

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091256 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.05(22) Дата подачи заявки
2018.11.23

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(54) НОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА БРАДИКИНИНА

(31) 17203675.8

(32) 2017.11.24

(33) EP

(86) PCT/EP2018/082338

(87) WO 2019/101906 2019.05.31

(71) Заявитель:

ФАРВАРИС НЕТЕРЛЕНДС Б.В. (NL)

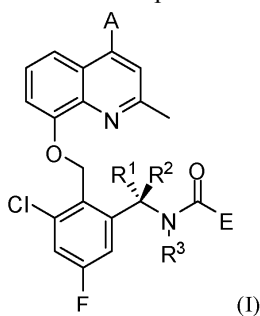
(72) Изобретатель:

Гибсон Кристоф, Заупе Йорн, Амбрози
Хорст-Дитер, Хауштедт Ларс Оле (DE)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I), которое действует как антагонист рецептора брадикинина (BK) B2; к фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений, предлагаемых в настоящем изобретении; к комбинированному продукту, содержащему по меньшей мере одно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент; и к применению указанного соединения (соединений), включая их применение в качестве лекарственного средства.



A1

202091256

202091256

A1

НОВЫЕ АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА БРАДИКИНИНА

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I), которое действует как антагонист рецептора брадикинина (ВК) В2; к фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений, предлагаемых в настоящем изобретении; к комбинированному продукту, содержащему по меньшей мере одно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент; и к применениям указанного соединения (соединений), включая их применение в качестве лекарственного средства.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 ВК представляет собой пептидный гормон, который участвует в воспалительных процессах посредством активации клеток эндотелия, что приводит к вазодилатации, повышенной проницаемости сосудов, образованию оксида азота и мобилизации арахидоновой кислоты. ВК также стимулирует окончания чувствительных нервов, что вызывает жгучую дизестезию. Таким образом, все классические признаки воспаления (например, краснота, жар, опухание и боль) могут являться следствием образования ВК. ВК является быстрораспадающимся компонентом калликреин-кининовой системы. При нормальных физиологических условиях поддерживается низкая концентрация циркулирующего ВК, а при патологических состояниях она может быстро

20 повыситься вследствие ферментативного разложения предшественников циркулирующего гликопротеина, называемых кининогенами. Двумя наиболее активными ферментами, обеспечивающими метаболизм кининогена, являются трипсиноподобная серинпротеаза, плазматический калликреин и тканевый калликреин. Предшественники этих ферментов обычно содержатся во всех

25 тканях и они легко активируются вследствие физиологических или патофизиологических процессов (*Sainz, I. M. et al Thromb. Haemost. 2007, 98, 77-83*). Рецептор ВК В2 конститутивно экспрессируется в большинстве типов клеток и тканей и опосредует большинство известных воздействий ВК, если он

30

продуцируется в плазме или тканях (*Regoli, D. et al Pharmacol. Rev. 1980, 32, 1-46*). В большом количестве исследований *in vivo* показано, что средства которые блокируют рецептор ВК В2, являются терапевтически полезными при таких патологических состояниях, как астма, аллергический ринит, панкреатит, 5 остеоартрит, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Альцгеймера и ангионевротический отек.

В предшествующем уровне техники описаны многочисленные являющиеся пептидами и не являющиеся пептидами антагонисты рецептора ВК В2.

Производными хинолина, обладающими активностью в качестве антагонисты 10 рецептора ВК В2, являются, например, описанные в WO2014/159637, WO2010/031589, WO2008/116620, WO2006/40004, WO03/103671, WO03/87090, WO00/23439, WO00/50418, WO99/64039, WO97/41104, WO97/28153, WO97/07115, WO96/13485, EP0795547, EP0796848, EP0867432 и EP1213289. Однако, как это описано в WO2014/159637, эти соединения обладают рядом 15 недостатков, препятствующих их использованию в качестве лекарственного средства, включая низкую метаболическую стабильность, низкую биологическую доступность, образование аддуктов с глутатионом и биоактивацию (токсичность).

