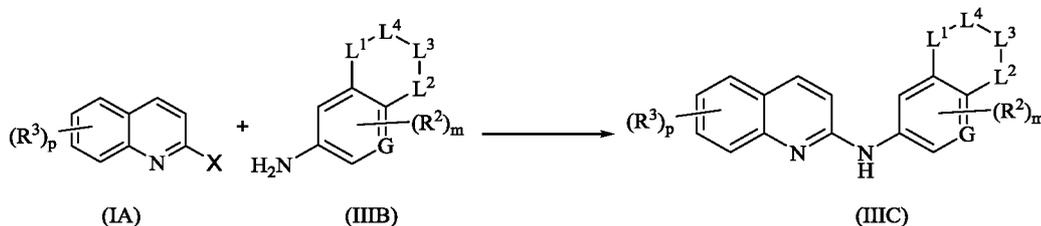
;

G , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^2 , R^3 , m и p являются такими, как определено в общей формуле (III).

Схема 16

Способ получения соединения общей формулы (IIIС) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который

10 включает приведенные ниже стадии:



проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (IA) или его соли и соединения общей формулы (IIIВ) или его соли

15 возможно в щелочных условиях или кислотных условиях либо проведение реакции сочетания возможно в щелочных условиях или в присутствии катализатора с получением соединения общей формулы (IIIС) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

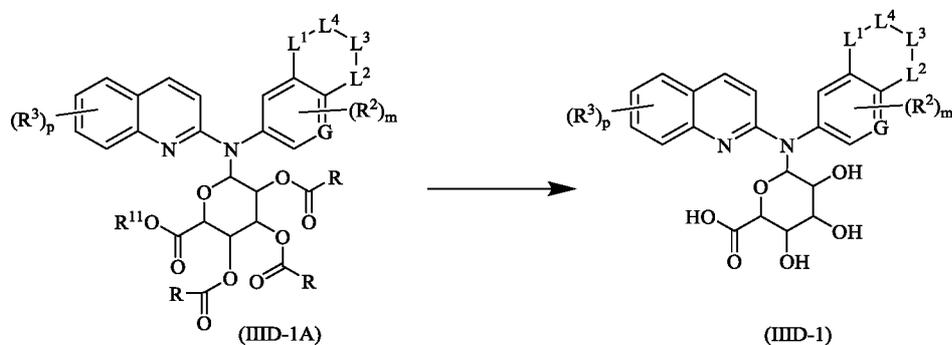
20

X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl ;

G , L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , R^2 , R^3 , m и p являются такими, как определено в общей формуле (IIIС).

Схема 17

Способ получения соединения общей формулы (IIID-1) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



5

проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (IIID-1A) или его соли в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (IIID-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

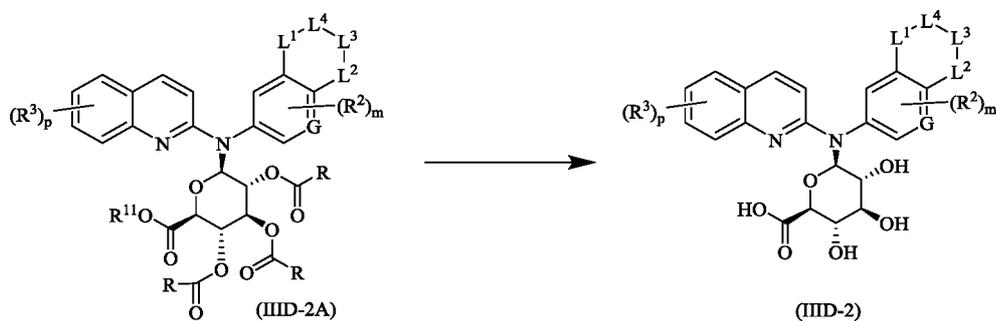
10 R и R^{11} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C_{1-6} алкил; R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил;

$G, L^1, L^2, L^3, L^4, R^2, R^3, m$ и p являются такими, как определено в общей формуле (IIID-1).

15

Схема 18

Способ получения соединения общей формулы (IIID-2) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



20 проведение реакции гидролиза сложного эфира соединения общей формулы (IIID-2A) или его соли в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (IIID-2) или его фармацевтически приемлемой соли,

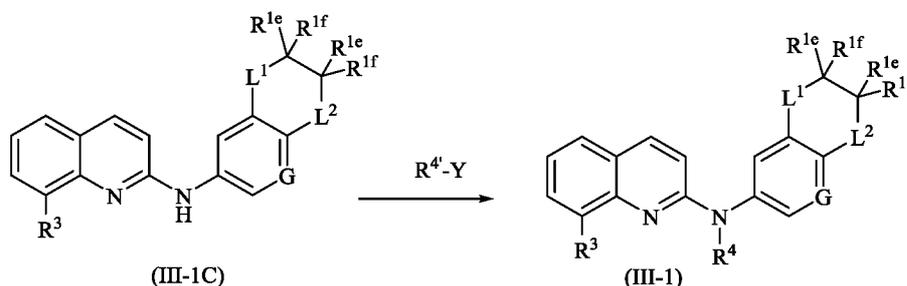
где

R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

G, L¹, L², L³, L⁴, R², R³, m и p являются такими, как определено в общей формуле (IIID-2).

Схема 19

Способ получения соединения общей формулы (III-1) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенные ниже стадии:



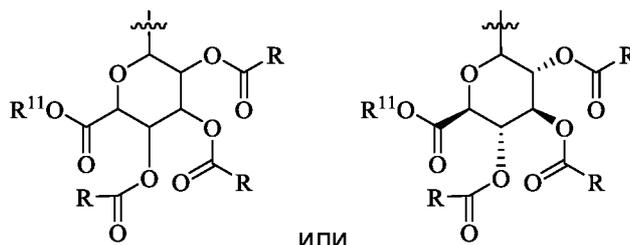
10

проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (III-1C) или его фармацевтически приемлемой соли и соединения R⁴-Y в щелочных условиях и затем удаление защитной группы на R⁴ в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (III-1) или его фармацевтически приемлемой соли,

15

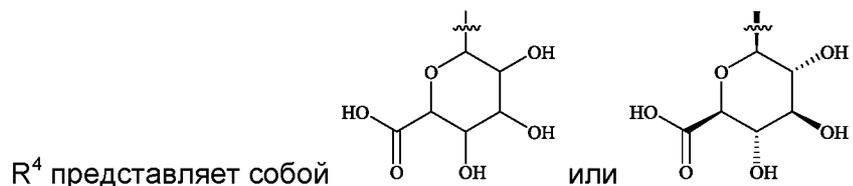
где

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;



20

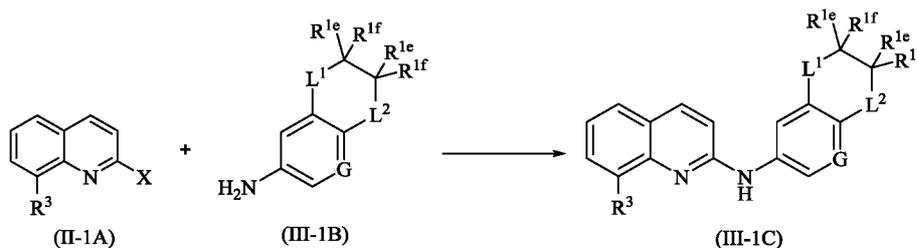
R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;



G, L¹, L², R^{1e}, R^{1f} и R³ являются такими, как определено в общей формуле (III-1); предпочтительно, R³ представляет собой галоген.

Схема 20

Способ получения соединения общей формулы (III-1C) или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, который включает приведенную ниже стадию:



проведение реакции нуклеофильного замещения с участием соединения общей формулы (II-1A) или его соли и соединения общей формулы (III-1B) или его соли возможно в щелочных условиях или кислотных условиях либо проведение реакции сочетания возможно в щелочных условиях или в присутствии катализатора с получением соединения общей формулы (III-1C) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

G, L¹, L², R^{1e}, R^{1f} и R³ являются такими, как определено в общей формуле (III-1C); предпочтительно, R³ представляет собой галоген.

Реагенты, обеспечивающие щелочные условия, указанные на приведенных выше схемах синтеза, включают органические основания и неорганические основания, при этом органические основания включают, но не ограничиваются этим, триэтиламин, пиридин, *N,N*-диизопропилэтиламин, *n*-бутиллитий, диизопропиламид лития, ацетат натрия, ацетат калия, *трет*-бутилат натрия, *трет*-бутилат калия или 1,8-диазациклоундец-7-ен, а неорганические основания включают, но не ограничиваются этим, гидрид натрия, фосфат калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, карбонат кадмия, гидроксид натрия, гидроксида лития моногидрат, гидроксид лития и гидроксид калия; предпочтительно, реагент, обеспечивающий щелочные условия, выбран из группы, состоящей из гидроксида лития моногидрата, карбоната калия, карбоната цезия и карбоната кадмия; реагенты, обеспечивающие щелочные условия, указанные на схемах 2, 6, 8, 10, 14, 16 и 20, более предпочтительно представляют собой карбонат калия или карбонат цезия; реагенты, обеспечивающие щелочные условия

в реакциях нуклеофильного замещения на схемах 1, 5, 7, 9, 13, 15 и 19, более предпочтительно представляют собой карбонат кадмия.

Реагенты, обеспечивающие щелочные условия, указанные на схемах 3, 4, 11, 12, 17 и 18, предпочтительно представляют собой гидроксида лития моногидрат и, более предпочтительно, гидроксида лития моногидрат и перекись водорода.

Реагенты, обеспечивающие щелочные условия в реакциях удаления защитной группы на R^4 , указанные на схемах 1, 5, 7, 9, 13, 15 и 19, предпочтительно представляют собой гидроксида лития моногидрат и, более предпочтительно, гидроксида лития моногидрат и перекись водорода.

Реагенты, обеспечивающие кислотные условия, указанные на приведенных выше схемах синтеза, включают, но не ограничиваются этим, меллитовую кислоту, сквариковую кислоту, трихлоруксусную кислоту, тринитробензолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту и трифторуксусную кислоту; предпочтительно, реагентом, обеспечивающим кислотные условия, является трифторуксусная кислота.

Реакции гидролиза сложного эфира, указанные на приведенных выше схемах синтеза, предпочтительно проводят в присутствии гидроксида лития моногидрата и перекиси водорода.

Катализаторы, указанные на приведенных выше схемах синтеза, включают, но не ограничиваются этим, тетракис(трифенилфосфин)палладий, дихлорид палладия, ацетат палладия, метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид, комплекс дихлорметана и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорида, трис(дифенилиденацетон)дипалладий(0) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен; предпочтительно, катализатор выбран из группы, состоящей из метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропокси-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II), трис(дифенилиденацетон)дипалладия(0) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена.

Реакцию с указанных выше стадий предпочтительно проводят в растворителе, включая, но не ограничиваясь этим: пиридин, диметилловый простой эфир этиленгликоля, уксусную кислоту, метанол, этанол, ацетонитрил, *n*-бутанол, толуол, тетрагидрофуран, дихлорметан, петролейный эфир, этилацетат, *n*-гексан,

диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, воду, *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, 1,2-дибромэтан и их смесь.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

5 На ФИГ. 1 показано влияние соединения 1, раскрытого в данном документе, на массу тела мышей с UC, индуцированным натриевой солью декстрана сульфата (DSS), где #P <0,05 указывает на значимую разницу между модельной группой и нормальной контрольной группой, ##P <0,01 указывает на высоко значимую разницу между модельной группой и нормальной контрольной группой, а ###P <0,001 указывает на в высшей степени значимую разницу между модельной группой и нормальной контрольной группой; *P <0,05 указывает на значимую разницу между получавшей лекарственное средство группой и модельной группой, **P <0,01 указывает на высоко значимую разницу между получавшей лекарственное средство группой и модельной группой, а ***P <0,001 указывает на в высшей степени значимую разницу между получавшей лекарственное средство группой и модельной группой.

На ФИГ. 2 показано влияние соединения 1, раскрытого в данном документе, на длину толстой кишки мышей с UC, индуцированным натриевой солью декстрана сульфата (DSS), где #P <0,05 указывает на значимую разницу между модельной группой и нормальной контрольной группой, ##P <0,01 указывает на высоко значимую разницу между модельной группой и нормальной контрольной группой, а ###P <0,001 указывает на в высшей степени значимую разницу между модельной группой и нормальной контрольной группой; *P <0,05 указывает на значимую разницу между получавшей лекарственное средство группой и модельной группой, **P <0,01 указывает на высоко значимую разницу между получавшей лекарственное средство группой и модельной группой, а ***P <0,001 указывает на в высшей степени значимую разницу между получавшей лекарственное средство группой и модельной группой.

30 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на примеры, которые, однако, не предназначены для ограничения настоящего изобретения.

Примеры

35 Структуры соединений устанавливали с использованием спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (MS). Сдвиги сигналов ЯМР (δ) приведены в 10^{-6} (млн⁻¹). ЯМР-анализ проводили на приборе для

ядерного магнитного резонанса AVANCE-400 от Bruker с использованием дейтерированного диметилсульфоксида (DMSO- d_6), дейтерированного хлороформа ($CDCl_3$) и дейтерированного метанола (CD_3OD) в качестве растворителей и тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

5 MS-анализы проводили на системе Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 для жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии с квадрупольным масс-спектрометром (MS) (производитель: Agilent; модель MS: квадрупольный MS 6110/6120), Waters ACQuity UPLC(сверхэффективная жидкостная хроматография)-QD/SQD (производитель: Waters, модель MS: ACQuity Qda[®] детектор (QD) от
10 Waters/одноквадрупольный детектор (SQD) от Waters) и THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (производитель: THERMO, модель MS: THERMO Q Exactive).

Анализы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили на хроматографах для высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent HPLC 1200DAD (диодный матричный детектор), Agilent HPLC 1200VWD
15 (детектор с переменной длиной волны) и Waters HPLC e2695-2489.

Анализы методом хиральной HPLC проводили на хроматографе для высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent 1260 DAD.

Для препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии использовали хроматографы для препаративной хроматографии Waters 2545-2767,
20 Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP и Gilson GX-281.

Для препаративной хиральной хроматографии использовали хроматограф для препаративной хроматографии LC-20AP от Shimadzu.

В качестве хроматографа для быстрой препаративной комби-флэш-хроматографии использовали систему CombiFlash Rf200 (TELEDYNE ISCO).

25 Для проведения анализа с использованием тонкослойной хроматографии (TLC) применяли пластинки с силикагелем HSGF254 от Yantai Huanghai или GF254 от Qingdao с толщиной слоя 0,15-0,2 мм, а с толщиной слоя 0,4-0,5 мм для разделения и очистки с применением TLC.

В качестве носителя для проведения хроматографии на колонке с силикагелем обычно использовали силикагель с размером частиц 200-300 меш (Huanghai, Yantai).
30

При определении среднего значения степени ингибирования киназ и значения IC_{50} (концентрации, вызывающей 50%-ное ингибирование) использовали микропланшетный ридер NovoStar (BMG, Germany).

35 Известные исходные вещества, описанные в данной заявке, могут быть синтезированы с использованием известных в данной области техники методов

или в соответствии с методами, известными в данной области техники, либо могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, химической компании Aldrich, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и других компаний.

5 Все реакции в разделе Примеры могут быть проведены в атмосфере аргона или в атмосфере азота, если не указано иное.

Выражение “в атмосфере аргона” или “в атмосфере азота” означает, что реакционная колба оснащена баллоном, содержащим примерно 1 л аргона или азота.

10 Выражение “в атмосфере водорода” означает, что реакционная колба оснащена баллоном, содержащим примерно 1 л водорода.

В реакциях гидрирования под давлением использовали гидрогенизатор Паппа 3916EKX, гидрогенизатор Qinglan QL-500 или гидрогенизатор HC2-SS.

Как правило, реакции гидрирования включают 3 цикла вакуумирования и продувки водородом.

15 В реакциях с облучением микроволнами использовали микроволновой реактор CEM Discover-S 908860.

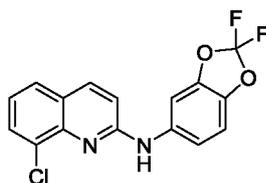
Раствор в разделе Примеры означал водный раствор, если не указано иное.

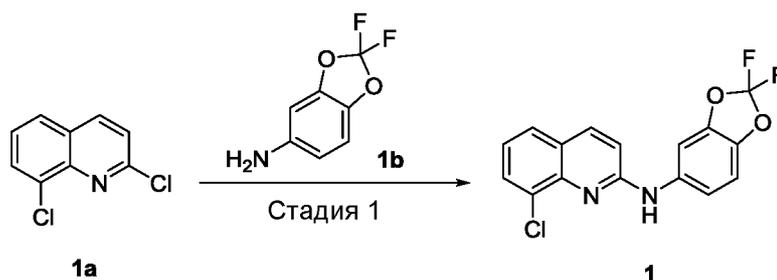
Реакции, упомянутые в разделе Примеры, проводили при комнатной температуре, т.е. от 20°C до 30°C, если не указано иное.

20 Мониторинг протекания реакций, приведенных в разделе Примеры, осуществляют с использованием тонкослойной хроматографии (TLC). Растворитель для проведения реакций, система элюентов для очистки колоночной хроматографией и система растворителей, используемая в качестве подвижной фазы для тонкослойной хроматографии, включают: систему А: 25 дихлорметан/метанол и систему В: *n*-гексан/этилацетат. Соотношение объемов растворителей корректировали в соответствии с полярностью соединения или путем добавления небольшого количества щелочных или кислотных реагентов, таких как триэтиламин и уксусная кислота.

30

Пример 1

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **1****1**



2,8-Дихлорхинолин **1a** (100 мг; 0,51 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) и 5-амино-2,2-дифтор-1,3-бензо[1,3]диоксолан **1b** (105 мг; 0,61 ммоль; Shanghai Haohong Scientific Co., Ltd.) растворяли в изопропанол (1 мл), полученный раствор нагревали до 90°C и оставляли взаимодействовать в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и затем проводили разделение и очистку препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; для элюирования: 0,1%-ный водный раствор муравьиной кислоты и ацетонитрил; градиент ацетонитрила: 65%-85%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **1** (150 мг; выход: 89%).

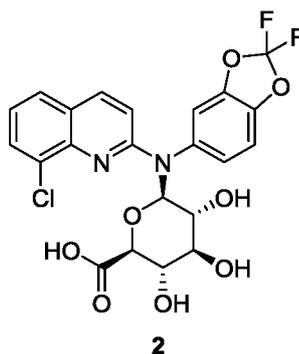
MS m/z (ESI (электрораспылительная ионизация)): 335,0 [M+1].

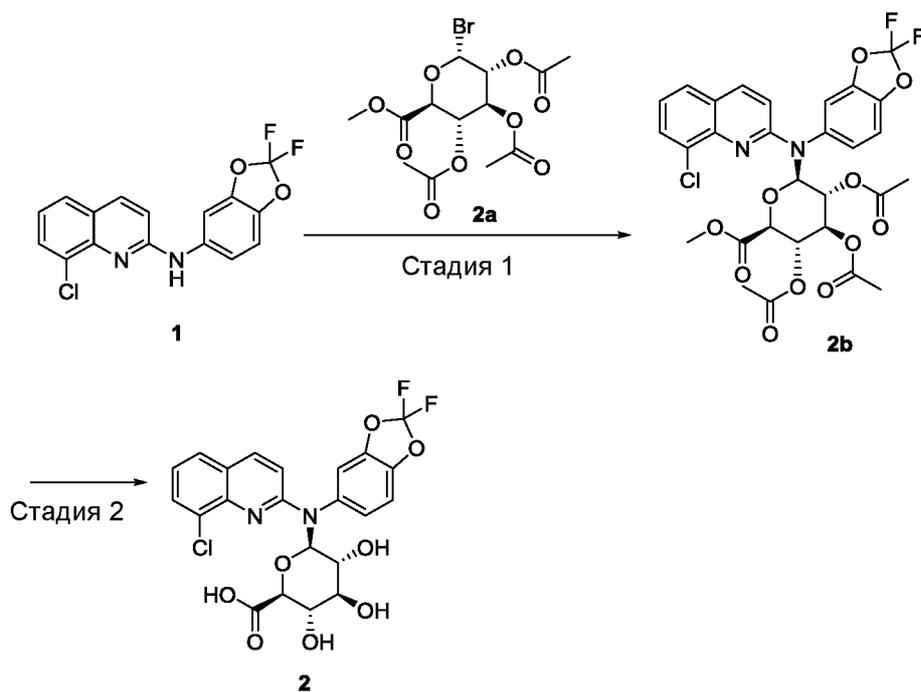
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.14 (d, 1H).

15

Пример 2

(2S,3S,4S,5R,6R)-6-((8-Хлорхинолин-2-ил)(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновая кислота **2**





Стадия 1

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-((8-Хлорхинолин-2-ил)(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)амино)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триилтриацетат **2b**

5 Соединение **1** (500 мг; 1,49 ммоль) растворяли в толуоле (30 мл) и добавляли карбонат кадмия (155 мг; 0,90 ммоль). Полученную смесь нагревали до 140°C для отделения воды в течение 12 ч и затем добавляли метил-1-бром-1-дезоксидезокси-2,3,4-три-*O*-ацетил- α -*D*-глюкуронат **2a** (1,05 г; 2,64 ммоль; Accela ChemBio Inc.) с последующим отделением воды при 140°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении для удаления толуола и очищали колоночной хроматографией с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **2b** (340 мг; выход: 35%).

MS *m/z* (ESI): 651,0 [M+1].

15

Стадия 2

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-((8-Хлорхинолин-2-ил)(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновая кислота **2**

20 Гидроксида лития моногидрат (450 мг; 10,74 ммоль) растворяли в воде (5 мл), добавляли перекись водорода (1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли к раствору соединения **2b** (340 мг; 0,52 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл) и затем pH смеси подводили до 3,

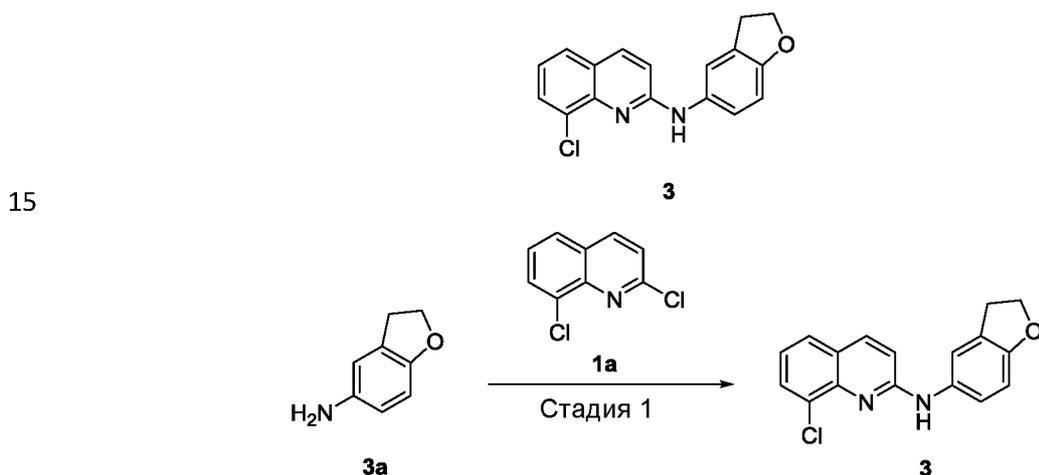
используя 1 н раствор соляной кислоты, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и затем проводили разделение и очистку препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 25%-45%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **2** (95 мг; выход: 36%).

MS m/z (ESI): 511,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.05-4.82 (m, 2H), 3.55-3.36 (m, 4H), 2.98 (t, 1H).

Пример 3

8-Хлор-*N*-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)хинолин-2-амин **3**



Соединение **1a** (100 мг; 0,51 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.), 5-амино-2,3-дигидробензофуран **3a** (105 мг; 0,61 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) и трифторуксусную кислоту (0,15 мл; 2,0 ммоль) добавляли к изопропанолу (1 мл), полученную смесь нагревали до 90°C и оставляли взаимодействовать в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и затем проводили разделение и очистку препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: 0,1%-ный водный раствор муравьиной кислоты и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 45%-65%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **3** (115 мг; выход: 77%).

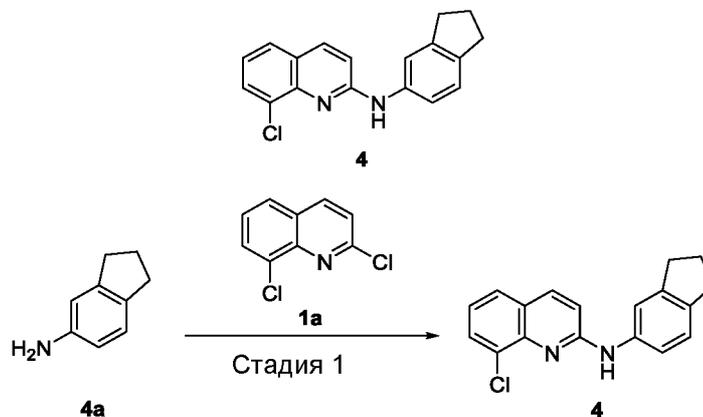
MS m/z (ESI): 297,0 [M+1].

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.22 (t, 2H).

Пример 4

8-Хлор-*N*-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)хинолин-2-амин

5



5-Инданамин **4a** (168 мг; 1,26 ммоль; TCI), соединение **1a** (100 мг; 0,51 ммоль; Shanghai Naohong Scientific Co., Ltd.) и трифторуксусную кислоту (173 мг; 1,51 ммоль) растворяли в изопропанол (3 мл), полученный раствор нагревали до 100°C и оставляли взаимодействовать в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и затем проводили разделение и очистку препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 65%-85%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **4** (129 мг; выход: 87%).

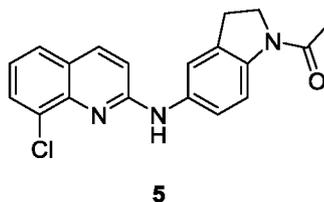
15

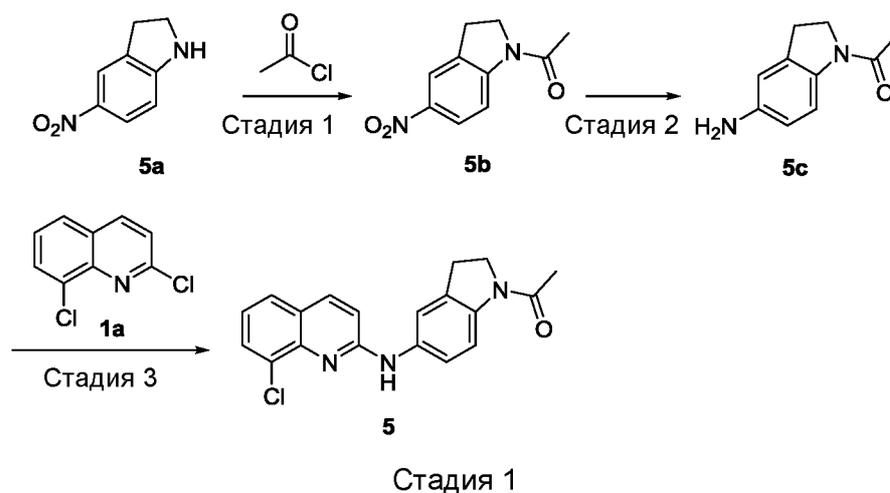
MS m/z (ESI): 295,1 [M+1].

20

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 7.90 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.17-2.09 (m, 2H).

Пример 5

1-(5-((8-Хлорхинолин-2-ил)амино)индолин-1-ил)этан-1-он **5****5**



1-(5-Нитроиндолин-1-ил)этан-1-он **5b**

5-Нитроиндолин **5a** (2,0 г; 12,19 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) и триэтиламин (1,6 г; 15,85 ммоль) добавляли к 40 мл дихлорметана и медленно добавляли ацетилхлорид (1,24 г; 15,85 ммоль) при 0°C. Затем полученная смесь естественным образом нагревалась до комнатной температуры, и ее оставляли взаимодействовать в течение 2 ч. К данной системе добавляли 30 мл воды и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **5b** (1,8 г; выход: 72%).

MS m/z (ESI): 207,1 [M+1].

Стадия 2

1-(5-Аминоиндолин-1-ил)этан-1-он **5c**

Соединение **5b** (0,8 г; 3,88 ммоль) добавляли к 10 мл метанола и добавляли палладий на угле (10%-ный; 0,2 г). Полученную смесь три раза продували водородом для удаления воздуха и оставляли взаимодействовать в атмосфере водорода в течение 2 ч. Палладий на угле удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение **5c** (неочищенный продукт; 0,5 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

MS m/z (ESI): 177,1 [M+1].

Стадия 3

1-(5-((8-Хлорхинолин-2-ил)амино)индолин-1-ил)этан-1-он **5**

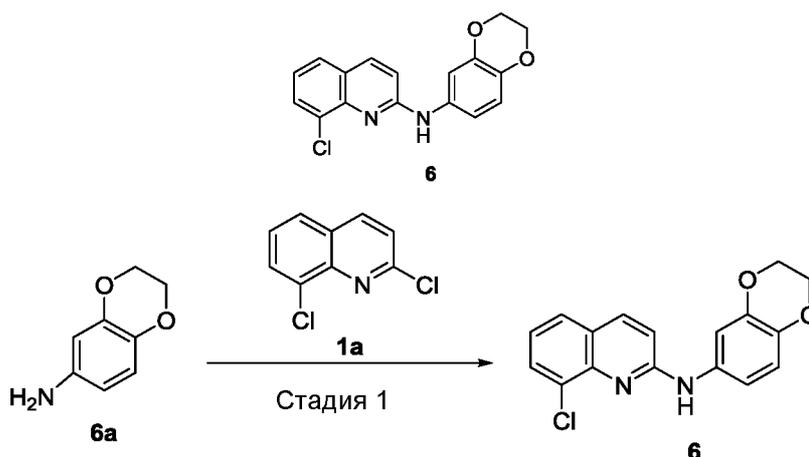
Соединение **5с** (100 мг; 0,57 ммоль), 2,8-дихлорхинолин **1а** (112 мг; 0,57 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) и трифторуксусную кислоту (64,72 мг; 0,57 ммоль) растворяли в изопропанол (1 мл), затем полученный раствор нагревали до 90°C и оставляли взаимодействовать в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и остаток очищали тонкослойной хроматографией (TLC) с использованием системы растворителей В в качестве подвижной фазы, получая указанный в заголовке продукт **5** (48 мг; выход: 25%).

MS m/z (ESI): 338,1 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.89-7.65 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.15 (s, 3H).

Пример 6

8-Хлор-*N*-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)хинолин-2-амин **6**



6-Амино-1,4-бензодиоксан **6а** (95 мг; 0,63 ммоль; TCI) и 2,8-дихлорхинолин **1а** (50 мг; 0,25 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в изопропанол (3 мл). Реакционный раствор нагревали до 100°C, оставляли взаимодействовать в течение 12 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и далее проводили разделение и очистку препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 58%-78%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **6** (63 мг; выход: 80%).

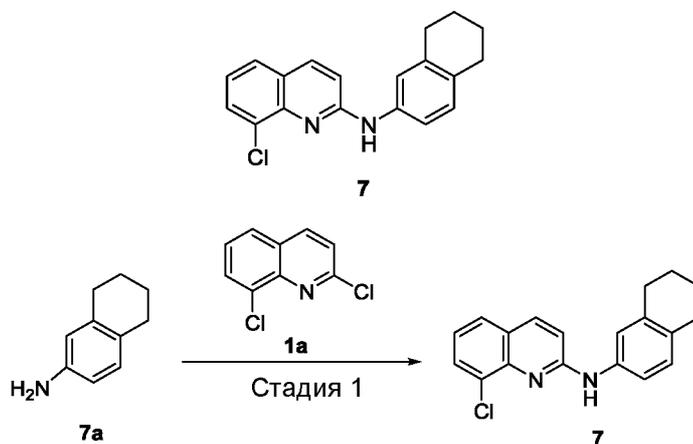
MS m/z (ESI): 313,1 [M+1].

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 7.90 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 4H).

Пример 7

8-Хлор-*N*-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)хинолин-2-амин **7**

5



5,6,7,8-Тетрагидро-2-нафтиламин **7a** (147 мг; 0,51 ммоль; TCI), 2,8-дихлорхинолин **1a** (100 мг; 0,51 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) и трифторуксусную кислоту (173 мг; 1,51 ммоль) растворяли в изопропанол (3 мл), полученный раствор нагревали до 100°C и оставляли взаимодействовать в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и затем проводили разделение и очистку препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 60%-80%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **7** (136 мг; выход: 87%).

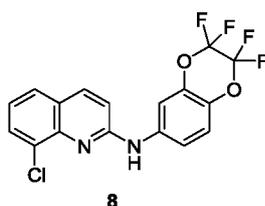
15

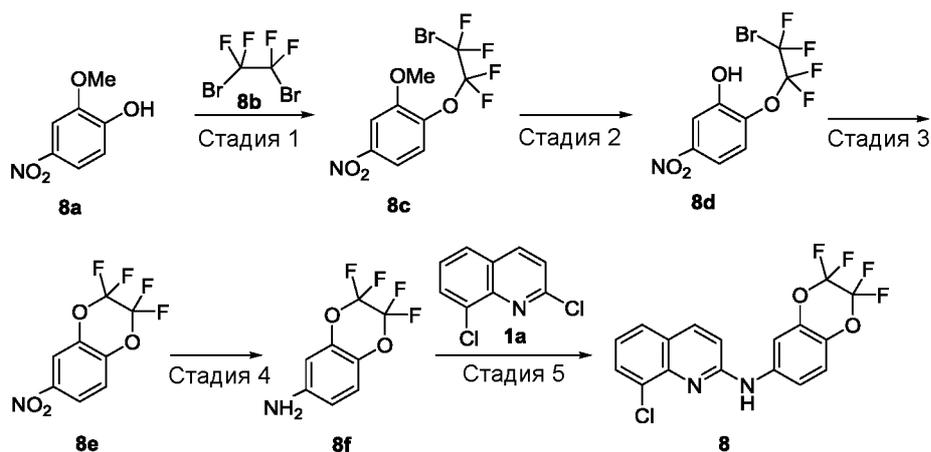
MS m/z (ESI): 309,1 [M+1].

20

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 7.88 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.88-2.68 (m, 4H), 1.90-1.74 (m, 4H).

Пример 8

8-Хлор-*N*-(2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)хинолин-2-амин **8****8**



Стадия 1

1-(2-Бром-1,1,2,2-тетрафторэтокс)-2-метокси-4-нитробензол **8c**

2-Метокси-4-нитрофенол **8a** (2,0 г; 11,82 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.), карбонат цезия (5,8 г; 17,74 ммоль), 1,2-дибромтетрафторэтан **8b** (6,2 г; 23,65 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) и 1-пропантиол (0,45 г; 5,91 ммоль; TCI) растворяли в 30 мл диметилсульфоксида, полученный раствор нагревали до 100°C и оставляли взаимодействовать в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл 2 н. раствора гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (50 мл × 3), органические фазы объединяли, затем последовательно промывали 2 н. раствором гидроксида натрия (50 мл × 3) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **8c** (2,6 г; выход: 64%).

Стадия 2

2-(2-Бром-1,1,2,2-тетрафторэтокс)-5-нитрофенол **8d**

Соединение **8c** (2,6 г; 7,56 ммоль) добавляли к 46 мл уксусной кислоты и добавляли раствор бромистоводородной кислоты (40%-ный по массе; 19 мл). Полученную смесь нагревали до 120°C, оставляли взаимодействовать в течение 30 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 50 мл воды и смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **8d** (2,0 г; выход: 79%).

MS m/z (ESI): 331,9 [M-1].

Стадия 3

2,2,3,3-Тетрафтор-6-нитро-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин **8e**

Соединение **8d** (200 мг; 0,60 ммоль) растворяли в метаноле, затем
5 добавляли гидроксид калия (37 мг; 0,66 ммоль) и осуществляли взаимодействие в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли 4 мл сульфолана. Полученную смесь нагревали до 140°C, оставляли взаимодействовать в течение 8 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 20 мл воды, смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3),
10 промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **8e** (98 мг; выход: 65%).

15

Стадия 4

2,2,3,3-Тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-амин **8f**

Соединение **8e** (95 мг; 0,38 ммоль) растворяли в 3 мл метанола, затем добавляли диоксид платины. Полученную смесь три раза продували водородом для удаления воздуха и оставляли взаимодействовать в атмосфере водорода в
20 течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **8f** (60 мг; выход: 72%).

MS m/z (ESI): 224,0 [M+1].

25

Стадия 5

8-Хлор-*N*-(2,2,3,3-тетрафтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)хинолин-2-амин

8

Соединение **8f** (60 мг; 0,27 ммоль), 2,8-дихлорхинолин **1a** (50 мг; 0,25 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.), карбонат калия (32 мг; 0,30 ммоль), 4,5-
30 бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (52 мг; 0,1 ммоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (28 мг; 0,03 ммоль) растворяли в 3 мл 1,4-диоксана, реакционный раствор нагревали до 100°C, оставляли взаимодействовать в течение 12 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл воды, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл ×
35 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при

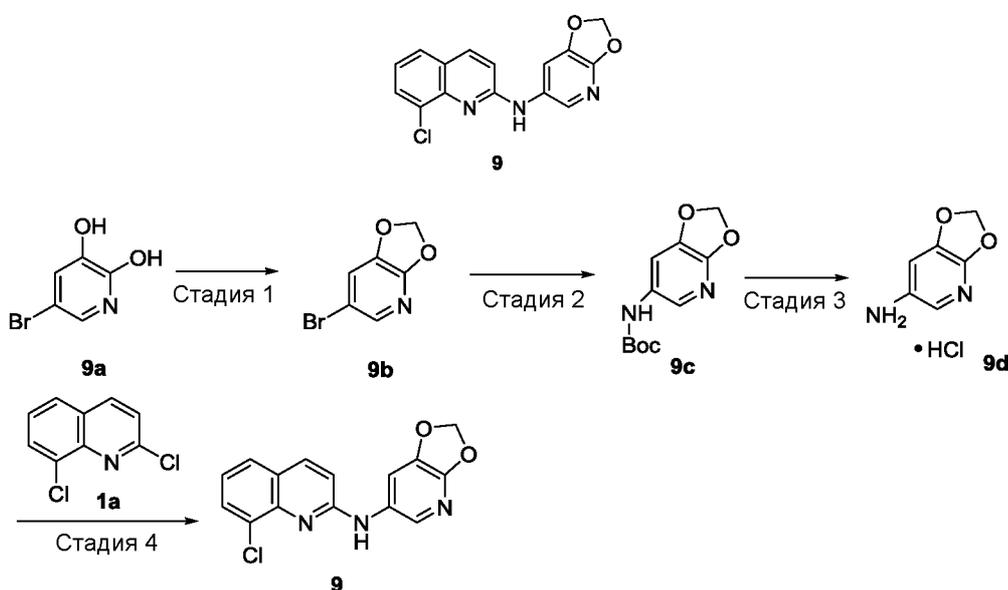
пониженном давлении и остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 80%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **8** (23 мг; выход: 24%).

MS m/z (ESI): 385,0 [M+1].

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.96-6.76 (m, 2H).

Пример 9

N-(8-Хлорхинолин-2-ил)-[1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридин-6-амин **9**



Стадия 1

6-Бром-[1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридин **9b**

2,3-Дигидрокси-5-бромпиридин **9a** (2,0 г; 10,53 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.), безводный карбонат калия (4,36 г; 31,55 ммоль), дибромметан (2,2 г; 12,65 ммоль) растворяли в 30 мл *N*-метилпирролидона, полученный раствор нагревали до 100°C, оставляли взаимодействовать в течение 12 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в 30 мл воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **9b** (300 мг; выход: 14%).

MS m/z (ESI): 201,9 [M+1], 203,9 [M+3].

Стадия 2

трет-Бутил-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пиридин-6-илкарбамат **9c**

Соединение **9b** (100 мг; 0,49 ммоль) и *трет*-бутилкарбамат (104 мг; 0,89 ммоль) растворяли в 8 мл 1,4-диоксана, затем в атмосфере азота добавляли
5 трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (45 мг; 0,049 ммоль),
2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (47 мг; 0,098 ммоль) и
трет-бутилат натрия (85 мг; 0,89 ммоль), полученную смесь нагревали до 105°C и
оставляли взаимодействовать в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до
комнатной температуры и добавляли 20 мл воды. Полученную смесь
10 экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3) и промывали насыщенным раствором
хлорида натрия (30 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом
натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и
полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с
использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение
15 **9c** (50 мг; выход: 42%).

MS m/z (ESI): 239,1 [M+1].

Стадия 3

[1,3]Диоксо[4,5-*b*]пиридин-6-амин гидрохлорид **9d**

Соединение **9c** (50 мг; 0,21 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана и по
20 каплям в ледяной бане добавляли 4 н. раствор хлористого водорода в диоксане
(425 мкл; 1,7 ммоль). По завершении добавления полученная смесь естественным
образом нагревалась до комнатной температуры, и ее оставляли
взаимодействовать при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь
концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке
25 соединение **9d** (неочищенный продукт, 36 мг), которое использовали
непосредственно на следующей стадии.

MS m/z (ESI): 139,0 [M+1].

Стадия 4

N-(8-Хлорхинолин-2-ил)-[1,3]диоксо[4,5-*b*]пиридин-6-амин **9**

30 Соединение **9d** (36 мг; 0,21 ммоль), 2,8-дихлорхинолин **1a** (30 мг;
0,15 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.), карбонат цезия (148 мг; 0,45 ммоль) и
метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопрокси-
1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II) (20 мг; 0,02 ммоль)
растворяли в 5 мл 1,4-диоксана и реакционный раствор нагревали до 100°C,
35 оставляли взаимодействовать в течение 12 ч и затем охлаждали до комнатной
температуры. Добавляли 30 мл воды, полученную смесь экстрагировали

этилацетатом (50 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, проводили разделение и очистку остатка препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters

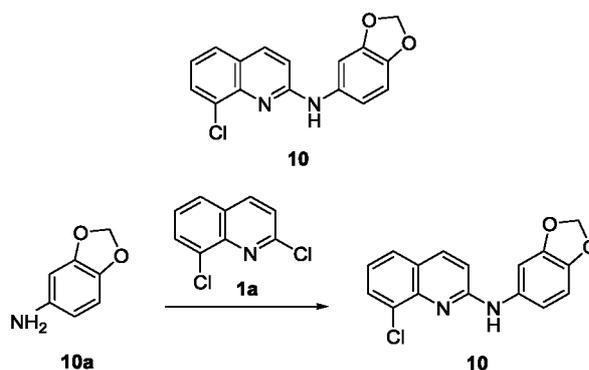
5 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор трифторуксусной кислоты (одна тысячная часть) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 50%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **9** (12 мг; выход: 26%).

MS m/z (ESI): 300,0 [M+1].

10 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 9.80 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.10(d, 1H), 6.14 (s, 2H).

Пример 10

N-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-8-хлорхинолин-2-амин **10**



15

Соединение бензо[*d*][1,3]диоксол-5-амин **10a** (693 мг; 5,05 ммоль; Vide Pharmatech Ltd.), соединение **1a** (1,0 г; 5,05 ммоль), карбонат цезия (2,64 г; 8,10 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (584 мг; 1,01 ммоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (462 мг; 0,50 моль) растворяли в 30 мл

20 1,4-диоксана, реакционный раствор нагревали до 105°C, оставляли взаимодействовать в течение 12 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл воды, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при

25 пониженном давлении и остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 10%-26%; скорость потока: 30 мл/мин), получая целевое соединение **10** (750 мг; выход: 50%).