Вследствие недостатков соединений предшествующего уровня техники и 20 тяжелых патологических состояний, связанных с патофизиологической концентрацией ВК, как в острой, так и в хронической форме, необходимы новые антагонисты рецептора ВК В2.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ И ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

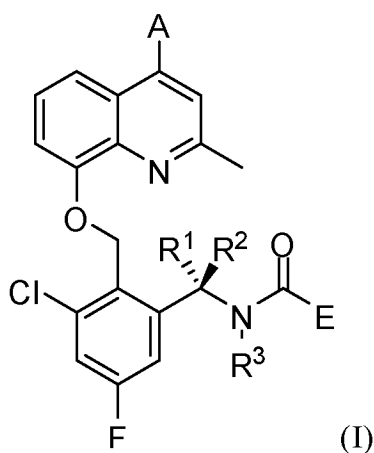
25 Задачей настоящего изобретения, в свете предшествующего уровня техники и описанной выше необходимости, является получение новых антагонистов рецептора ВК В2 общей формулы (I), предпочтительно антагонистов рецептора ВК В2, обладающих одной или большим количеством улучшенных характеристик, например улучшенными фармакокинетическими и/или физико- 30 химическими характеристиками, включая биологическую доступность, растворимость, метаболическую стабильность и характеристики LADME (высвобождение, адсорбция, распределение, метаболизм и выведение). Другими задачами настоящего изобретения являются обеспечение фармацевтической

композиции, содержащей по меньшей мере один антагонист рецептора ВК В2, описанный в настоящем изобретении; комбинированный продукт, содержащий по меньшей мере одно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент; и применения соединения (соединений), предлагаемого в настоящем изобретении, включая применение в качестве лекарственного средства.

Эти задачи решены с помощью объекта, описанного в прилагаемой формуле изобретения, что станет очевидно из приведенного ниже описания и определений.

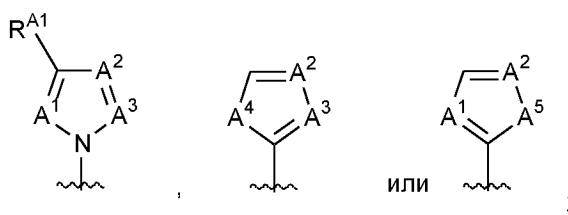
Настоящее изобретение относится к:

[1] соединению общей формулы (I):



или его соли, в которой

A обозначает группу:



A¹ обозначает N или CH;

A² обозначает N или C-R^{A2};

A³ обозначает N или C-R^{A3};

A⁴ обозначает NH, O или S;

A⁵ обозначает N-R^{A5};

R^{A1} обозначает атом водорода или метильную группу;

R^{A2} и R^{A3} каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода, атом галогена, OH, CN, NH_2 ; (C_1-C_3) алкил, который может быть замещен одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома галогена, OH, =O и NH_2 ; (C_1-C_3) алкоксигруппу, которая может быть замещена одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома галогена, OH, =O и NH_2 ; (C_2-C_5) алкоксиалкил, который может быть замещен одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома галогена, OH, =O и NH_2 ; $C(O)NR^{B1}R^{B2}$ или $NR^{B1}R^{B2}$;

R^{B1} , R^{B2} и R^{A5} каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода или (C_1-C_3) алкильную группу, которая может быть замещена одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома галогена, OH, =O и NH_2 ;

R^1 обозначает (C_1-C_3) алкильную или (C_2-C_5) алкоксиалкильную группу, где алкильная группа или алкоксиалкильная группа может быть замещена одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома дейтерия, атома галогена, OH, =O и NH_2 ;

R^2 обозначает атом водорода или атом дейтерия;

R^3 обозначает атом водорода, (C_1-C_3) алкильную или (C_1-C_3) галогеналкильную группу;

E обозначает $CR^{E1}R^{E2}R^{E3}$ или Hce;

Hce обозначает моно- или бициклический, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий от 3 до 10 атомов C и от 1 до 4 гетероатомов, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, O или S, где гетероцикл является незамещенным или может быть моно-, ди- или тризамещенным в каждом случае независимо атомом галогена, OH, G, $NR^{C1}R^{C2}$ и/или =O;

R^{C1} и R^{C2} каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода или (C_1-C_3) алкильную группу;

G обозначает (C_1-C_6) алкильную группу, в которой от 1 до 7 атомов H в каждом случае независимо могут быть заменены на атом галогена, OR^{G1} , CN,