30

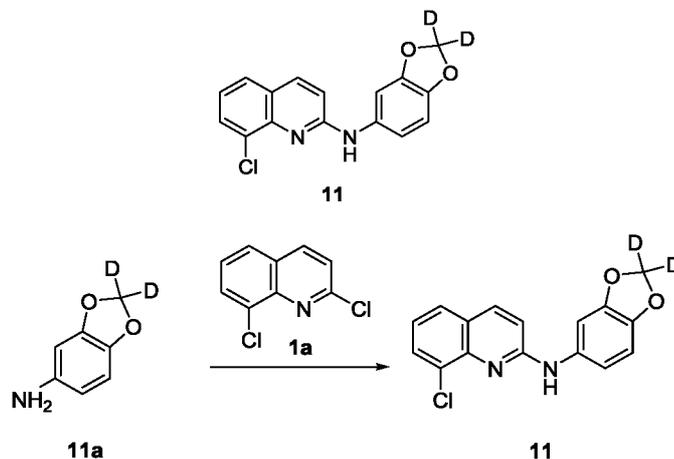
MS m/z (ESI): 299,0 [M+1].

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 9.64 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.07(d, 1H), 6.90(d, 1H), 5.99 (s, 2H).

Пример 11

N-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил-2,2- d_2)-8-хлорхинолин-2-амин **11**

5



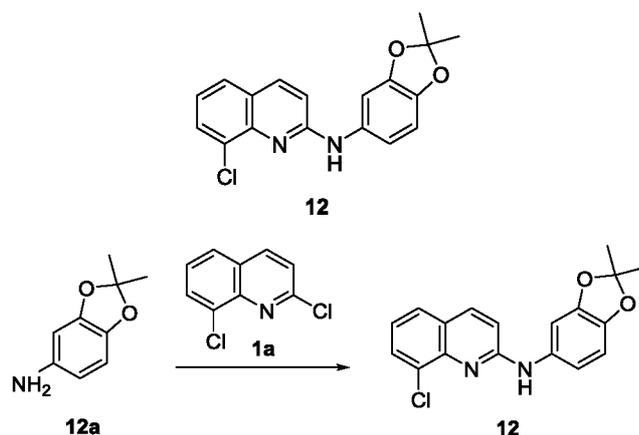
Соединение бензо[*d*][1,3]диоксол-2,2- d_2 -5-амин **11a** (170 мг; 1,21 ммоль; полученное способом, изложенным на странице 41 описания патентной заявки “WO2012037351A1” как способ 2 синтеза промежуточного соединения), соединение **1a** (240 мг; 1,21 ммоль), карбонат цезия (636 мг; 1,95 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (141 мг; 0,24 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (111 мг; 0,12 моль) растворяли в 10 мл 1,4-диоксана, реакционный раствор нагревали до 105°C, оставляли взаимодействовать в течение 12 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл воды, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и проводили разделение и очистку остатка препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (система очистки в автоматическом режиме 2767 от Waters; система для элюирования: водный раствор муравьиной кислоты (одна тысячная часть) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 45%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая целевое соединение **11** (100 мг; выход: 27%).

MS *m/z* (ESI): 300,9 [M+1].

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) 9.64 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.89 (d, 1H).

Пример 12

8-Хлор-*N*-(2,2-диметилбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **12**



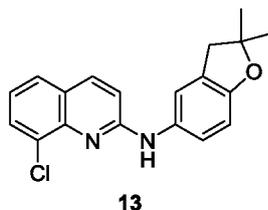
Соединение 2,2-диметилбензо[*d*][1,3]диоксол-5-амин **12a** (141 мг; 0,85 ммоль; Shanghai Haohong Scientific Co., Ltd.), соединение **1a** (146 мг; 0,74 ммоль), карбонат цезия (362 мг; 1,11 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (68 мг; 0,074 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (86 мг; 0,15 ммоль) растворяли в 5 мл 1,4-диоксана, реакционный раствор нагревали до 105°C, оставляли взаимодействовать в течение 12 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл воды, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и проводили разделение и очистку препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters-2545; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 60%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая целевое соединение **12** (132 мг; выход: 55%).

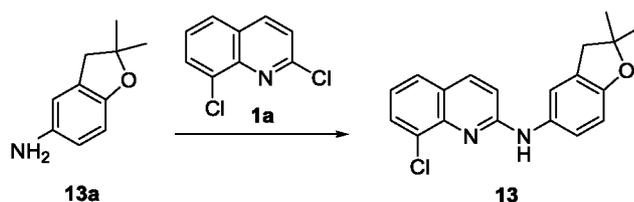
MS *m/z* (ESI): 327,1 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 1.65 (s, 6H).

Пример 13

8-Хлор-*N*-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)хинолин-2-амин **13**





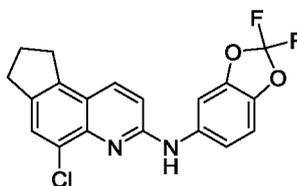
В герметично закрываемую пробирку емкостью 25 мл помещали соединение 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-5-амин **13a** (59 мг; 0,36 ммоль; полученное способом, изложенным в примере 13 на странице 72 описания патентной заявки “WO2014169845”), соединение **1a** (60 мг; 0,30 ммоль), трифторуксусную кислоту (62 мг; 0,54 ммоль) и 2 мл изопропанола, реакционную смесь нагревали до 90°C, оставляли взаимодействовать в течение 12 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 15 мл воды, значение pH полученной смеси подводили примерно до 8, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, затем экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и проводили разделение и очистку остатка препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (система очистки в автоматическом режиме 2767 от Waters; система для элюирования: водный раствор муравьиной кислоты (одна тысячная часть) и метанола; градиент метанола: 60%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая целевое соединение **13** (55 мг; выход: 56%).

MS m/z (ESI): 325,1 [M+1].

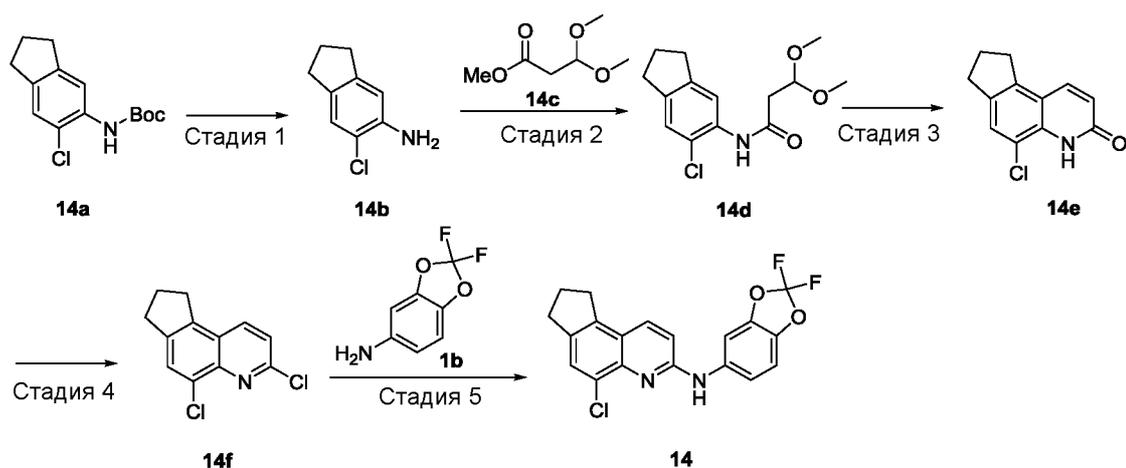
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) 9.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.78-7.60 (m, 3H), 7.22 (td, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 3.03 (s, 2H), 1.42 (s, 6H).

Пример 14

5-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-8,9-дигидро-7*H*-циклопента[*f*]хинолин-3-амин **14**



14



Стадия 1

6-Хлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-амин **14b**

В одnogорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли дихлорметан (50 мл), *трет*-бутил-(6-хлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)карбамат **14a** (3,4 г; 12,73 ммоль; полученный хорошо известным способом, описанным в “ACS Catalysis, 2018, 8, 4783-4788”) и трифторуксусную кислоту (10 мл) и полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, разбавляли 100 мл дихлорметана и последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл × 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение **14b** (неочищенный продукт; 1,55 г; выход: 73%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

MS *m/z* (ESI): 168,1 [M+1].

Стадия 2

N-(6-Хлор-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-3,3-диметоксипропанамид **14d**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (16 мл), соединение **14b** (1,55 г; 9,28 ммоль) и метил-3,3-диметоксипропионат **14c** (1,65 г; 11,14 ммоль; J&K Scientific) и затем медленно по каплям при 0°C добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 6,96 мл; 13,92 ммоль). Полученная смесь естественным образом нагревалась до комнатной температуры, и ее оставляли взаимодействовать в течение 12 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната аммония в ледяной бане для гашения реакции и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли,

промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 3), сушили и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **14d** (950 мг; выход: 36%).

Стадия 3

5-Хлор-4,7,8,9-тетрагидро-3*H*-циклопента[*f*]хинолин-3-он **14e**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли дихлорметан (10 мл) и соединение **14d** (800 мг; 2,83 ммоль) и к данной системе медленно по каплям при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (2,27 мл; 42,40 ммоль). По завершении добавления полученную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 30 мин и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в ледяную воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Смесь фильтровали и твердое вещество сушили, получая указанное в заголовке соединение **14e** (500 мг; выход: 81%).

MS *m/z* (ESI): 220,0 [M+1].

Стадия 4

3,5-Дихлор-8,9-дигидро-7*H*-циклопента[*f*]хинолин **14f**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли *N,N*-диметилформаид (2 мл) и соединение **14e** (300 мг; 1,37 ммоль). Систему нагревали до 95°C и затем медленно по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,1 мл; 1,10 ммоль). Полученную смесь оставляли взаимодействовать в течение 30 мин, затем концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида фосфора, разбавляли 20 мл этилацетата и последовательно промывали 0,2 н. раствором гидроксида натрия (30 мл × 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 3). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение **14f** (неочищенный продукт; 0,25 г; выход: 78%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

MS *m/z* (ESI): 238,0 [M+1].

Стадия 5

5-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-8,9-дигидро-7*H*-циклопента[*f*]хинолин-3-амин **14**

В одnogорлую колбу емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (2 мл), соединение **14f** (100 мг; 0,42 ммоль), трифторуксусную кислоту

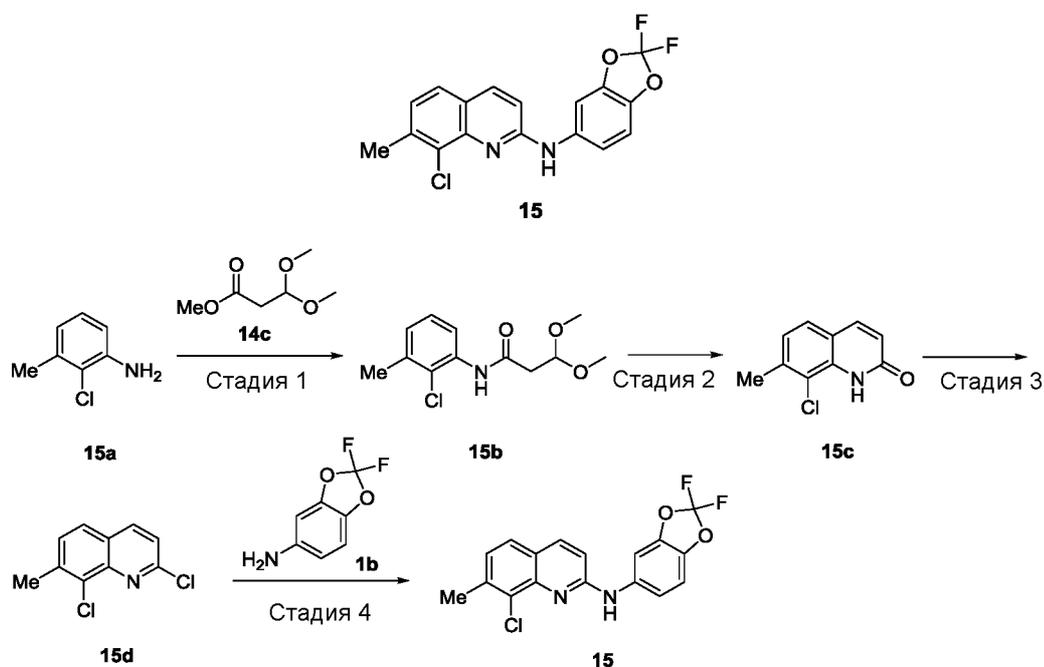
(47,89 мг; 0,42 ммоль) и соединение **1b** (73 мг; 0,42 ммоль), затем полученную смесь нагревали до 85°C, оставляли взаимодействовать в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, разбавляли 1 мл метанола и очищали тонкослойной хроматографией (TLC) с использованием системы растворителей В в качестве подвижной фазы, получая указанное в заголовке соединение **14** (78 мг; выход: 49%).

MS m/z (ESI): 375,0 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.12-2.14 (m, 2H).

Пример 15

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-7-метилхинолин-2-амин **15**



15

Стадия 1

N-(2-Хлор-3-метилфенил)-3,3-диметоксипропанами́д **15b**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (25 мл), 2-хлор-3-метиланилин **15a** (1,5 г; 10,59 ммоль; Vide Pharmatech Ltd.) и соединение **14c** (1,88 г; 11,69 ммоль). Систему охлаждали до 0°C и затем медленно по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 10,57 мл; 21,14 ммоль). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 24 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия для гашения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении

для удаления большей части органической фазы и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение **15b** (неочищенный продукт; 2,70 г; выход: 98%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2

8-Хлор-7-метилхинолин-2(1*H*)-он **15c**

В одnogорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли дихлорметан (15 мл) и соединение **15b** (2,70 г; 10,48 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (8,37 мл; 157,11 ммоль). По завершении добавления ледяную баню удаляли, смесь оставляли взаимодействовать в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в ледяную воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Смесь фильтровали, твердое вещество сушили, получая указанное в заголовке соединение **15c** (1,8 г; выход: 89%).

MS m/z (ESI): 194,0 [M+1].

Стадия 3

2,8-Дихлор-7-метилхинолин **15d**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли соединение **15c** (800 мг; 4,67 ммоль) и оксихлорид фосфора (3,16 г; 20,66 ммоль), систему нагревали до 95°C и оставляли взаимодействовать в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида фосфора и добавляли 50 мл ледяной воды. Значение pH полученной смеси подводили примерно до 8, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **15d** (620 мг; выход: 71%).

MS m/z (ESI): 211,9 [M+1].

Стадия 4

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-7-метилхинолин-2-амин **15**

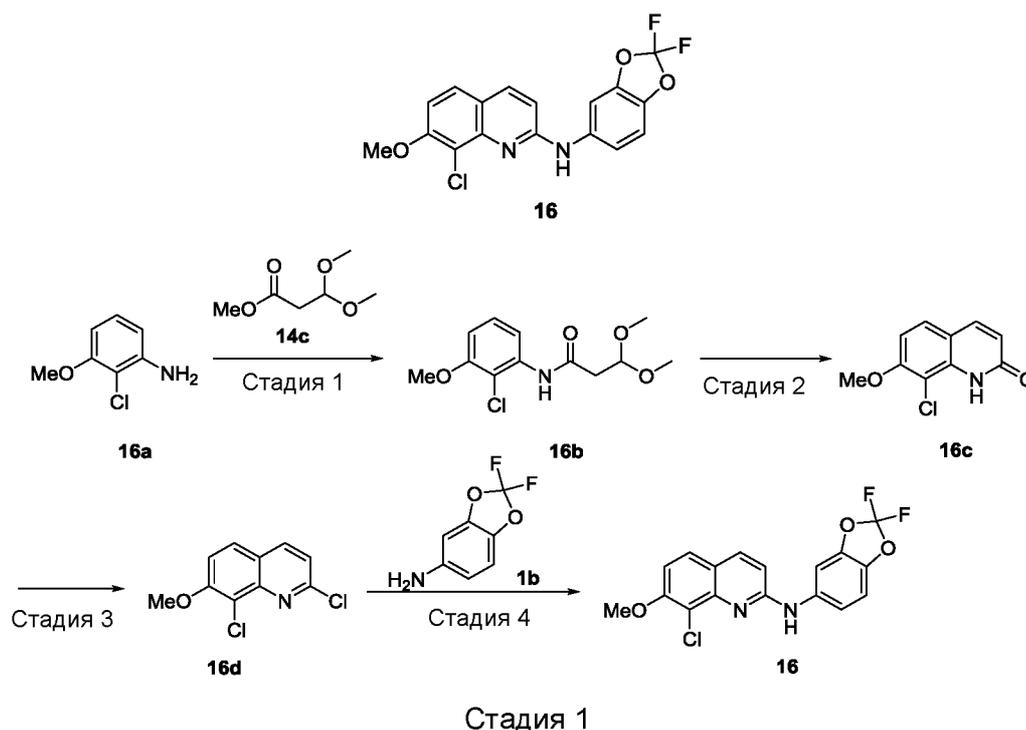
В герметично закрываемую пробирку емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (8 мл), соединение **15d** (300 мг; 1,29 ммоль), соединение **1b** (268 мг; 1,54 ммоль) и трифторуксусную кислоту (260 мг; 2,28 ммоль). Далее полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение 16 ч, затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, разбавляли 100 мл этилацетата и последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл × 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (система очистки в автоматическом режиме 2767 от Waters; система для элюирования: водный раствор муравьиной кислоты (одна тысячная часть) и метанола; градиент метанола: 65%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **15** (300 мг; выход: 73%).

MS *m/z* (ESI): 349,1 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.55 (s, 3H).

20

Пример 16

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-7-метоксихинолин-2-амин **16**

N*-(2-Хлор-3-метоксифенил)-3,3-диметоксипропанамид **16b*

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (25 мл), 2-хлор-3-метоксианилин **16a** (1,5 г; 9,51 ммоль; Vide Pharmatech Ltd.) и соединение **14c** (1,69 г; 11,40 ммоль) и медленно по каплям при 5 0°C добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 9,51 мл; 19,03 ммоль). Полученная смесь естественным образом нагревалась до комнатной температуры, и ее оставляли взаимодействовать в течение 24 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия для гашения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении 10 для удаления большей части органической фазы и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение **16b** (неочищенный продукт; 15 2,50 г; выход: 96%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2

8-Хлор-7-метоксихинолин-2(1*H*)-он **16c**

В одnogорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли дихлорметан (10 мл) и соединение **16b** (2,50 г; 9,13 ммоль) и медленно по каплям 20 при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (7,29 мл; 136,93 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, смесь оставляли взаимодействовать в течение 16 ч и далее концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в ледяную воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Смесь фильтровали и твердое вещество сушили, получая указанное в 25 заголовке соединение **16c** (1,6 г; выход: 84%).

MS *m/z* (ESI): 210,0 [M+1].

Стадия 3

2,8-Дихлор-7-метоксихинолин **16d**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли толуол 30 (8 мл), соединение **16c** (800 мг; 3,81 ммоль) и оксихлорид фосфора (1,17 г; 7,63 ммоль), систему нагревали до 100°C и оставляли взаимодействовать в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 20 мл ледяной воды. Значение pH полученной смеси подвели примерно до 8, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, и затем 35 экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **16d** (680 мг; выход: 78%).

MS m/z (ESI): 227,9 [M+1].

5

Стадия 4

8-Хлор-N-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-7-метоксихинолин-2-амин **16**

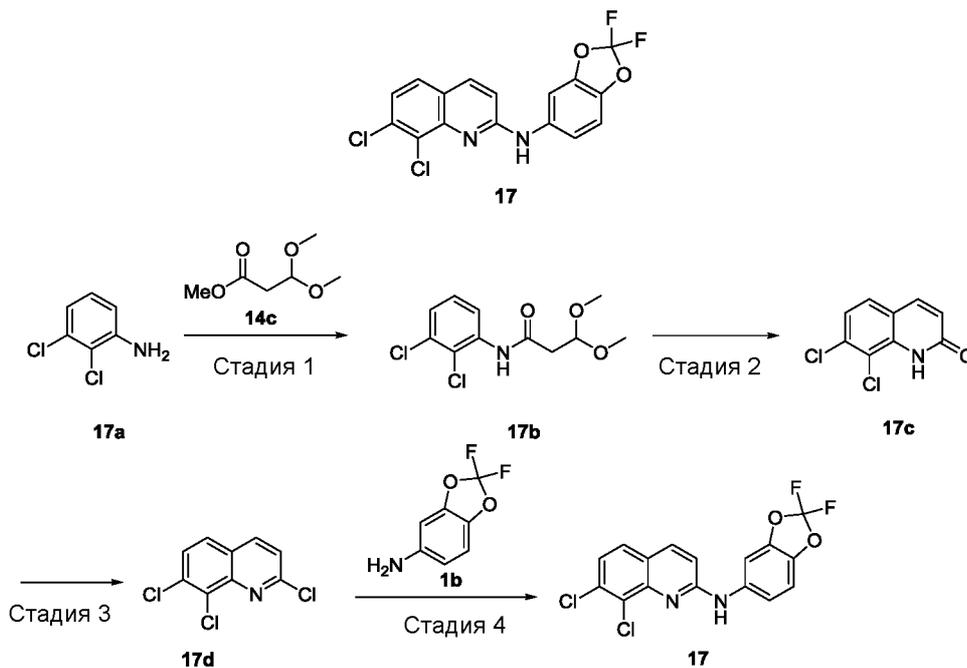
В герметично закрываемую пробирку емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (4 мл), соединение **16d** (250 мг; 1,09 ммоль), соединение **1b** (227 мг; 1,31 ммоль) и трифторуксусную кислоту (224 мг; 1,96 ммоль), затем полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение 16 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, разбавляли 100 мл этилацетата, последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл × 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая целевой продукт **16** (280 мг; выход: 70%).

MS m/z (ESI): 365,1 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.00 (s, 3H).

20

Пример 17

7,8-Дихлор-N-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **17**

Стадия 1

N-(2,3-Дихлорфенил)-3,3-диметоксипропанамид **17b**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (25 мл), 2,3-дихлоранилин **17a** (1,5 г; 9,26 ммоль; J&K Scientific) и соединение **14c** (1,65 г; 11,11 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 9,30 мл; 18,60 ммоль). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 24 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия для гашения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части органической фазы и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение **17b** (неочищенный продукт; 2,50 г; выход: 97%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2

7,8-Дихлорхинолин-2(1*H*)-он **17c**

В одногорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли дихлорметан (15 мл) и соединение **17b** (2,50 г; 8,99 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (7,18 мл; 134,79 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, смесь оставляли взаимодействовать в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в ледяную воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Смесь фильтровали и твердое вещество сушили, получая указанное в заголовке соединение **17c** (1,70 г; выход: 89%).

MS *m/z* (ESI): 214,0 [M+1].

Стадия 3

2,7,8-Трихлорхинолин **17d**

В одногорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли соединение **17c** (1,0 г; 4,67 ммоль) и оксихлорид фосфора (3,58 г; 23,36 ммоль), систему нагревали до 95°C и оставляли взаимодействовать в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида фосфора и добавляли 50 мл ледяной воды. Значение pH полученной смеси подводили примерно до 8, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органическую фазу

промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **17d** (950 мг; выход: 87%).

MS m/z (ESI): 231,9 [M+1].

Стадия 4

7,8-Дихлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **17**

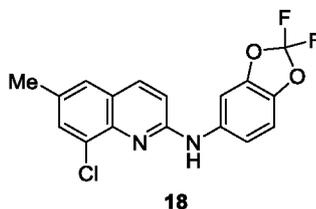
В герметично закрываемую реакционную колбу емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (8 мл), соединение **17d** (300 мг; 1,29 ммоль), соединение **1b** (268 мг; 1,54 ммоль) и трифторуксусную кислоту (260 мг; 2,28 ммоль) и затем полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение 16 ч, после чего концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, разбавляли 100 мл этилацетата и последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл × 2) и насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов А, получая целевой продукт **17** (300 мг; выход: 63%).

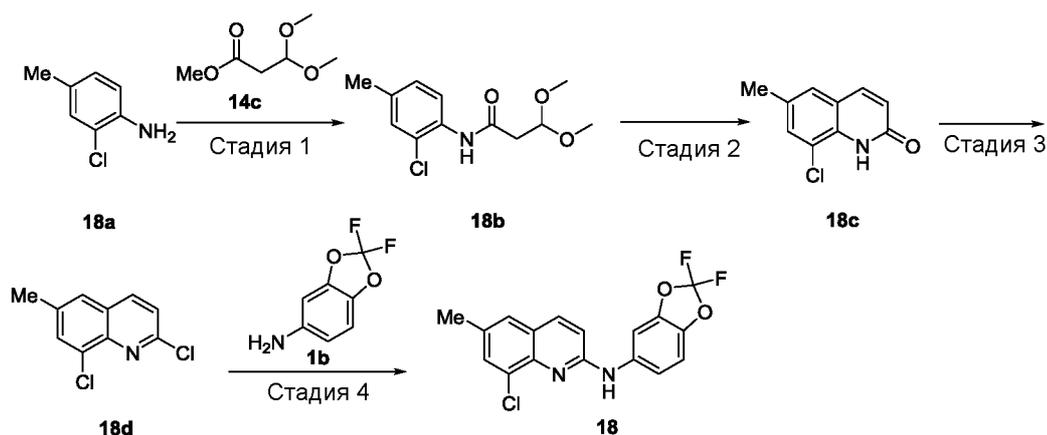
MS m/z (ESI): 369,0 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

Пример 18

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-метилхинолин-2-амин **18**





Стадия 1

N-(2-Хлор-4-метилфенил)-3,3-диметоксипропанами́д **18b**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (25 мл), 2-хлор-4-метиланилин **18a** (1 г; 7,06 ммоль; Vide Pharmatech Ltd.) и соединение **14c** (1,26 г; 8,47 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 5,30 мл; 10,60 ммоль). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 24 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия для гашения реакции и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части органической фазы и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **18b** (1,50 г; выход: 82%).

Стадия 2

8-Хлор-6-метилхинолин-2(1*H*)-он **18c**

В одnogорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли дихлорметан (2 мл) и соединение **18b** (1,50 г; 5,82 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (4,7 мл; 87,31 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, смесь оставляли взаимодействовать в течение 4 ч и далее концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в ледяную воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Смесь фильтровали и твердое вещество сушили, получая указанное в заголовке соединение **18c** (0,8 г; выход: 71%).

MS *m/z* (ESI): 194,0 [M+1].

Стадия 3

2,8-Дихлор-6-метилхинолин **18d**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли соединение **18c** (0,5 г; 2,58 ммоль) и оксихлорид фосфора (2 мл), систему
5 нагревали до 95°C и оставляли взаимодействовать в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида фосфора и добавляли 50 мл ледяной воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия,
10 фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **18d** (0,3 г; выход: 55%).

MS m/z (ESI): 212,0 [M+1].

Стадия 4

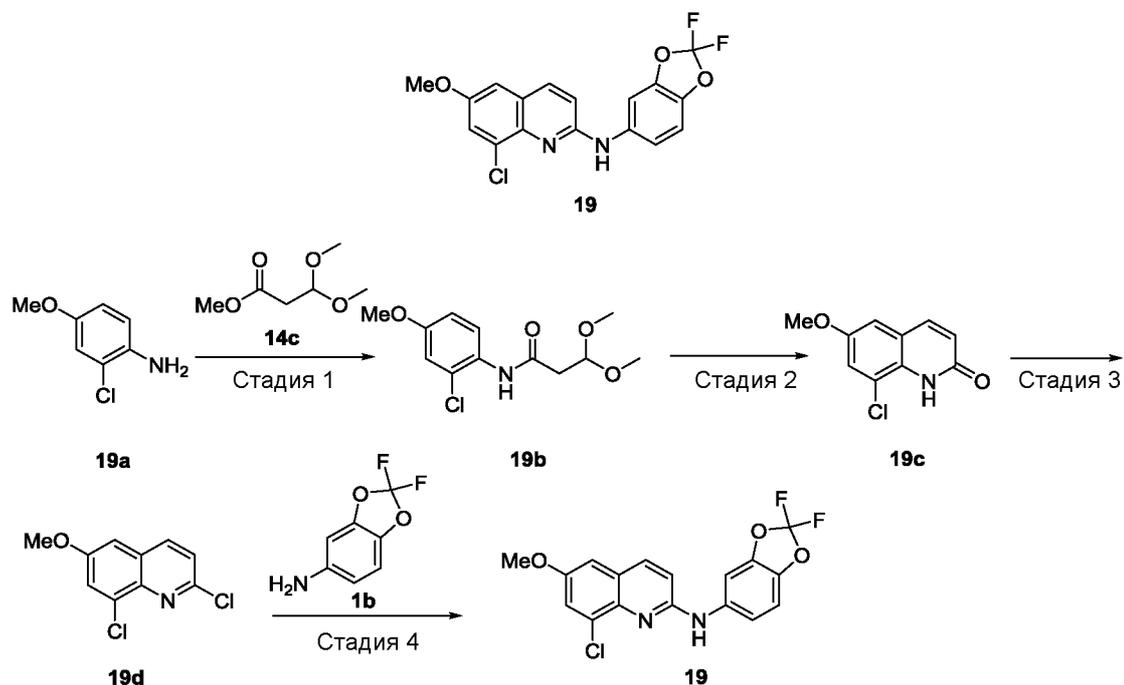
8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-метилхинолин-2-амин **18**

В герметично закрываемую пробирку емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (3 мл), соединение **18d** (50 мг; 0,24 ммоль), соединение **1b** (102 мг; 0,59 ммоль) и трифторуксусную кислоту (67 мг; 0,59 ммоль), затем полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение
20 16 ч и далее охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл воды, смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters
25 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 70%-90%; скорость потока: 30 мл/мин); получая указанное в заголовке соединение **18** (55 мг; выход: 67%).

MS m/z (ESI): 349,1 [M+1].

30 ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

Пример 19

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-метоксихинолин-2-амин **19**

5

Стадия 1

N-(2-Хлор-4-метоксифенил)-3,3-диметоксипропанамид **19b**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (25 мл), 2-хлор-4-метоксианилин **19a** (1 г; 6,35 ммоль; Vide Pharmatech Ltd.) и соединение **14c** (1,13 г; 7,61 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 4,76 мл; 9,52 ммоль). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 24 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия для гашения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части органической фазы и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **19b** (1,20 г; выход: 69%).

Стадия 2

8-Хлор-6-метоксихинолин-2(1*H*)-он **19c**

В одnogорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли дихлорметан (2 мл) и соединение **19b** (1,20 г; 4,38 ммоль) и медленно по каплям

при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (3,52 мл; 65,76 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, смесь оставляли взаимодействовать в течение 4 ч и далее концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в ледяную воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Смесь фильтровали и твердое вещество сушили, получая указанное в заголовке соединение **19c** (0,6 г; выход: 65%).

MS m/z (ESI): 210,0 [M+1].

Стадия 3

2,8-Дихлор-6-метоксихинолин **19d**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли соединение **19c** (500 мг; 2,39 ммоль) и оксихлорид фосфора (2,5 мл), систему нагревали до 95°C и оставляли взаимодействовать в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида фосфора и добавляли 50 мл ледяной воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **19d** (75 мг; выход: 14%).

MS m/z (ESI): 228,0 [M+1].

Стадия 4

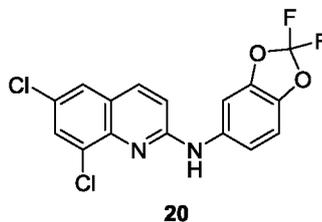
8-Хлор-N-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-6-метоксихинолин-2-амин **19**

В герметично закрываемую реакционную колбу емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (3 мл), соединение **19d** (75 мг; 0,33 ммоль), соединение **1b** (142 мг; 0,82 ммоль) и трифторуксусную кислоту (94 мг; 0,82 ммоль), затем полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение 16 ч и далее охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 65%-85%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **19** (55 мг; выход: 67%).

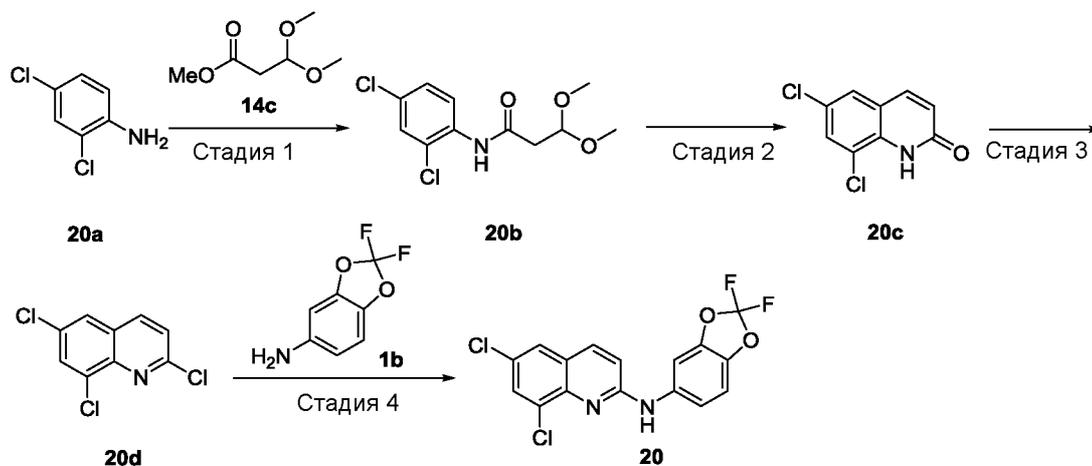
MS m/z (ESI): 365,1 [M+1].

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

Пример 20

6,8-Дихлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **20**

5



Стадия 1

N-(2,4-Дихлорфенил)-3,3-диметоксипропанами́д **20b**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (25 мл), 2,4-дихлоранилин **20a** (1,0 г; 6,17 ммоль; J&K Scientific) и соединение **14c** (1,10 г; 7,41 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 4,63 мл; 9,26 ммоль). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 24 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия для гашения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части органической фазы и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **20b** (1,40 г; выход: 82%).

Стадия 2

6,8-Дихлорхинолин-2(1*H*)-он **20c**

В одnogорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли дихлорметан (2 мл) и соединение **20b** (1,20 г; 4,31 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (3,52 мл; 65,76 ммоль).
5 Затем ледяную баню удаляли, смесь нагревали до 90°C, оставляли взаимодействовать в течение 4 ч и далее концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в ледяную воду, и твердое вещество выпадало в осадок. Смесь фильтровали и твердое
10 вещество сушили, получая указанное в заголовке соединение **20c** (0,5 г; выход: 54%).

MS *m/z* (ESI): 213,9 [M+1].

Стадия 3

2,6,8-Трихлорхинолин **20d**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли соединение **20c** (300 мг; 1,40 ммоль) и оксихлорид фосфора (2 мл), систему нагревали до 95°C и оставляли взаимодействовать в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида фосфора и добавляли 50 мл ледяной воды. Полученную смесь экстрагировали
20 этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая
указанное в заголовке соединение **20d** (240 мг; выход: 74%).

25 MS *m/z* (ESI): 231,9 [M+1].

Стадия 4

6,8-Дихлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **20**

В герметично закрываемую пробирку емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (3 мл), соединение **20d** (100 мг; 0,43 ммоль), соединение
30 **1b** (82 мг; 0,47 ммоль) и трифторуксусную кислоту (123 мг; 1,08 ммоль), затем полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение 16 ч и далее охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3), промывали насыщенным
раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и
35 концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters

2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 80%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **20** (55 мг; выход: 63%).

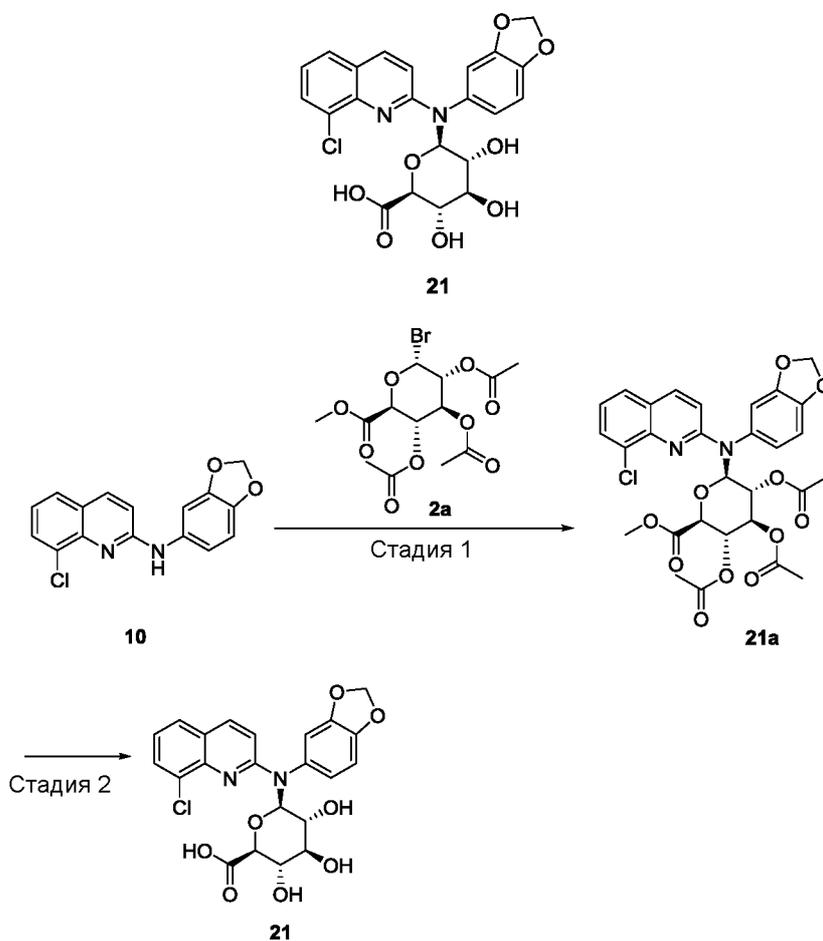
5 MS m/z (ESI): 369,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94-6.72 (m, 2H).

Пример 21

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил(8-хлорхинолин-2-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновая кислота **21**

10



Стадия 1

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил(8-хлорхинолин-2-ил)амино)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триилтриацетат **21a**

15

Соединение **10** (380 мг; 1,27 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и добавляли карбонат кадмия (131 мг; 0,76 ммоль). Полученную смесь нагревали до 145°C для отделения воды в течение 12 ч, затем добавляли соединение **2a** (606 мг; 1,53 ммоль) с последующим отделением воды при 145°C в течение 24 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления толуола и остаток очищали колоночной хроматографией с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **21a** (450 мг; выход: 58%).

5 MS m/z (ESI): 615,0 [M+1].

Стадия 2

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил(8-хлорхинолин-2-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновая кислота **21**

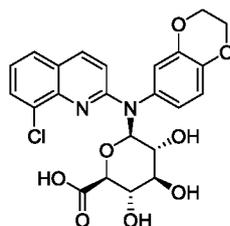
Гидроксида лития моногидрат (645 мг; 15,35 ммоль) растворяли в воде (4 мл) и добавляли 30%-ный раствор перекиси водорода (1,83 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли к раствору соединения **21a** (450 мг; 0,51 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл), затем pH смеси подводили до 4, используя 1 н. раствор соляной кислоты, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и затем очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 15%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **21** (85 мг; выход: 35%).

MS m/z (ESI): 475,1 [M+1].

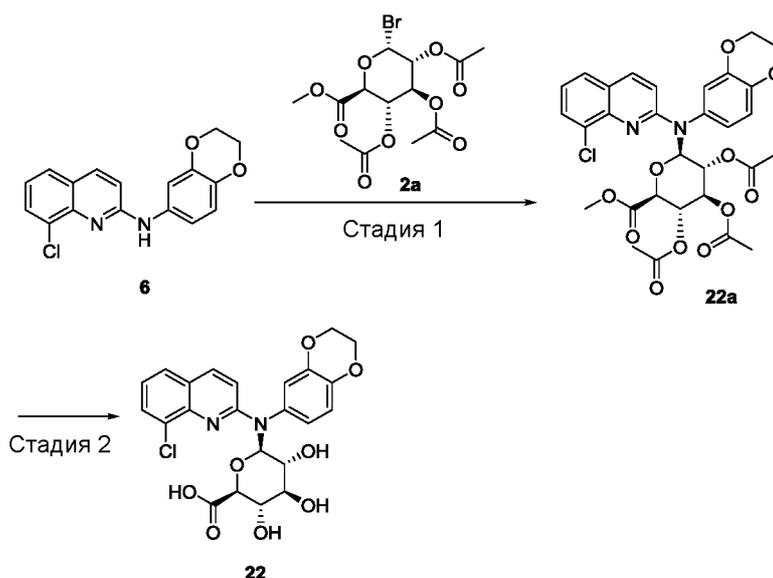
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.00-6.86 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.13 (d, 2H), 5.08-4.82 (m, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.06 (t, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H).

Пример 22

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-((8-Хлорхинолин-2-ил)(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновая кислота **22**



22



Стадия 1

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-((8-Хлорхинолин-2-ил)(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)амино)-6-(метоксикарбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3,4,5-триилтриацетат **22a**

5 Соединение **6** (500 мг; 1,60 ммоль) растворяли в толуоле (30 мл) и добавляли карбонат кадмия (165 мг; 0,96 ммоль). Полученную смесь нагревали до 140°C для отделения воды в течение 12 ч, затем добавляли соединение **2a** (1,90 г; 4,80 ммоль) с последующим отделением воды при 140°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при

10 пониженном давлении для удаления толуола и остаток очищали колоночной хроматографией с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **22a** (400 мг; выход: 40%).

MS *m/z* (ESI): 629,0 [M+1].

Стадия 2

15 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-((8-Хлорхинолин-2-ил)(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)амино)-3,4,5-тригидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновая кислота **22**

Гидроксида лития моногидрат (534 мг; 12,72 ммоль) растворяли в воде (5 мл) и добавляли 30%-ный раствор перекиси водорода (1,1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем

20 добавляли к раствору соединения **22a** (400 мг; 0,64 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором тиосульфата натрия (20 мл), затем pH смеси подводили до 4, используя 1 н. раствор соляной кислоты, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия

25 (100 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и затем

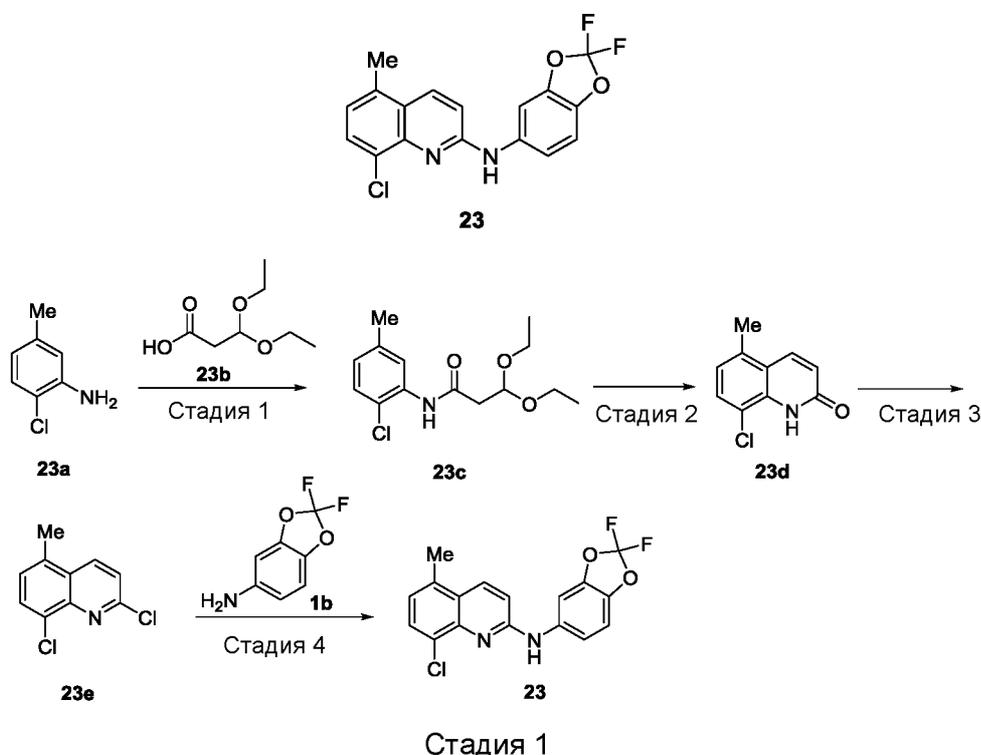
очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 20%-65%; скорость потока: 30 мл/мин); получая указанное в заголовке соединение **22** (95 мг; выход: 36%).