$\text{NR}^{\text{G}2}\text{R}^{\text{G}3}$ или $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкил, и/или в которой одна группа CH_2 или две не являющиеся соседними группы CH_2 могут быть заменены на O , $\text{C}(\text{O})$, $\text{OC}(\text{O})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}$, NH , S , SO , SO_2 и/или группу $\text{CH}=\text{CH}$;

5 $\text{R}^{\text{G}1}$, $\text{R}^{\text{G}2}$ и $\text{R}^{\text{G}3}$ каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкильную, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ галогеналкильную, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ гидроксиалкильную, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ гетероалкильную или $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ циклоалкильную группу;

$\text{R}^{\text{E}1}$ и $\text{R}^{\text{E}2}$ каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода, атом галогена или G ; или $\text{R}^{\text{E}1}$ и $\text{R}^{\text{E}2}$, взятые вместе, образуют $=\text{O}$ или Cus ;

$\text{R}^{\text{E}3}$ обозначает атом водорода, атом галогена, G , OG или OH ; и

10 Cus обозначает моно- или бициклическую, насыщенную или частично ненасыщенную 3-10-членную циклоалкильную группу или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N , O или S , где циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа является незамещенной или может быть моно-, ди-,
15 три- или тетразамещенной в каждом случае независимо атомом галогена, OH , G , $\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{C}2}$ и/или $=\text{O}$.

В настоящем изобретении соединения обычно описаны с помощью стандартной номенклатуры или определений, приведенных ниже. В случае соединений, содержащих асимметрические центры, следует понимать, что если не
20 указано иное, включены все оптические изомеры и их смеси. Соединения, содержащие два или более асимметрических элементов, также могут находиться в виде смесей диастереоизомеров. Кроме того, соединения, содержащие углерод-углеродные двойные связи, могут находиться в Z - и E -формах, причем все изомерные формы включены в настоящее изобретение, если не указано иное. Если
25 соединение существует в разных таутомерных формах, то указанное соединение не ограничивается каким-либо одним конкретным таутомером, а скорее включены все его таутомерные формы. Следует понимать, что соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, необязательно может находиться в виде гидрата, сольвата или нековалентного комплекса. Кроме того, в объем настоящего
30 изобретения входят различные кристаллические формы и полиморфные формы, а также пролекарства соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Указанные соединения также включают соединения, в которых один или более

атомов заменены на изотоп, т.е. атом, обладающий таким же атомным числом, но другим массовым числом. В качестве общего примера и без ограничений, можно отметить изотопы водорода, которые включают тритий и дейтерий, и изотопы углерода, которые включают ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C .

5 Соединения, описываемые формулами, приведенными в настоящем изобретении, которые содержат один или более стереогенных центров, обладают энантиомерным избытком, составляющим не менее 50%. Так, например, такие соединения могут обладать энантиомерным избытком, составляющим не менее 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% или 98%. Соединения некоторых вариантов
10 осуществления обладают энантиомерным избытком, составляющим не менее 99%. Следует понимать, что отдельные энантиомеры (оптически активные формы) можно получить путем асимметрического синтеза из оптически чистых предшественников или путем разделения рацематов. Разделение рацематов можно провести, например, по обычным методикам, таким как кристаллизация в
15 присутствии разделяющего реагента или хроматография с использованием, например, хиральной колонки для HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография).

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, описано здесь с помощью общей формулы, которая включает переменные, такие как, например,
20 A , A^1-A^5 , E , R^1-R^3 , $R^{A1}-R^{A5}$, $R^{B1}-R^{B2}$, $R^{C1}-R^{C2}$, $R^{E1}-R^{E3}$ и $R^{G1}-R^{G3}$. Если не указано иное, то каждая переменная, содержащаяся в формуле, определена независимо от любой другой переменной и любая переменная, которая содержится в формуле более, чем один раз, определена независимо в каждом случае. Так, например, если указано что группа замещена с помощью 0-2 R^* , то
25 группа может являться незамещенной или замещенной 1 или 2 группами R^* , где R^* в каждом случае независимо выбрана из групп, соответствующих определению R^* . Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных допустимы только, если такие комбинации обеспечивают стабильные соединения, т.е. соединения, которые можно выделить, охарактеризовать, и
30 исследовать их биологическую активность.