MS m/z (ESI): 489,1 [M+1].

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.03-4.83 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 4H), 3.54 (d, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.08 (t, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H).

Пример 23

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-5-метилхинолин-2-амин **23**



N-(2-Хлор-5-метилфенил)-3,3-диэтоксипропанамида **23с**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли *N,N*-диметилформаид (5 мл), 2-хлор-5-метиланилин **23а** (0,5 г; 3,53 ммоль; Vide Pharmatech Ltd.) и 3,3-диэтоксипропановую кислоту **23b** (0,63 г; 3,88 ммоль; J&K Scientific) и медленно при 0°C добавляли 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (2,01 г; 5,29 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,91 г; 7,06 ммоль). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 24 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия для гашения реакции

и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке
5 соединение **23c** (неочищенный продукт; 1,0 г; выход: 99%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2

8-Хлор-5-метилхинолин-2(1*H*)-он **23d**

В одnogорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли
10 дихлорметан (2 мл) и соединение **23c** (1,00 г; 3,5 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (3,35 мл; 62,98 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, смесь оставляли взаимодействовать в течение 4 ч и далее концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в 50 мл ледяной воды и полученную смесь экстрагировали
15 этилацетатом (50 мл × 5). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в
20 заголовке соединение **23d** (0,26 г; выход: 38%).

MS m/z (ESI): 194,0 [M+1].

Стадия 3

2,8-Дихлор-5-метилхинолин **23e**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли
25 соединение **23d** (0,26 г; 1,34 ммоль) и оксихлорид фосфора (2 мл), систему нагревали до 95°C и оставляли взаимодействовать в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида фосфора и добавляли ледяную воду (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу промывали насыщенным раствором
30 хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **23e** (неочищенный продукт; 0,28 г; выход: 99%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

MS m/z (ESI): 212,0 [M+1].

Стадия 4

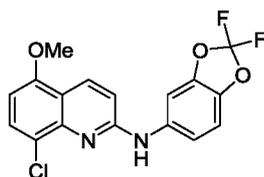
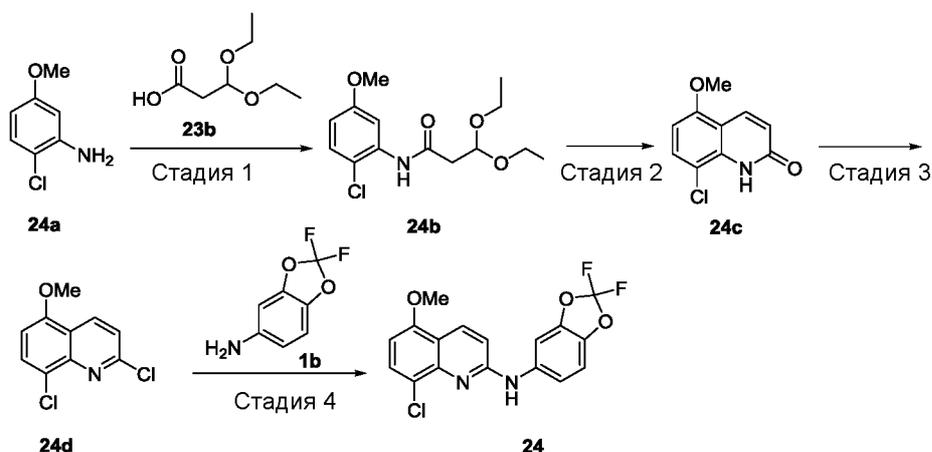
8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-5-метилхинолин-2-амин **23**

В герметично закрываемую пробирку емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (3 мл), соединение **23e** (100 мг; 0,47 ммоль), соединение **1b** (97 мг; 0,56 ммоль) и трифторуксусную кислоту (161 мг; 1,41 ммоль), затем полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение 16 ч и далее охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл воды, смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 70%-90%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **23** (80 мг; выход: 48%).

MS *m/z* (ESI): 349,1 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).

Пример 24

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-5-метоксихинолин-2-амин **24****24**

Стадия 1

N-(2-Хлор-5-метоксифенил)-3,3-диэтоксипропанамид **24b**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли *N,N*-диметилформаид (5 мл), 2-хлор-5-метоксианилин **24a** (0,5 г; 3,17 ммоль; Vide Pharmatech Ltd.) и соединение **23b** (0,63 г; 3,88 ммоль) и медленно при 0°C добавляли 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (2,01 г; 5,29 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,91 г; 7,06 ммоль). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 24 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия для гашения реакции и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение **24b** (неочищенный продукт; 0,95 г; выход: 99%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2

8-Хлор-5-метоксихинолин-2(1*H*)-он **24c**

В одногорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли дихлорметан (2 мл) и соединение **24b** (0,95 г; 3,14 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (2,52 мл; 47,22 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, смесь оставляли взаимодействовать в течение 4 ч и далее концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в 50 мл ледяной воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 5). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **24c** (0,26 г; выход: 40%).

MS *m/z* (ESI): 210,0 [M+1].

Стадия 3

2,8-Дихлор-5-метоксихинолин **24d**

В одногорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли соединение **24c** (365 мг; 1,26 ммоль) и оксихлорид фосфора (2,5 мл), систему нагревали до 95°C и оставляли взаимодействовать в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида

фосфора и добавляли 50 мл ледяной воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **24d** (неочищенный продукт; 288 мг; выход: 99%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

MS m/z (ESI): 228,0 [M+1].

Стадия 4

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-5-метоксихинолин-2-амин **24**

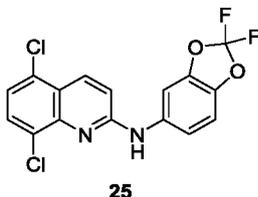
В герметично закрываемую пробирку емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (3 мл), соединение **24d** (288 мг; 1,26 ммоль), соединение **1b** (218 мг; 1,26 ммоль) и трифторуксусную кислоту (431 мг; 3,78 ммоль), затем полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение 16 ч и далее охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл воды, смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 65%-85%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **24** (230 мг; выход: 49%).

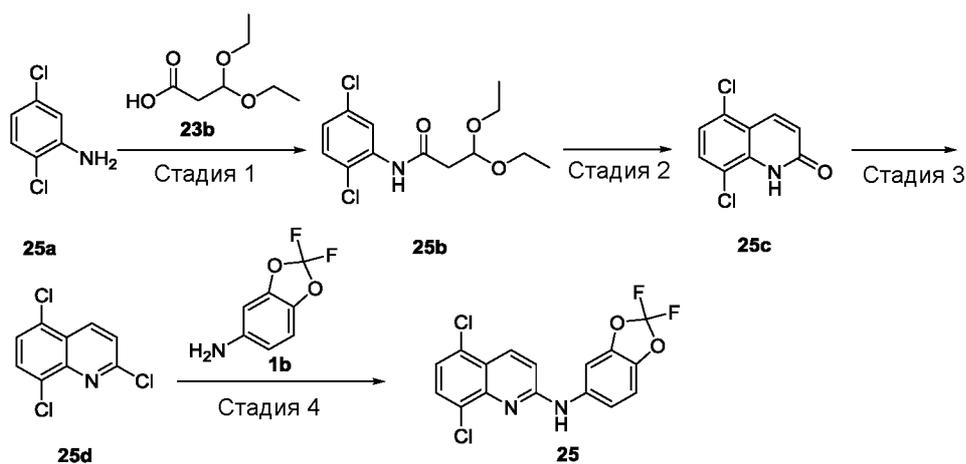
MS m/z (ESI): 365,1 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.97 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.95 (s, 3H).

Пример 25

5,8-Дихлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **25**





N-(2,5-Дихлорфенил)-3,3-диэтоксипропанамид **25b**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли *N,N*-диметилформаид (5 мл), 2,5-дихлоранилин **25a** (0,5 г; 3,08 ммоль; Vide Pharmatech Ltd.) и соединение **23b** (0,50 г; 3,39 ммоль) и медленно при 0°C добавляли 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (2,01 г; 5,29 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,91 г; 7,06 ммоль). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 24 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия для гашения реакции и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение **25b** (неочищенный продукт; 0,94 г; выход: 99%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2

5,8-Дихлорхинолин-2(1*H*)-он **25c**

В одnogорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли дихлорметан (2 мл) и соединение **25b** (0,51 г; 1,67 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (1,33 мл; 25,05 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, смесь оставляли взаимодействовать в течение 4 ч и далее концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Реакционную смесь по каплям добавляли в 50 мл ледяной воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при

пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **25c** (0,21 г; выход: 56%).

MS m/z (ESI): 214,1 [M+1].

5

Стадия 3

2,5,8-Трихлорхинолин **25d**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли соединение **25c** (213 мг; 0,99 ммоль) и оксихлорид фосфора (2 мл), систему нагревали до 95°C и оставляли взаимодействовать в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида фосфора и добавляли 50 мл ледяной воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **25d** (неочищенный продукт; 230 мг; выход: 99%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

10

15

MS m/z (ESI): 231,9 [M+1].

Стадия 4

5,8-Дихлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **25**

В герметично закрываемую пробирку емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (3 мл), соединение **25d** (234 мг; 1,01 ммоль), соединение **1b** (174 мг; 1,01 ммоль) и трифторуксусную кислоту (344 мг; 3,02 ммоль) и затем полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение 16 ч и далее охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 80%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **25** (230 мг; выход: 59%).

20

25

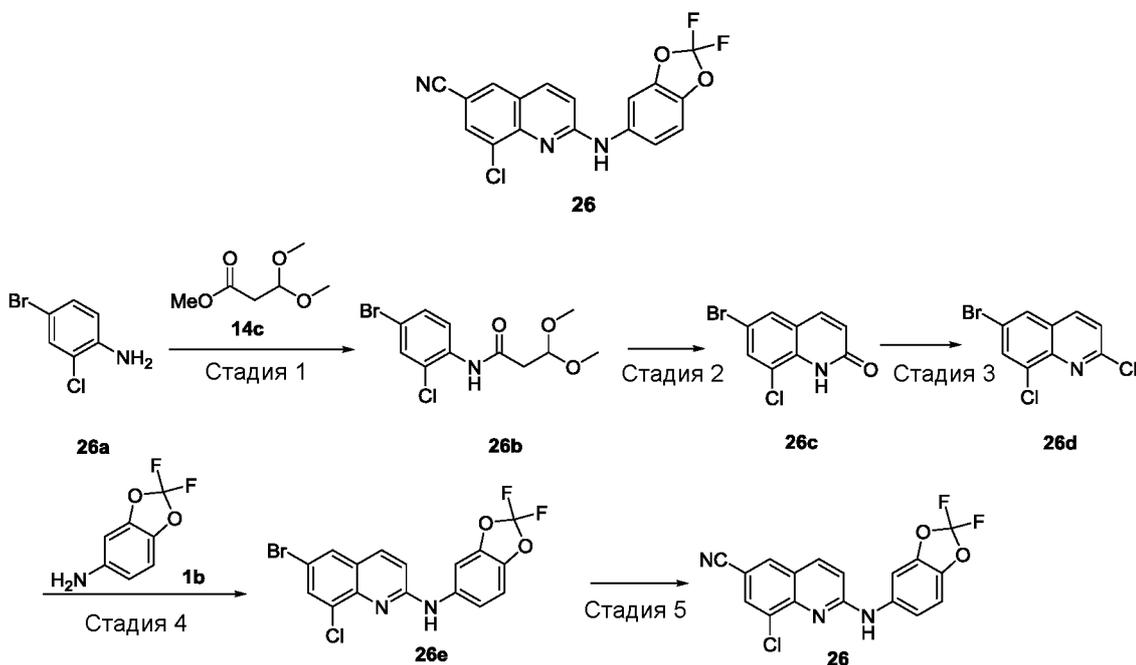
30

MS m/z (ESI): 369,0 [M+1].

35

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27 (d, 1H).

Пример 26

8-Хлор-2-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)амино)хинолин-6-карбонитрил **26**

5

Стадия 1

N-(4-Бром-2-хлорфенил)-3,3-диметоксипропанами́д **26b**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли тетрагидрофуран (25 мл), 4-бром-2-хлоранилин **26a** (3,0 г; 14,53 ммоль; J&K Scientific) и соединение **14c** (2,36 г; 15,98 ммоль) и медленно по каплям при 0°C добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 10,89 мл; 21,79 ммоль). Затем систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 24 ч. К данной системе добавляли 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония для гашения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение **26b** (неочищенный продукт; 4,60 г; выход: 98%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 2

6-Бром-8-хлорхинолин-2(1*H*)-он **26c**

В одногорлую колбу емкостью 100 мл последовательно добавляли дихлорметан (5 мл) и соединение **26b** (4,60 г; 14,25 ммоль) и медленно по каплям

при 0°C добавляли концентрированную серную кислоту (11,40 мл; 213,89 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, смесь нагревали до 90°C, оставляли взаимодействовать в течение 2 ч и далее концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в 50 мл ледяной воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 5). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **26c** (0,46 г; выход: 12%).

MS m/z (ESI): 257,9 [M+1].

Стадия 3

6-Бром-2,8-дихлорхинолин **26d**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли соединение **26c** (460 мг; 1,78 ммоль) и оксихлорид фосфора (2 мл), систему нагревали до 95°C и оставляли взаимодействовать в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида фосфора и добавляли 50 мл ледяной воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **26d** (неочищенный продукт; 440 мг; выход: 89%), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4

6-Бром-8-хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **26e**

В герметично закрываемую пробирку емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (3 мл), соединение **26d** (280 мг; 1,01 ммоль), соединение **1b** (175 мг; 1,01 ммоль) и трифторуксусную кислоту (345 мг; 3,03 ммоль), затем полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение 16 ч и далее охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **26e** (260 мг; выход: 62%).

MS m/z (ESI): 412,9 [M+1].

Стадия 5

8-Хлор-2-((2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)амино)хинолин-6-карбонитрил **26**

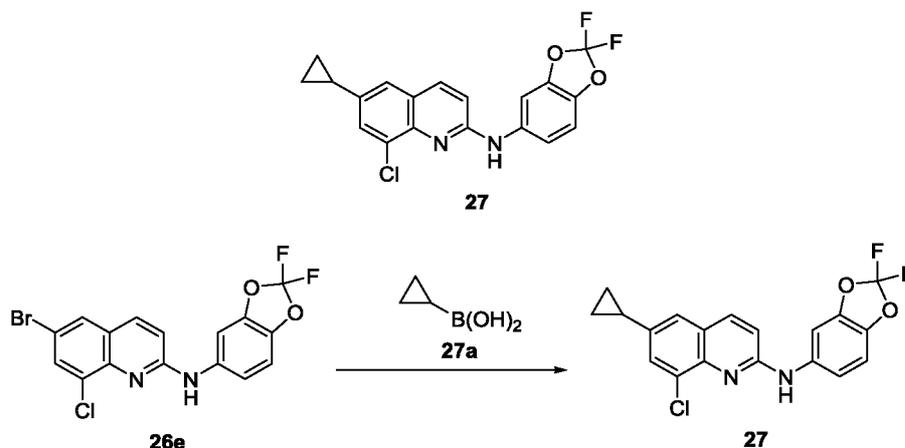
В трехгорлую колбу емкостью 25 мл последовательно добавляли *N,N*-диметилацетамид (3 мл), соединение **26e** (150 мг; 0,36 ммоль), цианид цинка (126 мг; 1,01 ммоль), цинковую пыль (3,50 мг; 0,05 ммоль), трис(дифенилиденацетон)дипалладий(0) (36 мг; 0,04 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (46 мг; 0,08 ммоль) и полученную смесь нагревали до 135°C, оставляли взаимодействовать в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 80%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **26** (55 мг; выход: 63%).

MS m/z (ESI): 360,1 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (d, 1H).

Пример 27

8-Хлор-6-циклопропил-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **27**



25

Соединение **26e** (165 мг; 0,40 ммоль) растворяли в 7,5 мл 1,4-диоксана и воды (4:1, об./об.) и добавляли циклопропилбороновую кислоту **27a** (41 мг; 0,48 ммоль; Accela ChemBio (Shanghai) Inc.), карбонат натрия (127 мг; 1,20 ммоль)

и дихлорид [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфин)ферроценпалладия(II)] (39 мг; 0,06 ммоль; Vide Pharmatech Ltd.). Полученную смесь три раза продували азотом, затем нагревали до 100°C и оставляли взаимодействовать в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (25 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 75%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **27** (20 мг; выход: 13%).

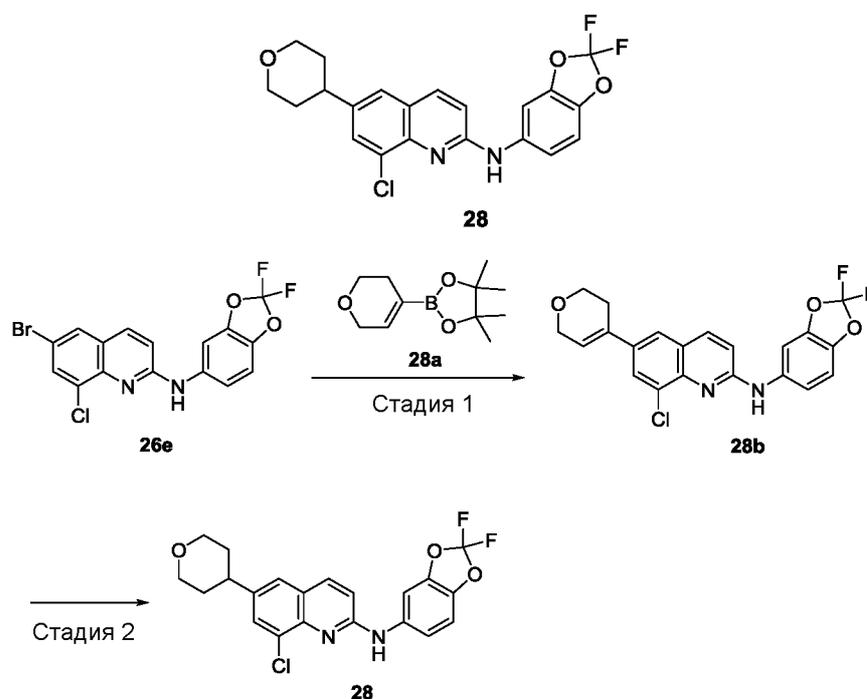
MS m/z (ESI): 375,1 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H).

Пример 28

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)хинолин-2-амин **28**

20



Стадия 1

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)хинолин-2-амин **28b**

Соединение **26e** (181 мг; 0,44 ммоль) растворяли в 7,5 мл 1,4-диоксана и воды (об./об., 4:1) и добавляли пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-бороновой кислоты **28a** (92 мг; 0,44 ммоль; Accela ChemBio (Shanghai) Inc.), карбонат натрия (140 мг; 1,31 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфин)ферроценпалладия(II)] (29 мг; 0,044 ммоль). Полученную смесь три раза продували азотом, затем нагревали до 100°C и оставляли взаимодействовать в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (25 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **28b** (140 мг; выход: 77%).

MS *m/z* (ESI): 417,0 [M+1].

Стадия 2

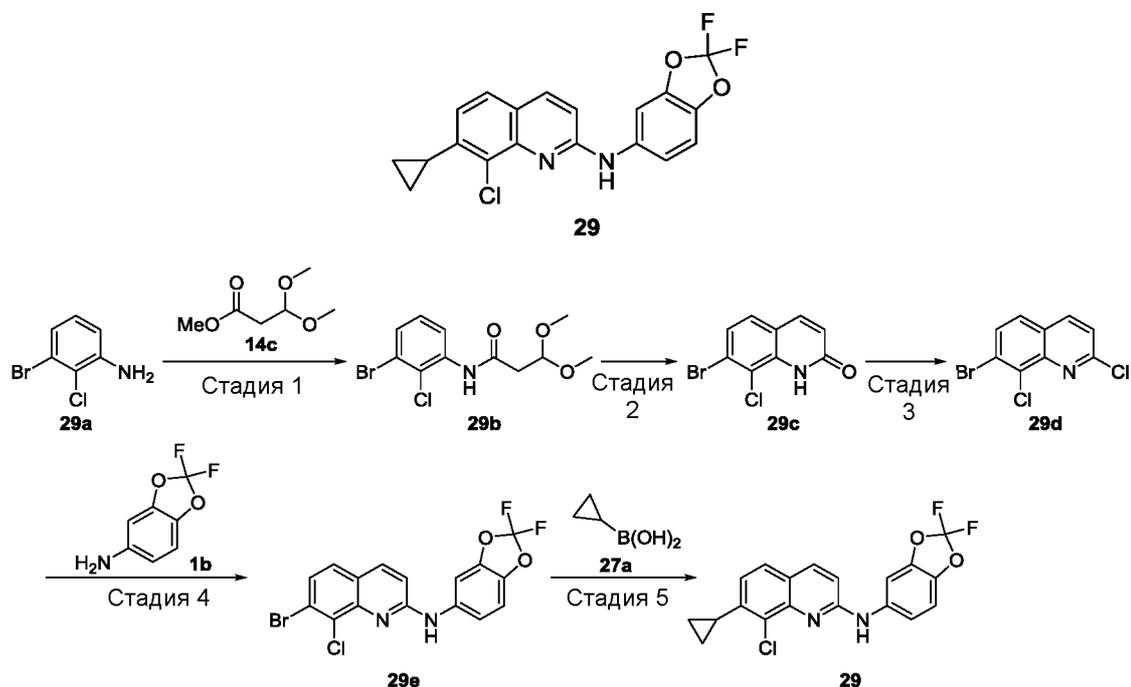
8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-6-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)хинолин-2-амин **28**

Соединение **28b** (140 мг; 0,34 ммоль) растворяли в 10 мл этилацетата и добавляли платину на активированном угле (70 мг; 5 масс.%-ную; содержание воды 50%-70%; Accela ChemBio (Shanghai) Inc.). Полученную смесь три раза продували водородом и оставляли взаимодействовать в атмосфере водорода в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 70%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **28** (70 мг; выход: 50%).

MS *m/z* (ESI): 419,0 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.99 (dd, 2H), 3.46 (td, 2H), 2.93-2.85 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 4H).

Пример 29

8-Хлор-7-циклопропил-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **29**

5

Стадия 1

N-(3-Бром-2-хлорфенил)-3,3-диметоксипропанамид **29b**

3-Бром-2-хлор-анилин **29a** (2,0 г; 9,72 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в 15 мл тетрагидрофурана и добавляли соединение **14c** (1,58 г; 10,68 ммоль). Полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (2 М раствор в тетрагидрофуране; 5,4 мл; 10,7 ммоль). Затем эту систему нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл), полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение **29b** (неочищенный продукт; 3,1 г; выход: 99%), которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

20

MS *m/z* (ESI): 321,9 [M+1].

Стадия 2

7-Бром-8-хлорхинолин-2(1*H*)-он **29c**

Соединение **29b** (3,1 г; 9,61 ммоль) растворяли в 3 мл дихлорметана. Полученный раствор охлаждали до 0°C и добавляли концентрированную серную

кислоту (7,7 мл; 144 ммоль). Затем ледяную баню удаляли, смесь нагревали до 90°C и оставляли взаимодействовать в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток по каплям добавляли в 50 мл ледяной воды и
5 полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 5). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Полученный остаток очищали
10 хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **29c** (0,56 г; выход: 23%).

MS m/z (ESI): 257,9 [M+1].

Стадия 3

7-Бром-2,8-дихлорхинолин **29d**

В одnogорлую колбу емкостью 50 мл последовательно добавляли
15 соединение **29c** (560 мг; 2,17 ммоль) и оксихлорид фосфора (3 мл), систему нагревали до 95°C и оставляли взаимодействовать в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления оксихлорида фосфора и добавляли 50 мл ледяной воды. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), органическую фазу промывали насыщенным раствором
20 хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение **29d** (неочищенный продукт; 599 мг; выход: 99%), которое использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия 4

7-Бром-8-хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **29e**

В герметично закрываемую пробирку емкостью 25 мл последовательно добавляли изопропанол (3 мл), соединение **29d** (600 мг; 2,17 ммоль), соединение **1b** (319 мг; 1,84 ммоль) и трифторуксусную кислоту (741 мг; 6,50 ммоль), затем полученную смесь нагревали до 95°C, оставляли взаимодействовать в течение
30 16 ч и далее охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 25 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида натрия (25 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя
35 и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с

использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **29e** (554 мг; выход: 62%).

MS m/z (ESI): 412,9 [M+1].

Стадия 5

5 8-Хлор-7-циклопропил-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)хинолин-2-амин **29**

Соединение **29e** (140 мг; 0,34 ммоль) растворяли в 7,5 мл 1,4-диоксана и воды (об./об., 4:1) и добавляли соединение **27a** (37,8 мг; 0,44 ммоль), карбонат натрия (107,6 мг; 1,02 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфин)ферроценпалладия(II)] (33,0 мг; 0,051 ммоль). Полученную смесь три
10 раза продували азотом, затем нагревали до 100°C и оставляли взаимодействовать в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (25 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над
15 безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 55%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в
20 заголовке соединение **29** (30 мг; выход: 23%).

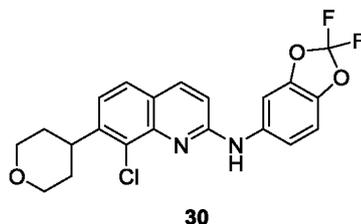
MS m/z (ESI): 375,4 [M+1].

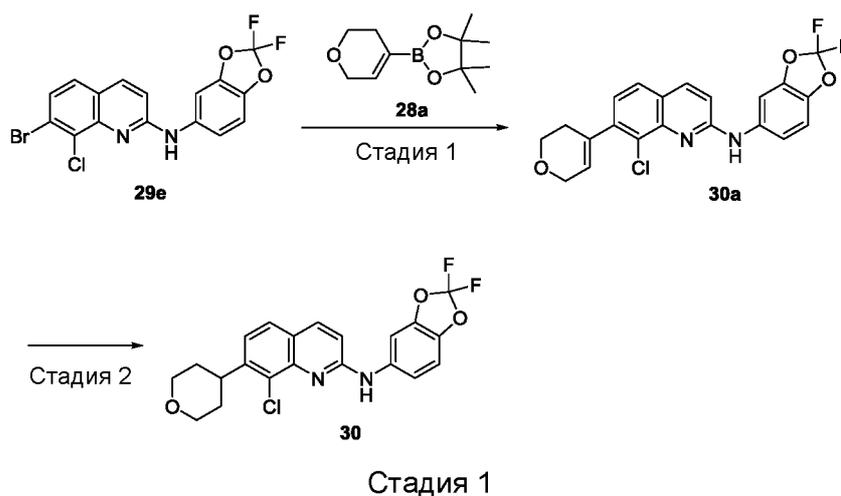
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H).

25

Пример 30

8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-7-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)хинолин-2-амин **30**





8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-7-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)хинолин-2-амин **30а**

5 Соединение **29e** (170 мг; 0,41 ммоль) растворяли в 7,5 мл 1,4-диоксана и воды (4:1, об./об.) и добавляли соединение **28a** (104 мг; 0,49 ммоль), карбонат натрия (131 мг; 1,23 ммоль) и дихлорид [1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфин)ферроценпалладия(II)] (16 мг; 0,025 ммоль). Полученную смесь три

10 в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (25 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2), органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при

15 пониженном давлении для удаления растворителя и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов В, получая указанное в заголовке соединение **30a** (70 мг; выход: 41%).

MS *m/z* (ESI): 417,0 [M+1].

Стадия 2

20 8-Хлор-*N*-(2,2-дифторбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-7-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)хинолин-2-амин **30**

Соединение **30a** (70 мг; 0,17 ммоль) растворяли в 5 мл этилацетата и добавляли платину на активированном угле (35 мг; 5 масс.%-ную; содержание воды 50%-70%; Accela ChemBio (Shanghai) Inc.). Полученную смесь три раза

25 продували водородом и оставляли взаимодействовать в атмосфере водорода в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ

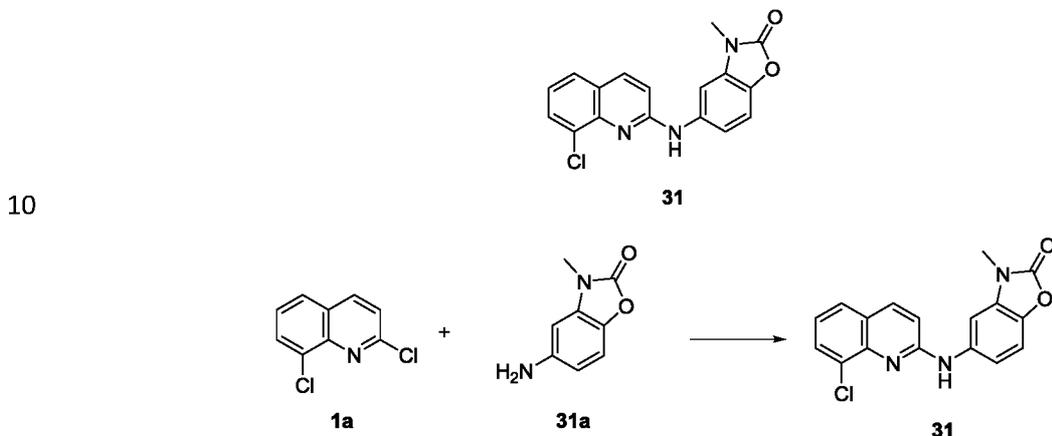
Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и метанола; градиент метанола: 75%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **30** (10 мг; выход: 14%).

MS m/z (ESI): 419,1 [M+1].

5 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 4.01 (dd, 2H), 3.54 (td, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 4H).

Пример 31

5-((8-Хлорхинолин-2-ил)амино)-3-метилбензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-он **31**



5-Амино-3-метил-1,3-бензоксазол-2(3*H*)-он **31a** (123 мг; 0,75 ммоль; Vide Pharmatech Ltd.), соединение **1a** (135 мг; 0,68 ммоль), карбонат цезия (333 мг; 1,02 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (78,9 мг; 0,14 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (63 мг; 0,068 ммоль) растворяли в 5 мл 1,4-диоксана, полученный раствор нагревали до 100°C, оставляли взаимодействовать в течение 12 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 30 мл воды, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3), промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (Waters 2767-SQ Detecor2; система для элюирования: водный раствор бикарбоната аммония (10 ммоль/л) и ацетонитрила; градиент ацетонитрила: 45%-95%; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанное в заголовке соединение **31** (74 мг; выход: 33%).

MS m/z (ESI): 324,1 [M-1].

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 3.39 (s, 3H).

Биологическая оценка

Описание использованных далее сокращений:

п.о.: пероральное введение;

2х/сут: два раза в сутки;

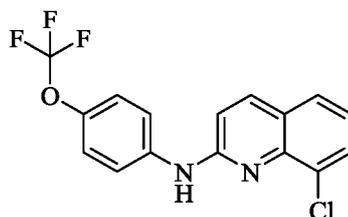
5 1х/сут: один раз в сутки;

МС: натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы.

Пример испытаний 1. Профилактическое и терапевтическое действие соединений, раскрытых в данном документе, на язвенный колит (UC) у мышей

10 1. Краткое описание

В этом эксперименте отбирали самок мышей C57BL/6 из Vital River с целью создания модели язвенного колита (UC), индуцированного натриевой солью декстрана сульфата (DSS), и оценивали профилактическое и терапевтическое действие соединения ABX-464 (см. соединение 90 в WO2015001518A1) в качестве
15 положительного контроля и соединения 1, раскрытого в данном документе, на DSS-индуцированный язвенный колит.



ABX-464

2. Используемые в эксперименте метод и материалы

2.1. Используемые в эксперименте животные и условия содержания

20 Для проведения экспериментов самок мышей C57BL/6, приобретенных у Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. (номер лицензии на осуществление деятельности: SCXK (Zhejiang) 2019-0001; номер сертификата на животных: 20210401Abzz0619000795), с массой 20-22 г на момент приобретения, размещали по 5 мышей на клетку в автономном помещении в беспатогенных
25 условиях (SPF) (12/12-часового цикла света/темноты, при постоянной температуре 23±1°C и влажности 50%-60%) и с предоставлением свободного доступа к пище и воде. После приобретения животные проходили акклиматизацию в течение по меньшей мере 1 недели, а затем начиналось проведение эксперимента.

2.2. Используемые в эксперименте реагенты и устройства

30 Натриевая соль декстрана сульфата (DSS): MP Biomedicals, № по каталогу 160110, № партии S5036. Используя стерильную воду, готовили препарат DSS и

затем фильтровали; автоклавировать было нельзя, и его заменяли каждые двое суток.

Этанол: Baxter Healthcare (Shanghai) Co., Ltd., № партии S2001050.

5 Оливковое масло: Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., № по каталогу 30189828, № партии 20180104.

Метилцеллюлоза M450: Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd., № по каталогу 69016460, № партии 20170308.

Микропланшетный ридер: производитель BMGlabtech, модель PHERAstar FS.

10 Настольная низкоскоростная центрифуга: производитель Eppendorf, модель 5417R.

Электронные весы: Mettler-Toledo Instruments Co., Ltd., модель AL204.

2.3. План и метод эксперимента

2.3.1. Распределение животных по группам

15 Затем, после акклиматизации, мышей распределяли по группам так, как приведено ниже.

Группа	Методика моделирования	Количество мышей	Доза
Нормальная контрольная группа (без обработки)	Вода в течение 10 суток	16	Растворитель (2х/сут)
Модельная группа с DSS-индуцированием	2,5%-ный раствор DSS в течение 7 суток + вода в течение 3 суток	16	Растворитель (2х/сут)
Группа 1 с лекарственным средством в качестве положительного контроля	2,5%-ный раствор DSS в течение 7 суток + вода в течение 3 суток	10	ABX-464, 50 мг/кг (1х/сут)
Группа 2 с лекарственным средством в качестве положительного контроля	2,5%-ный раствор DSS в течение 7 суток + вода в течение 3 суток	10	ABX-464, 50 мг/кг (2х/сут)
Группа с тестируемым лекарственным средством	2,5%-ный раствор DSS в течение 7 суток + вода в течение 3 суток	10	Соединение 1, описанное в данной заявке, 50 мг/кг (2х/сут)

Растворитель: 0,5%-ная суспензия МС.

2.3.2. Методы подготовки лекарственных средств

Подготовка раствора DSS: 25 г DSS + 1 л сверхчистой воды, проводили стерилизующую фильтрацию, хранили при 4°C.

Подготовка ABX-464 (50 мг/кг): 100 мг ABX-464 + 20 мл 0,5%-ного раствора МС, растирали, хранили при 4°C. Подготовку выполняли два раза.

Подготовка раскрытого в данном документе соединения 1 (50 мг/кг): 100 мг соединения 1, раскрытого в данном документе, + 20 мл 0,5%-ного раствора МС, растирали, хранили при 4°C.

2.3.3. Методики эксперимента

Мышей случайным образом, в соответствии с массой тела, разделяли на следующие 5 групп: на нормальную контрольную группу (группу без обработки), модельную группу (группу с DSS-индуцированием), группу с ABX-464 (50 мг/кг, п.о., 1х/сут), группу с ABX-464 (50 мг/кг, п.о., 2х/сут) и группу с описанным в данной заявке соединением 1 (50 мг/кг, п.о., 2х/сут). После акклиматизации, начиная с 0-ых суток, в рацион мышей вводили 2,5%-ный раствор DSS. После 7 суток приема DSS мышам давали обычную воду до 10-х суток. Соответствующие растворители и лекарственные средства вводили внутривентрикулярно в течение 10 последующих суток, начиная с 0-х суток и по 10-е сутки, и за изменениями массы тела у мышей наблюдали один раз в сутки, начиная с 0-х суток и по 10-е сутки. На 10-е сутки мышей взвешивали и измеряли длину толстой кишки.

2.4. Представление данных и их статистическая обработка

Экспериментальные данные представляют в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего (SEM). Статистическое сравнение проводили, используя t-критерий Стьюдента с применением программного обеспечения Excel. Анализировали данные для модельной группы и данные для нормальной контрольной группы и сравнивали. #P <0,05 указывает на значимую разницу между модельной группой и нормальной контрольной группой, ##P <0,01 указывает на высоко значимую разницу между модельной группой и нормальной контрольной группой, а ###P <0,001 указывает на в высшей степени значимую разницу между модельной группой и нормальной контрольной группой. *P <0,05 указывает на значимую разницу между получавшей лекарственное средство группой и модельной группой, **P <0,01 указывает на высоко значимую разницу между получавшей лекарственное средство группой и модельной группой, а ***P <0,001 указывает на в высшей степени значимую разницу между получавшей лекарственное средство группой и модельной группой.

3. Результаты

3.1. Влияние соединения 1, раскрытого в данном документе, на массу тела у мышей с DSS-индуцированным UC

Результаты эксперимента по изменению массы тела (ФИГ. 1) показывают, что по сравнению с нормальной контрольной группой для мышей в модельной группе с DSS-индуцированием продемонстрировано значительное снижение массы тела, начиная с 4-х суток, и постепенное возрастание степени снижения массы тела, достигающее 30% на 10-е сутки ($P < 0,001$); по сравнению с модельной группой с DSS-индуцированием для всех получавших лекарственное средство групп показано значительное восстановление массы, начиная 7-х суток, и на 10-е сутки для групп, получавших АВХ-464 (1х/сут), АВХ-464 (2х/сут) и описанное в данной заявке соединение 1 (2х/сут) в дозе 50 мг/кг, показаны значения степени снижения массы тела на 14,1% ($P < 0,001$), 10,3% ($P < 0,001$) и 0,4% ($P < 0,001$), соответственно. Значения для степени восстановления массы тела в конце эксперимента приведены в порядке следования от самого высокого до самого низкого: описанное в данной заявке соединение 1 в дозе 50 мг/кг (2х/сут) > АВХ-464 в дозе 50 мг/кг (2х/сут) > АВХ-464 в дозе 50 мг/кг (1х/сут).

3.2. Влияние соединения 1, раскрытого в данном документе, на длину толстой кишки у мышей с DSS-индуцированным UC

Результаты измерений длины толстой кишки (ФИГ. 2) показывают, что по сравнению с нормальной контрольной группой длина толстой кишки у мышей в модельной группе с DSS-индуцированием оказалась значительно меньше ($P < 0,001$) и составляла только 75,4% от таковой для нормальной контрольной группы; по сравнению с модельной группой с DSS-индуцированием для всех получавших лекарственное средство групп показано значительное уменьшение длины толстой кишки, при этом длина толстой кишки для групп, получавших АВХ-464 (1х/сут), АВХ-464 (2х/сут) и описанное в данной заявке соединение 1 (2х/сут) в дозе 50 мг/кг, составляла 85,5% ($P < 0,05$), 89,3% ($P < 0,05$) и 91,9% ($P < 0,01$) от таковой для нормальной контрольной группы, соответственно. Значения для длины толстой кишки приведены в порядке следования от самого высокого до самого низкого: описанное в данной заявке соединение 1 в дозе 50 мг/кг (2х/сут) > АВХ-464 в дозе 50 мг/кг (2х/сут) > АВХ-464 в дозе 50 мг/кг (1х/сут).

4. Вывод

В качестве UC-имитирующей животной модели такого заболевания, как IBD, использовали модель с DSS-индуцированием, и значение молекулярной массы (36000-50000), номер партии и условия хранения DSS, режим кормления и порода мышей и тому подобное, - все это оказывало влияние на состоятельность данной модели. Использование такой модели оказалось относительно успешным, поскольку у мышей наблюдали значительные изменения как массы тела, так и длины толстой кишки. Результаты показывают, что описанное в данной заявке соединение **1** демонстрировало лучшую эффективность в отношении массы тела и длины толстой кишки по сравнению с лекарственным средством ABX-464, используемым в качестве положительного контроля. Таким образом, ABX-464 и описанное в данной заявке соединение **1** в дозе 50 мг/кг оказывали определенное профилактическое и терапевтическое действие на DSS-индуцированный UC, и описанное в данной заявке соединение **1** обладало самой высокой эффективностью, превышающей таковую у ABX-464 в той же дозировке.

15

Пример испытаний 2. Апрегуляция miR-124 соединением, описанным в данной заявке,

1. Краткое описание

Этот анализ использовали для оценки апрегуляции miR-124 соединением, описанным в данной заявке.

20

2. Использованные в эксперименте материалы и устройства

1. Активатор CD3/CD28 Т-клеток человека Dynabead® (Gibco, 11131D) для размножения и активации Т-клеток.

2. Набор для выделения пан-Т-клеток человека (Miltenyi, 130-096-535).

25 3. IL-2 человека (Peprotech, 200-02-100).

4. Набор для экстракции микроРНК (Qiagen, 217004).

5. Набор с обратной транскриптазой (RT) HiScript II (Qiagen, 218161).

6. Набор для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением красителя SYBR Green miScript™ (Qiagen, 218073).

30 7. Забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS), pH 7,4 (Shanghai BasalMedia Technologies Co., Ltd., B320).

8. Бычий сывороточный альбумин (BSA) (Beyotime, ST023).

9. EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) (0,5 М раствор), pH 8,0 (Invitrogen, AM9260G).

35 10. Колонки LudgerSep™ (LS) (Miltenyi, 130-042-401).

11. 24-луночный планшет для культивирования клеток (Corning, 3524).

12. 96-луночный планшет (Corning, 3788).
13. Инкубатор для клеточных культур (Thermo, Steri cycle i160).
14. Устройство для количественной ПЦР в режиме реального времени с использованием флуоресцентных красителей (Applied Biosystems, QuantStudio6 Flex).
15. Устройство для ПЦР (Applied Biosystems, ProFlex).
16. 96-луночный прозрачный планшет для ПЦР, 0,2 мл (Applied Biosystems, N8010560).
17. Среда 1640 от Мемориального института Розуэлла Парка (RPMI1640) (Gibco, 11875119).
18. Фетальная телячья сыворотка (FBS) (Gibco, 10099-141).
19. Магнитный штатив (Invitrogen, DynaMag™-2).
20. Шестилуночный планшет для культивирования клеток (Thermo, 150239).
21. Спектрофотометр (IMPLEN, NP80).
22. Сепаратор QuadroMACS (Miltenyi, 130-090-976).
23. Прямой (F) праймер miR124-3P-F (изготовленный по заказу в Genewiz).
24. Праймер для детекции hsa-U6 (Tiangen, CD201-0145).

3. Методики эксперимента

Влияние соединения на уровни экспрессии miR-124 детектировали в Т-клетках, активированных антителами к CD3/CD28. После активации Т-клетки обрабатывали соединением, экстрагировали общую клеточную РНК, кДНК, полученную с применением обратной транскрипции, использовали в качестве матрицы и выполняли количественное определение методом количественной ПЦР с использованием флуоресцентного красителя SYBR Green и с применением специфичного к miR-124 праймера.

Выделение Т-клеток: приобретенные мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) человека подсчитывали, центрифугировали, один раз промывали буфером для разделения (PBS, pH 7,4, содержащим 0,5% BSA и 2 мМ EDTA) и супернатант отбрасывали. Добавляли компоненты в количестве 40 мкл буфера и 10 мкл смеси конъюгированных с биотином антител к пан-Т-клеткам из расчета на 1×10^7 клеток и осадок после центрифугирования ресуспендировали. Полученную суспензию перемешивали и инкубировали в холодильнике при 4°C в течение 5 мин. После завершения инкубирования добавляли компоненты в количестве 30 мкл буфера и 20 мкл смеси микрогранул для пан-Т-клеток из расчета на 1×10^7 клеток, полученную суспензию

перемешивали и инкубировали в холодильнике при 4°C в течение 10 мин. Колонку для разделения (LS колонку) предварительно промывали, используя 3 мл буфера для разделения клеток, на колонку загружали указанную выше клеточную суспензию и затем повторно 3 раза промывали, используя 1 мл буфера для

5 разделения клеток. Выходящую содержащую клетки жидкость собирали в центрифужную пробирку емкостью 15 мл, получая таким образом обогащенные Т-клетки. Клетки подсчитывали и добавляли, чтобы достичь плотности 1×10^6 клеток/мл, в среду RPMI1640 (полную среду), содержащую 10% FBS и 40 ед./мл IL-2, и полученную смесь хранили на льду для дальнейшего применения.