При использовании в настоящем изобретении формулировка, определяющая предельные значения диапазона длин, такая как, например, "от 1

до 5" означает любое целое число, равное от 1 до 5, т.е. 1, 2, 3, 4 и 5. Другими словами, любой диапазон, определенный двумя явно указанными целыми числами, означает включающий и раскрывающий любое целое число, определяющее указанные предельные значения, и любое целое число,

5 включенное в указанный диапазон. Так, например, термин " C_1-C_3 " означает от 1 до 3, т.е. 1, 2 или 3 атома углерода; а термин " C_1-C_6 " означает от 1 до 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Кроме того, приставка " (C_x-C_y) " при использовании в настоящем изобретении означает, что цепь, кольцо или комбинация цепи и кольцевой структуры, как целое, указанная в
10 непосредственной связи с приставкой, может содержать минимальное количество, равное x , и максимальное количество, равное y , атомов углерода (т.е. $x < y$), где x и y обозначают целые числа, определяющие предельные значения для длины цепи (количество атомов углерода) и/или размер кольца (количество кольцевых атомов углерода).

15 Термин "фармакологически приемлемая соль" соединения, раскрытого в настоящем изобретении, представляет собой соль, образованную с кислотой или с основанием, которая в данной области техники обычно считается подходящей для использования при соприкосновении с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности или канцерогенности, и предпочтительно
20 без проявления раздражения, аллергической реакции или других затруднений или осложнений. Такие фармацевтические соли включают соли неорганических и органических кислот с основными остатками, такими как аминокислоты, а также соли щелочных металлов или органических соединений с кислотными остатками, такими как карбоксигруппы.

25 Подходящие фармацевтические соли включают, но не ограничиваются только ими, соли таких кислот, как хлористоводородная, бромистоводородная, яблочная, гликолевая, фумаровая, серная, сульфаминовая, сульфаниловая, муравьиная, толуолсульфоновая, метансульфоновая, бензолсульфоновая, этандисульфоновая, 2-гидроксиэтилсульфоновая, азотная, бензойная, 2-
30 ацетоксибензойная, лимонная, винная, молочная, стеариновая, салициловая, глутаминовая, аскорбиновая, палмитиновая, янтарная, фумаровая, малеиновая, пропионовая, гидроксималеиновая, йодистоводородная, фенилуксусная, алкановая, такая как уксусная, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$, где n обозначает любое

целое число, равное от 0 до 4 (т.е. 0, 1, 2, 3 или 4) и т.п. Аналогичным образом, фармацевтически приемлемые катионы включают, но не ограничиваются только ими катионы натрия, калия, кальция, алюминия, лития и аммония. Для специалистов в данной области техники очевидны другие фармакологически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Обычно фармакологически приемлемую соль с кислотой или основанием можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, по любой обычной химической методике. Обычно такие соли можно получить по реакции этих соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе или в их смеси. Предпочтительным обычно являются использование неводных сред, таких как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил.

Термин "заместитель" при использовании в настоящем изобретении означает молекулярный фрагмент, который ковалентно связан с атомом, содержащимся в рассматриваемой молекуле. Так, например, заместителем кольца может являться такой фрагмент, как атом галогена, алкильная группа, галогеналкильная группа, гидроксигруппа, цианогруппа или аминогруппа, или любой другой заместитель, описанный в настоящем изобретении, который ковалентно связан с атомом, предпочтительно атомом углерода или азота, который является элементом кольца.

Термин "замещенный" при использовании в настоящем изобретении означает, что любой один или более атомов водорода указанного атома или группы (например, алкила, алкоксигруппы, алкоксиалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила) заменены на указанные выбранные заместители, при условии, что не превышает нормальная валентность указанного атома или количество возможных положений замещения группы, и что замещение приводит к стабильному соединению, т.е. соединению, которое можно выделить, охарактеризовать, и исследовать его биологическую активность. Если заместителем является оксогруппа, т.е. $=O$, то заменены 2 атома водорода этого атома. Наличие оксогруппы, которая является заместителем ароматического атома углерода, приводит к превращению $-CH-$ в $-C(=O)-$, и это может привести к потере ароматичности. Так, например,

пиридильная группа, замещенная оксогруппой, представляет собой пиридон. Термин "моно-, ди-, три- или тетразамещенный" означает группы, содержащие один (моно-), два (ди-), три (три-) или четыре заместителя, при условии что количество заместителей не превышает количество возможных положений замещения группы и приводит к стабильному соединению. Так, например, монозамещенной имидазолильной группой может являться (имидазолидин-2-он)ильная группа, а дизамещенной изоксазолильной группой может являться ((3,5-диметил)изоксазолильная) группа.