10 Активация Т-клеток: в центрифужную пробирку емкостью 1,5 мл добавляли соответствующий активатор CD3/CD28 Т-клеток человека Dynabead® для размножения и активации Т-клеток в количестве 25 мкл в виде суспензии активированных магнитных гранул из расчета на 1×10^6 клеток, при этом смесь с активатором следует встряхивать на шейкере в течение примерно 30 с перед

15 отбором. Активированные магнитные гранулы в центрифужной пробирке 3 раза промывали средой при соотношении объемов более чем 1:1 и всю промывочную жидкость удаляли после последней промывки. Для ресуспендирования магнитных гранул добавляли полную среду в объеме, равном начальному объему. Промытые активированные магнитные гранулы добавляли к ресуспендированным клеткам и

20 полученную смесь хорошо перемешивали. Клетки добавляли в шестилуночный планшет из расчета 3 мл/лунка и инкубировали в инкубаторе для клеточных культур при 37°C и 5% CO₂ в течение 2 суток.

Обработка соединением: исходный 20 мМ раствор соединения разбавляли до 200 мкМ, используя DMSO, а затем разбавляли в 4 раза до 50 мкМ (50×) полной

25 средой. Полученную смесь хорошо перемешивали для дальнейшего применения. В контрольные лунки, которые использовали в качестве отрицательного контроля, добавляли разбавленный в 4 раза DMSO (25%-ный раствор DMSO). В течение двух суток активировали Т-клетки и равномерно перемешивали путем пипетирования. Центрифужную пробирку емкостью 1,5 мл помещали в магнитный

30 штатив и удаляли активированные магнитные гранулы. Собирали клеточную суспензию, клетки подсчитывали и затем центрифугировали при $300 \times g$ в течение 10 мин для удаления супернатанта. Затем клетки ресуспендировали до плотности $1,02 \times 10^6$ клеток/мл и в каждую лунку 24-луночного планшета добавляли по 980 мкл клеточной суспензии и по 20 мкл 50×раствора соединения, при этом

35 конечная концентрация соединения составляла 1 мкМ. Клетки помещали в инкубатор для клеточных культур на 37°C с 5% CO₂ еще на 3 суток.

Экстракция РНК: Т-клетки собирали центрифугированием при 1500 об./мин в течение 3 мин, один раз промывали, используя PBS, и еще раз центрифугировали для удаления супернатанта. Общую клеточную РНК экстрагировали, используя набор для экстракции микроРНК в соответствии с инструкцией по применению. К клеточному осадку после центрифугирования добавляли 700 мкл буфера Trizol® для лизиса клеток, полученную смесь равномерно перемешивали путем пипетирования и оставляли стоять при комнатной температуре в течение 5 мин. Добавляли 140 мкл хлороформа, полученную смесь хорошо перемешивали со встряхиванием и оставляли стоять при комнатной температуре в течение 3 мин. Смесь, содержащую хлороформ и буфер для лизиса клеток, центрифугировали при $12000 \times g$ и 4°C в течение 15 мин. Супернатант переносили в новую центрифужную пробирку, не содержащую РНКаз, и добавляли 1,5 объема абсолютного этанола. Полученный раствор несколько раз перемешивали путем пипетирования, затем переносили в колонку для адсорбции РНК и центрифугировали при $8000 \times g$ в течение 15 с. Колонку один раз промывали, используя 700 мкл раствора RWT, центрифугировали при $8000 \times g$ в течение 15 с, затем дважды промывали, используя 500 мкл раствора RPE, и центрифугировали при $8000 \times g$ в течение 2 мин. Колонку для адсорбции помещали в новую центрифужную пробирку емкостью 2 мл и центрифугировали при $12000 \times g$ в течение 1 мин для удаления оставшейся промывочной жидкости. Колонку для адсорбции помещали в новую центрифужную пробирку емкостью 1,5 мл и добавляли 30-50 мкл не содержащей РНКаз воды. Пробирку центрифугировали при $12000 \times g$ в течение 2 мин и собирали содержащий РНК раствор. Концентрацию РНК измеряли, используя спектрофотометр. Раствор РНК хранили в холодильнике при -80°C .

Обратная транскрипция: экстрагированную выше РНК-матрицу помещали на лед. Использовали набор miScript II RT и некоторые из компонентов (5×буфер miScript HiSpec, 10×смесь веществ нуклеиновокислотной природы miScript nucleics Mix и не содержащую РНКаз воду) размораживали при комнатной температуре. Разморозку компонента, представляющего собой смесь с обратной транскриптазой miScript, осуществляли на льду. Компоненты для каждой реакции (10 мкл) приведены ниже: 5×буфер miScript HiSpec (2 мкл), 10×смесь веществ нуклеиновокислотной природы miScript (nucleics mix) (1 мкл), смесь с обратной транскриптазой miScript (1 мкл), не содержащая РНКаз вода (2 мкл) и РНК-матрица (4 мкл). Подготовку компонентов для проведения указанной выше реакции выполняли на льду. Образец помещали в устройство для ПЦР и применяли

приведенную ниже методику: 37°C в течение 60 мин; 95°C в течение 5 мин; хранение при 4°C. Образец, полученный по завершении реакции, представлял собой образец кДНК.

Количественная ПЦР с использованием флуоресцентных красителей:
 5 уровень транскрипции miR-124 детектировали, используя метод окрашивания красителем SYBR Green, при этом в качестве внутреннего стандарта использовали уровень транскрипции гена “домашнего хозяйства” U6. Все реагенты, необходимые в случае применения набора для ПЦР miScript SYBR Green, размораживали до
 10 комнатной температуры и каждый образец кДНК-матрицы разбавляли в 10 раз не содержащей РНКаз водой и затем разбавляли в 5 раз. Реакционную смесь готовили так, как в приведенной ниже Таблице 1, и затем добавляли в 96-луночный планшет для ПЦР. Планшет герметично закрывали пленкой для заклеивания планшетов и центрифугировали. ПЦР-реакцию проводили на устройстве для
 15 количественной ПЦР с использованием флуоресцентных красителей в соответствии с методиками, приведенными в Таблице 2.

Таблица 1. Компоненты количественной ПЦР-реакции с использованием флуоресцентных красителей

Компоненты	Для детекции miR-124 (мкл)	Для детекции гена “домашнего хозяйства” U6 (мкл)
2×мастер-микс из набора для ПЦР QuantiTest SYBR Green	12,5	12,5
10× праймер универсальный miScript	2,5	2,5
10× праймер прямой (5 мкМ)	2,5 (miR124-3P-F)	2,5 (праймер Hsa-U6)
Не содержащая РНКаз вода	5	5
кДНК-матрица	2,5 (10-кратное разбавление)	2,5 (50-кратное разбавление)
Общий объем	25	25

20 Таблица 2. Методики количественной ПЦР-реакции с использованием флуоресцентных красителей

Методики	Температура	Время	Число циклов
----------	-------------	-------	--------------

Начальная стадия		95°C	15 мин	1
3-стадийный цикл	Денатурация	94°C	15 с	40
	Отжиг	55°C	30 с	
	Удлинение	70°C	30 с	

Таблица 3. Праймеры для детекции посредством количественной ПЦР-реакции с использованием флуоресцентных красителей

Название праймера	Последовательность (5'-3')	Источник
miR124-3P-F	TAAGGCACGCGGTGAATGCC	изготовлен по заказу в Genewiz
Праймер Hsa-U6	/	библиотека праймеров для миРНК от Tiangen Biotech Co., Ltd.
10× праймер универсальный miScript	/	включен в набор для ПЦР miScript SYBR Green

- 5 Анализ данных: на основании значений порогового цикла (CT), рассчитанных с применением программного обеспечения, для каждого образца рассчитывали отношение уровня экспрессии miR-124 к уровню экспрессии внутреннего стандарта U6, т.е. ΔCT (тестируемое соединение) = $CT_{miRNA-124}$ (тестируемое соединение) - CT_{U6} (тестируемое соединение). Относительный
- 10 уровень экспрессии рассчитывали по следующей формуле: относительный уровень экспрессии (тестируемое соединение) = $2^{-[\Delta CT \text{ (тестируемое соединение)} - \Delta CT \text{ (DMSO)}]}$.

Таблица 4. Активность соединений, раскрытых в данном документе, в отношении апрегуляции miR-124

Соединение	Апрегуляция miR-124 (кратность)
DMSO	1,0
1	3,9
2	1,2
3	5,2
4	5,4
5	1,4
6	2,7

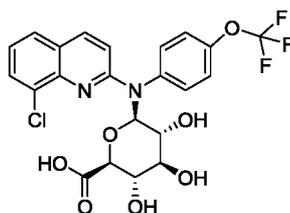
7	5,2
8	5,4
9	2,4
10	2,1
11	2,4
12	1,8
13	2,8
14	1,5
15	5,7
16	3,9
17	5,9
18	2,7
20	5,0
21	1,9
22	1,7
23	2,3
24	3,0
25	6,7
26	2,4

Вывод: соединения, описанные в данной заявке, обладали хорошей активностью в отношении стимулирования апрегуляции miR-124.

5 Пример испытаний 3. Фармакокинетическое исследование соединения, раскрытого в данном документе

1. Краткое описание

10 При использовании крыс в качестве тестируемых животных концентрацию соединения из примера 2 и соединения А в качестве соединения сравнения (см. соединение (1) из примера 3 в WO2016135052A1) в плазме крови в разные моменты времени после внутривенного введения и внутривенной инъекции крысам определяли методом жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (LC/MS/MS). Фармакокинетические характеристики соединения, раскрытого в данном документе, изучали на крысах и проводили
15 оценку его фармакокинетического профиля.



Соединение сравнения А

2. Методология

2.1. Исследуемое лекарственное средство

Соединение из примера 2, соединение А в качестве соединения сравнения.

5 2.2. Тестируемые животные

16 здоровых взрослых крыс линии Sprague Dawley (SD) (половина самцов и половина самок, приобретенные у Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.) равномерно распределяли на 4 группы.

2.3. Приготовление растворов лекарственного средства

10 Взвешивали определенное количество соединения и добавляли смесь из 5% DMSO, 5% твина 80 и 90% физиологического раствора, получая бесцветный и прозрачный раствор.

2.4. Введение

15 Группа с внутрижелудочным введением: крыс SD не кормили в течение ночи и затем крысам внутрижелудочно вводили соединение в дозе 2 мг/кг и в объеме 10,0 мл/кг.

Группа с внутривенным введением: крыс SD не кормили в течение ночи и затем крысам путем внутривенной инъекции вводили соединение в дозе 1 мг/кг и в объеме 5,0 мл/кг.

20 3. Методики

Группа с внутрижелудочным введением: соединение из примера 2 и соединение А в качестве соединения сравнения вводили крысам внутрижелудочно и отбирали образцы крови по 0,1 мл из орбитального синуса в моменты времени до введения и через 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 6,0 ч, 8,0 ч, 11,0 ч и 24,0 ч после введения. Образцы крови помещали в пробирку с раствором дикалиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA-K₂) в качестве антикоагулянта, центрифугировали при 10000 об./мин в течение 1 мин при 4°C. Отделяли плазму крови в срок, не превышающий 1 ч, и хранили при -20°C до проведения анализа. Весь процесс от отбора крови до центрифугирования проводили в условиях ледяной бани. Через два часа после введения кормление возобновляли.

30

Группа с внутривенным введением: крысам путем внутривенной инъекции вводили соединение из примера 2 и соединение А в качестве соединения сравнения, отбирали образцы крови до введения и через 5 мин, 15 мин, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 8,0 ч, 11,0 ч и 24,0 ч после введения и обрабатывали так же, как обрабатывали образцы крови в группе с внутрижелудочным введением.

Определение концентраций тестируемых соединений, введенных в разных дозах, в плазме крови крыс после внутрижелудочного введения и внутривенной инъекции: для каждого момента времени после введения смешивали по 20 мкл плазмы крови крыс с 50 мкл раствора внутреннего стандарта (камптотецина; 100 нг/мл) и 200 мкл ацетонитрила; смесь перемешивали вихревым способом в течение 5 мин и центрифугировали в течение 10 мин при 3700-4000 об./мин. По 1,0-2,0 мкл супернатанта образца плазмы крови отбирали для проведения анализа посредством LC/MS/MS.

4. Фармакокинетические параметры

Таблица 5. Фармакокинетические параметры для вводимого внутрижелудочно соединения, раскрытого в данном документе

Фармакокинетический эксперимент (внутрижелудочное введение, 2 мг/кг)						
№	конц-я в плазме крови, C_{max} (нг/мл)	Площадь под кривой, AUC (нг/мл*ч)	Период полу-выведения, $t_{1/2}$ (ч)	Среднее время удержания, MRT (ч)	Клиренс, CL/F (мл/мин/кг)	Кажущ. объем распределения, V_z/F (мл/кг)
	242	1215	2,47	4,32	28,7	6184
Соединение сравнения А	105	311	2,57	3,76	95,7	21376

Таблица 6. Фармакокинетические параметры для вводимого внутривенной инъекцией соединения, раскрытого в данном документе

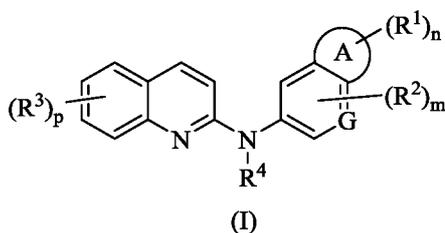
Фармакокинетический эксперимент (внутривенная инъекция, 1 мг/кг)						
--	--	--	--	--	--	--

№	Площадь под кривой, AUC (нг/мл*ч)	Период полу-выведения, $t_{1/2}$ (ч)	Среднее время удержания, MRT (ч)	Клиренс, CL (мл/мин/кг)	Каж. объем распределения, V_z (мл/кг)
	23007	2,85	2,10	0,781	178
Соединение сравнения А	11873	1,24	1,17	1,45	151

Вывод: как можно видеть из Таблиц 5 и 6, соединение из примера 2 по настоящему изобретению демонстрировало хороший профиль всасывания и обладало значительными фармакокинетическими преимуществами по сравнению с соединением А, использованным в качестве соединения сравнения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

кольцо A представляет собой циклоалкил или гетероцикл;

G представляет собой атом N или CR^{2a} ;

каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, алкила, алкокси, оксо, гидроксиалкила, циклоалкилокси, гетероциклокси, алкенила, алкинила, гидрокси, циано, нитро, $-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)R^8$, $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$, циклоалкила, гетероциклила, арилокси, гетероарилокси, арила и гетероарила, при этом алкил, алкокси, циклоалкил, гетероцикл, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидрокси, нитро, amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый из R^2 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксиалкила, циано и amino;

каждый из R^3 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксиалкила, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или два соседних R^3 вместе с атомом углерода на бензольном кольце, к которому они присоединены, образуют циклоалкил или гетероцикл, при этом указанный циклоалкил или гетероцикл независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксиалкила и циано;

R^4 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, циклоалкила и гетероциклила, при этом алкил, циклоалкил и гетероцикл каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями,

выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, нитро, amino и циано;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, гидрокси, amino, циклоалкила и гетероциклила;

R^7 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, циклоалкила и гетероциклила;

R^8 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, гидрокси, циклоалкила и гетероциклила;

R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, гидрокси, amino, циклоалкила и гетероциклила;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксиалкила, циано и amino;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

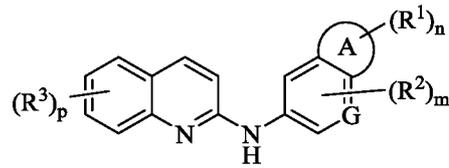
m равно 0, 1 или 2;

p равно 1, 2, 3 или 4; и

q равно 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкокси, оксо, гидроксиалкила, циклоалкилокси, гетероциклилокси, алкенила, алкинила, гидрокси, циано, нитро, $-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)R^8$, $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$, циклоалкила, гетероциклила, арилокси, гетероарилокси, арила и гетероарила, при этом алкил, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидрокси, нитро, amino, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила; R^5 - R^{10} и q являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представляющие собой соединение общей формулы (IC) или его фармацевтически приемлемую соль:

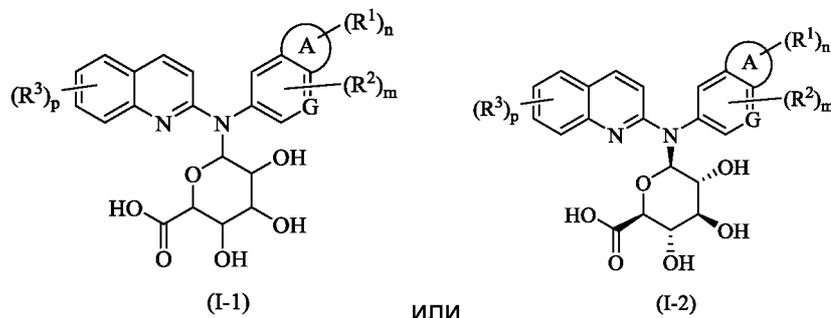


(Ic)

где

кольцо A, G, R¹-R³, n, m и p являются такими, как определено в п. 1.

4. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представляющие собой соединение общей формулы (I-1) или общей формулы (I-2) либо его фармацевтически приемлемую соль:



(I-1)

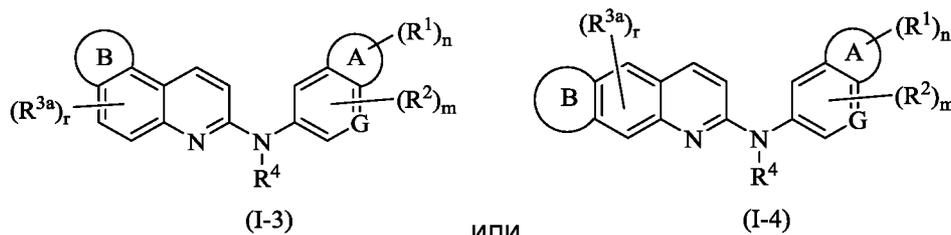
или

(I-2)

где

кольцо A, G, R¹-R³, n, m и p являются такими, как определено в п. 1.

5. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представляющие собой соединение общей формулы (I-3) или общей формулы (I-4) либо его фармацевтически приемлемую соль:



(I-3)

или

(I-4)

где

кольцо B представляет собой циклоалкил или гетероциклил, при этом циклоалкил или гетероциклил независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксиалкила и циано;

каждый из R^{3a} является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, карбоксила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, гидроксиалкила и циано;

r равно 0, 1 или 2;

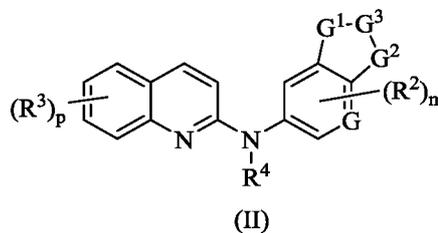
кольцо A, G, R¹, R², R⁴, n и m являются такими, как определено в п. 1.

6. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где кольцо B представляет собой 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил; предпочтительно, кольцо B представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил либо 5- или 6-членный гетероциклил.

7. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-6, где кольцо A представляет собой 3-8-членный циклоалкил или 3-8-членный гетероциклил; предпочтительно, кольцо A представляет собой 5- или 6-членный циклоалкил либо 5- или 6-членный гетероциклил.

8. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-7, где каждый из R¹ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, -C(O)R⁸, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и оксо; R⁸ является таким, как определено в п. 1.

9. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представляющие собой соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:



где

G¹, G² и G³ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, атома S, NR^{1a} и CR^{1b}R^{1c};

R^{1a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, -C(O)R⁸, -C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, нитро, амина, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{1b} и R^{1c} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, алкила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, алкенила, алкинила, гидроксид, циано, нитро, -NR⁵R⁶, -NHC(O)R⁷, -C(O)R⁸, -C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰, циклоалкила, гетероциклила, арилокси,

гетероарилокси, арила и гетероарила, или R^{1b} и R^{1c} совместно образуют группу оксо, при этом алкил, алкокси, циклоалкил, гетероцикллил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, нитро, амина, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

G , R^2 - R^{10} , m , p и q являются такими, как определено в п. 1.

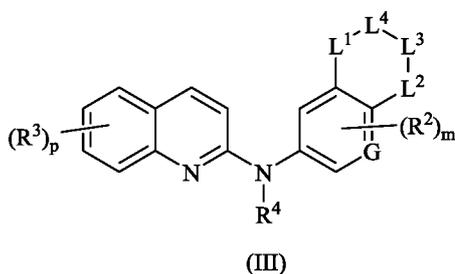
10. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 9, где

G^1 и G^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, атома S, NR^{1a} и $CR^{1b}R^{1c}$;

G^3 представляет собой $CR^{1b}R^{1c}$;

R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} являются такими, как определено в п. 9.

11. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представляющие собой соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль:



где

L^1 , L^2 , L^3 и L^4 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, атома S, NR^{1d} и $CR^{1e}R^{1f}$;

R^{1d} выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, $-C(O)R^8$, $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом алкил, циклоалкил, гетероцикллил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, нитро, амина, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{1e} и R^{1f} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома дейтерия, галогена, алкила, алкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, алкенила, алкинила, гидроксид, циано, нитро, $-NR^5R^6$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)R^8$, $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$, циклоалкила, гетероциклила, арилокси, гетероарилокси, арила и гетероарила, при этом алкил, алкокси, циклоалкил,

гетероциклил, арил и гетероарил каждый независимо и возможно замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, гидроксид, нитро, амино, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

G, R²-R¹⁰, m, p и q являются такими, как определено в п. 1.

12. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 11, где

L¹ и L² являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома O, атома S, NR^{1d} и CR^{1e}R^{1f}; L³ и L⁴ каждый независимо представляет собой CR^{1e}R^{1f};

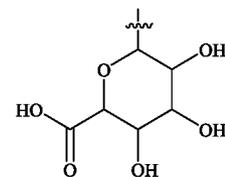
R^{1d}, R^{1e} и R^{1f} являются такими, как определено в п. 11.

13. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-12, где каждый из R² является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C₁₋₆алкила; предпочтительно, R² представляет собой атом водорода.

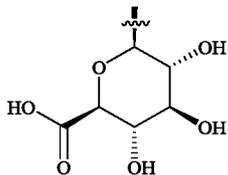
14. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-4 и 7-13, где каждый из R³ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила и циано; предпочтительно, R³ представляет собой галоген.

15. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1 и 5-14, где R⁴ представляет собой атом водорода или 3-8-членный гетероциклил, при этом указанный 3-8-членный гетероциклил замещен одним или несколькими одинаковыми или разными заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидроксид и карбоксила.

16. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль

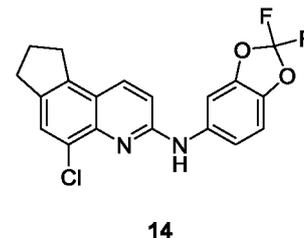
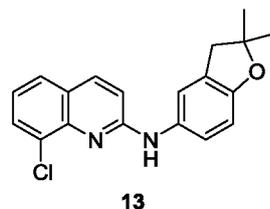
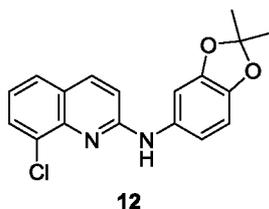
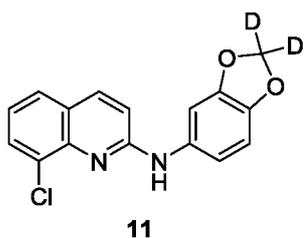
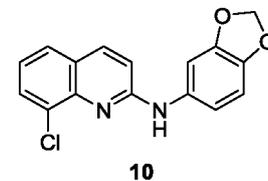
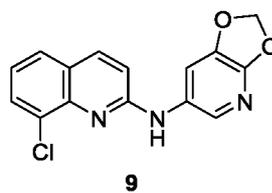
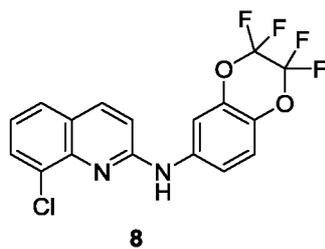
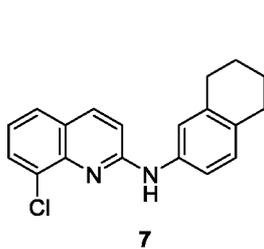
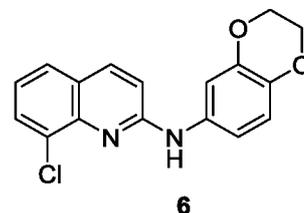
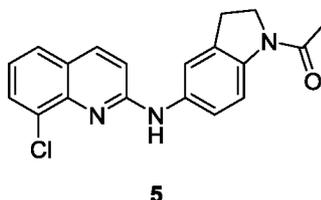
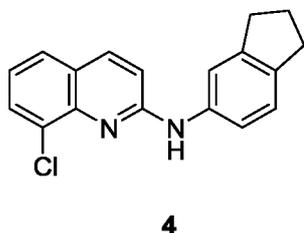
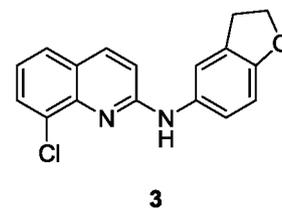
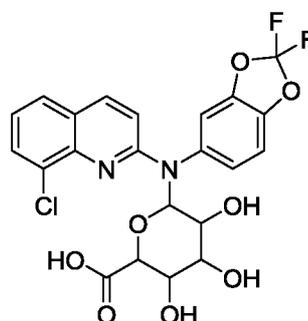
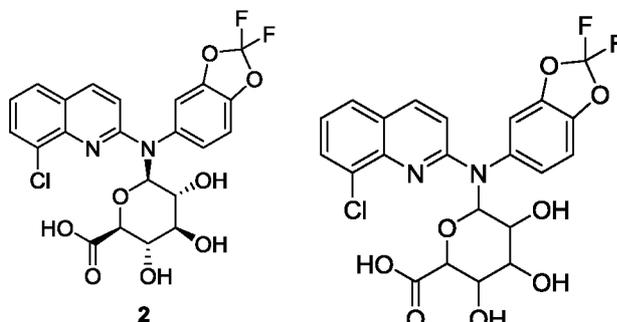
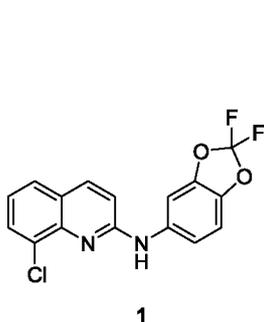


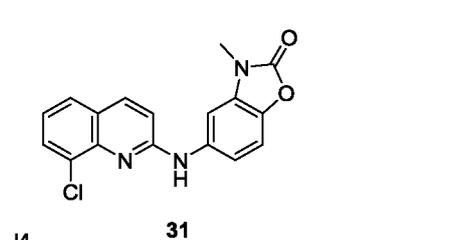
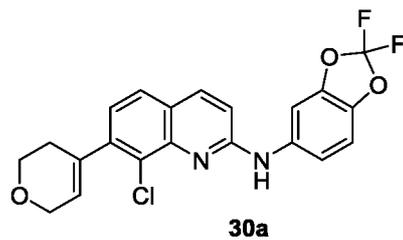
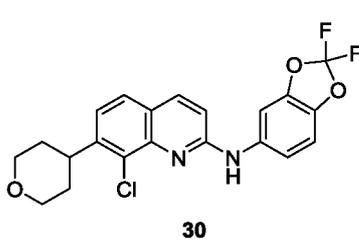
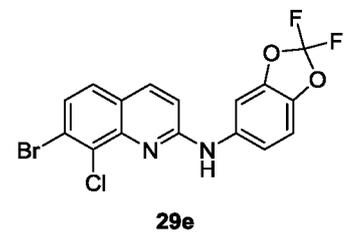
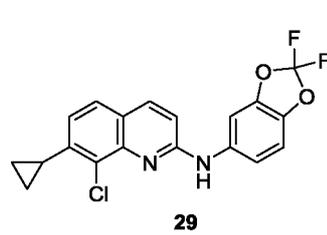
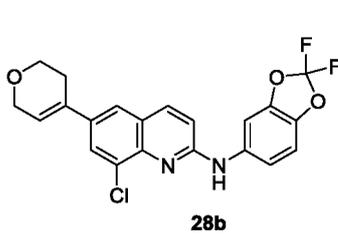
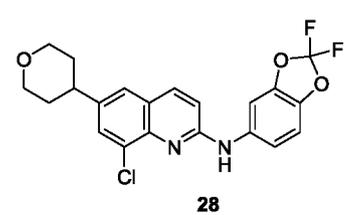
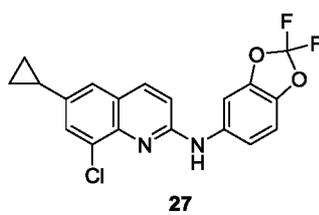
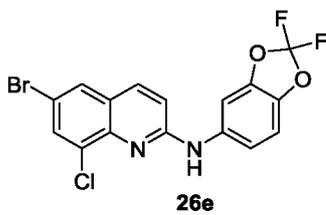
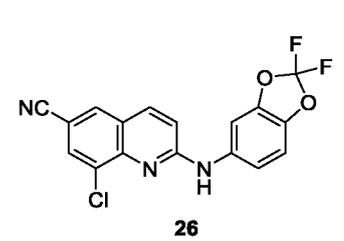
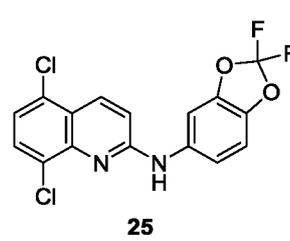
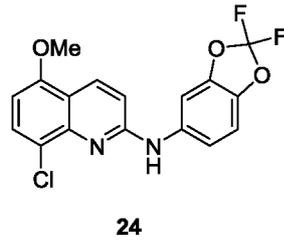
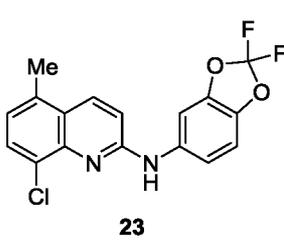
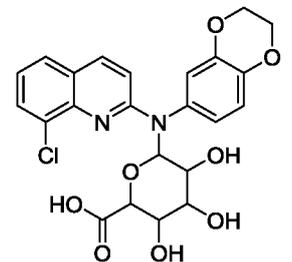
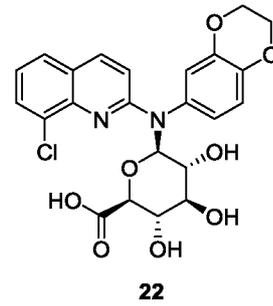
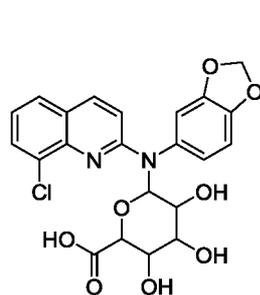
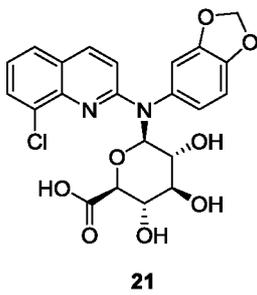
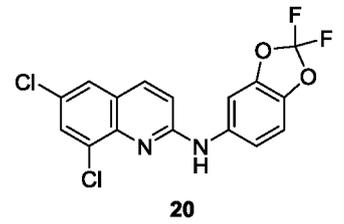
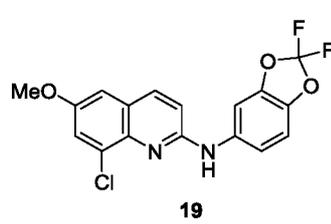
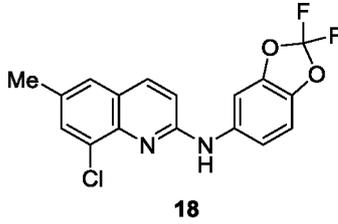
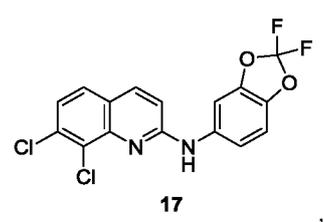
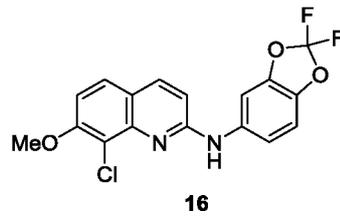
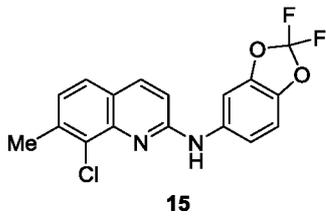
по любому из п.п. 1, 2 и 5-14, где R⁴ представляет собой



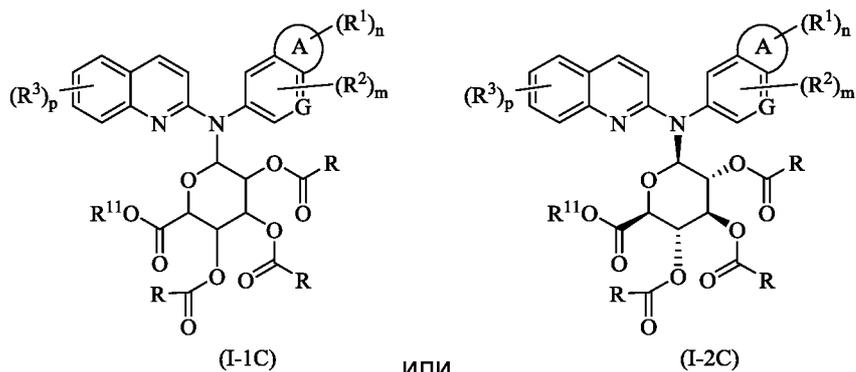
или

17. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-16, выбранное из любого из следующих соединений:





18. Соединение общей формулы (I-1C) или (I-2C) или его соль:

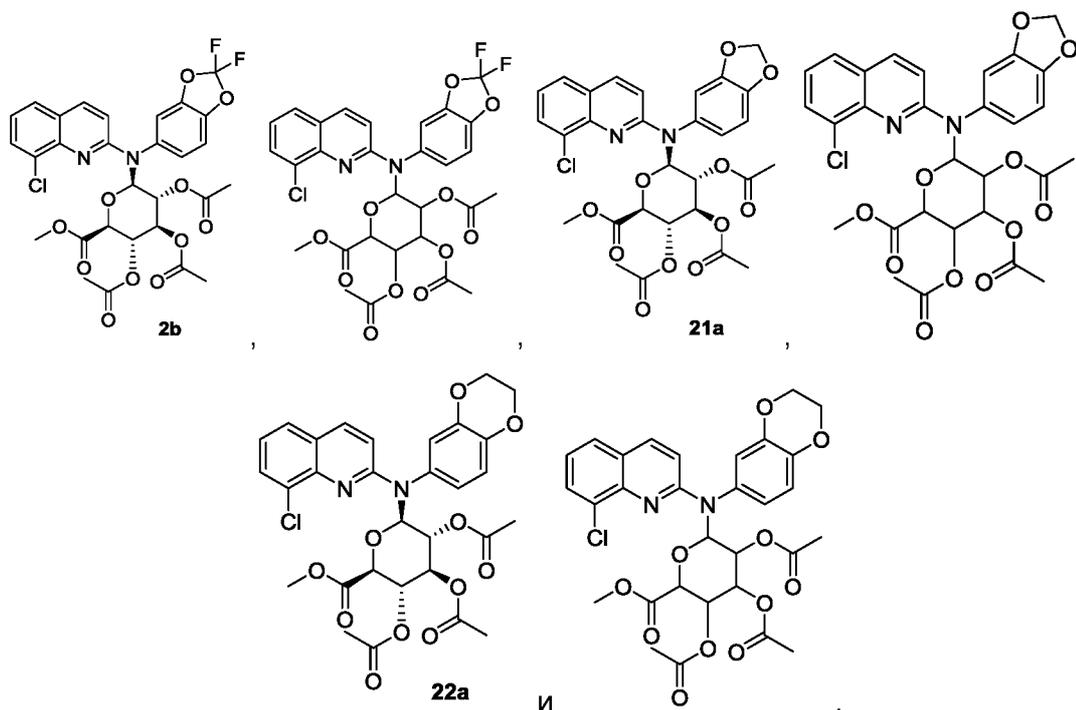


где

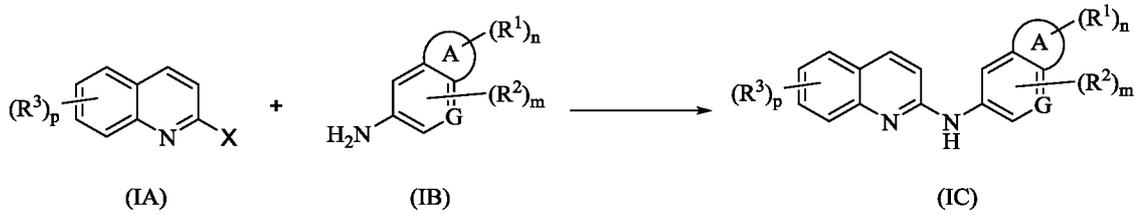
R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила; предпочтительно, R представляет собой C₁₋₆алкил; R¹¹ представляет собой C₁₋₆алкил;

кольцо A, G, R¹-R³, m, n и p являются такими, как определено в п. 1.

9. Соединение или его соль по п. 18, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:



20. Способ получения соединения общей формулы (IC) или его фармацевтически приемлемой соли по п. 3, включающий следующую стадию, на которой:



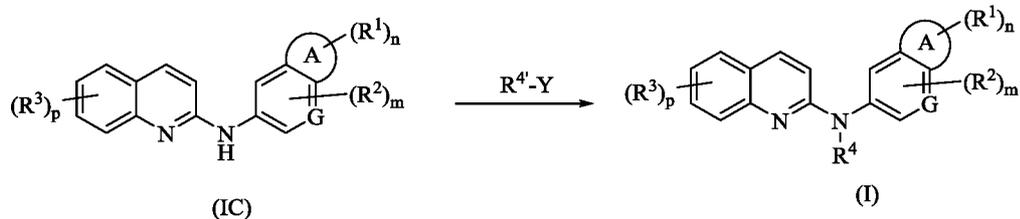
проводят реакцию соединения общей формулы (IA) или его соли с соединением общей формулы (IB) или его солью с получением соединения общей формулы (IC) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

X представляет собой галоген, предпочтительно атом Cl;

кольцо A, G, R¹-R³, m, n и p являются такими, как определено в п. 3.

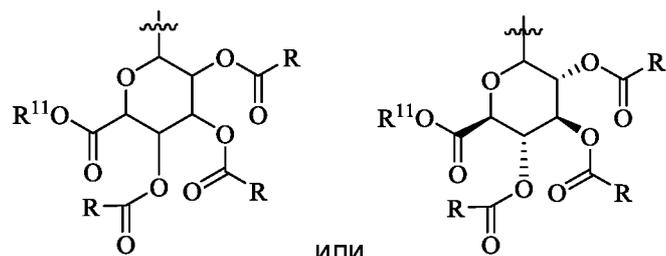
21. Способ получения соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1, включающий следующие стадии, на которых:



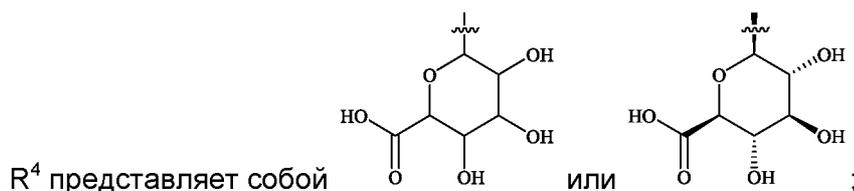
проводят реакцию соединения общей формулы (IC) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением R⁴-Y и затем удаляют защитную группу на R⁴ с получением соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли,

где

Y представляет собой галоген, предпочтительно атом Br;



R и R¹¹ являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероцикла;



кольцо A, G, R¹-R³, m, n и p являются такими, как определено в п. 1.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-17 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

23. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-17 или фармацевтической композиции по п. 22 для получения лекарственного средства для регуляции уровня микроРНК.

24. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-17 или фармацевтической композиции по п. 22 для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения заболевания или состояния, где указанное заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из вирусной инфекции, воспаления и рака.

25. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-17 или фармацевтической композиции по п. 22 для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа) или связанного со СПИДом состояния либо вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

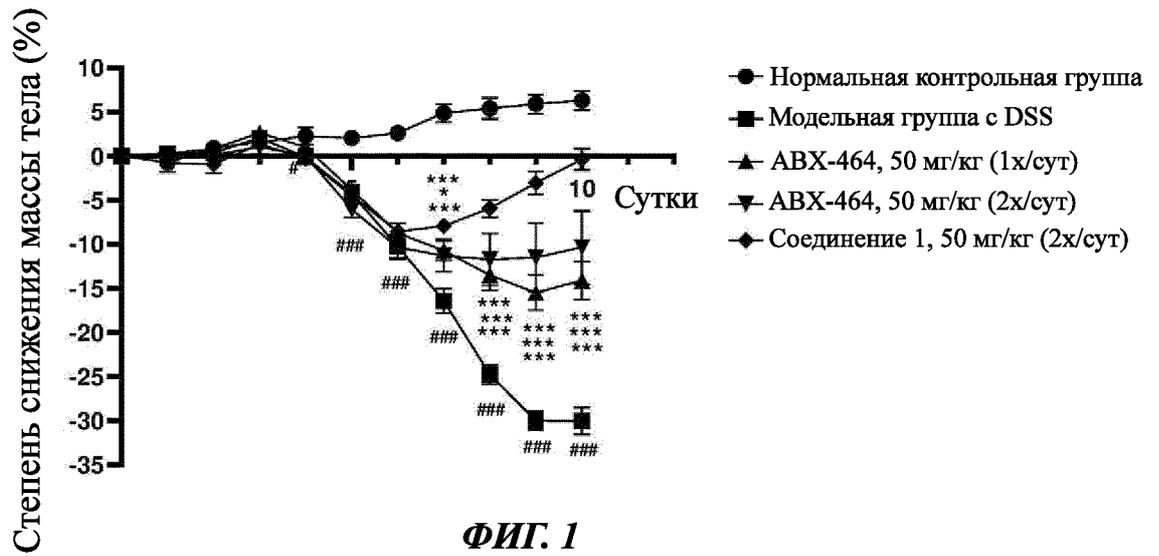
26. Применение по п. 24, где воспаление выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного воспалительного заболевания, воспалительного заболевания центральной нервной системы (ЦНС), воспалительного заболевания суставов, воспалительного заболевания пищеварительного тракта, воспалительного заболевания кожи, других воспалительных заболеваний, связанных с эпителиальными клетками, обусловленного раком воспаления, обусловленного болезненной чувствительностью воспаления и обусловленного повреждением воспаления.

27. Применение по п. 24, где воспаление выбрано из группы, состоящей из воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, остеоартрита, атеросклероза, анкилозирующего спондилита, псориаза, дерматита, системной красной волчанки, синдрома Шегрена, бронхита, астмы и обусловленного раком толстой кишки воспаления; предпочтительно, воспаление представляет собой воспалительное заболевание кишечника.

28. Применение по п. 27, где воспалительное заболевание кишечника представляет собой язвенный колит (UC) или болезнь Крона (CD).

29. Применение по п. 24, где рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, макроглобулинемии, болезни тяжелых цепей, саркомы, карциномы, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, плоскоклеточной карциномы, карциномы потовых желез, карциномы сальных желез, папиллярной карциномы, цистаденокарциномы, медуллярной карциномы, бронхогенной карциномы, рака печени, холангиокарциномы, хориокарциномы, семиномы, эмбриональной карциномы, опухоли Вильмса, рака шейки матки, рака матки, рака яичка, рака легкого, рака мочевого пузыря, нейроглиомы, медуллобластомы, краниофарингиомы, эпендимомы, пинеаломы, гемангиобластомы, невриномы слухового нерва, шванномы, нейрофибромы, ретинобластомы, меланомы, рака кожи, рака почки, рака носоглотки, рака желудка, рака пищевода, рака головы и шеи, колоректального рака, рака тонкого кишечника, рака желчного пузыря, опухоли у детей, уротелиального рака, опухоли мочевого пузыря, рака щитовидной железы, остеомы, нейробластомы, опухоли головного мозга и миеломы.

Степень снижения массы тела



Длина толстой кишки