При использовании в настоящем изобретении термины "содержащий", "включающий", "отличающийся тем, что" и их грамматические эквиваленты являются охватывающими или допускающими изменения терминами, которые не исключают дополнительных, не указанных элементов или стадий способа. Кроме того, "содержащий" и т.п. также включают более ограниченные термины "состоящий в основном из" и "состоящий из" соответственно.

При использовании в настоящем изобретении термин "состоящий из" исключает любой элемент, стадию или ингредиент, специально не указанный в пункте формулы изобретения.

Если в настоящем изобретении используют торговые названия, то они независимо включают продукт-продукт под торговым названием, родовое лекарственное средство и активный фармацевтический ингредиент (ингредиенты), содержащийся в продукте под торговым названием.

Если не приведены другие определения, то технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, обычно обладают такими же значениями, которые известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение, и соответствуют указанным в обычных руководствах и словарях.

Термин "алкил" или "алкильная группа" означает насыщенную обладающую линейной или разветвленной цепью углеводородную группу, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 12 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода, или количество атомов углерода, указанное в приставке. Если алкил является замещенным, то замещением может являться моно-, ди- или тризамещение отдельных атомов углерода, содержащихся в молекуле, независимо друг от

друга, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 атомов водорода в каждом случае независимо могут быть заменены на указанные выбранные заместители.

Приведенное выше описание также применимо в случае, если алкильная группа представляет собой часть группы, например, в случае галогеналкила,

5 гидроксисалкила, алкиламиногруппы, алкоксигруппы или алкоксисалкила.

Примеры алкильной группы включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, н-гексил, 2,2-

диметилбутил или н-октил, и примеры замещенной алкильной группы или группы, в которой алкильная группа представляет собой часть группы,

10 включают галогеналкильную, например, трифторметильную или дифторметильную группу; гидроксисалкильную, например, гидроксиметильную или 2-гидроксиэтильную группу, и метоксиметильную группу. Термин "(C₁-C₆)-алкил" включает, например, H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃, (H₃CH₂C)CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)₂(CH₂CH₂CH₃), -CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃ и -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂.

20 Термин "алкоксигруппа" означает алкильную группу, связанную ординарной связью с кислородом, т.е. -О-алкил. Термин "(C₁-C₆)-алкоксигруппа" включает, например, метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу, изопропоксигруппу, н-бутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, изобутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, н-пентилоксигруппу, трет-амилоксигруппу или н-гексилоксигруппу, и термин (C₁-C₃)алкоксигруппа

25 включает метоксигруппу, этоксигруппу, н-пропоксигруппу или изопропоксигруппу соответственно.

Термин "алкоксисалкил" или "алкоксисалкильная группа" означает алкильную группу, связанную ординарной связью с одной или большим

30 количеством алкоксигрупп, например, -алкил-О-алкил или -алкил-О-алкил-О-алкил. Термин "(C₂-C₅) алкоксисалкил" включает, например, метоксиметил, метоксиэтоксиметил и 1-этоксиметил.

Термин "галогеналкил" или "галогеналкильная группа" означает алкильную группу, в которой 1, 2, 3 или более атомов водорода независимо друг от друга заменены на атом галогена. Термин "(C₁-C₃)-галогеналкил" включает, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, бромметил, 5 дибромметил, йодметил, (1- или 2-)галогенэтил (например, (1- или 2-)фторэтил или (1- или 2-)хлорэтил), (2- или 3-)галогенпропил (например, (2- или 3-)фторпропил или (2- или 3-)хлорпропил).

Термин "гидроксиалкил" или "гидроксиалкильная группа" означает алкильную группу, в которой 1, 2, 3 или более атомов водорода независимо друг 10 от друга заменены на гидроксигруппу (ОН). Термин "(C₁-C₄)-гидроксиалкил" включает, например, гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил и гидроксибутил.

При использовании в настоящем изобретении термин "гетероалкил" или "гетероалкильная группа" означает алкильную группу с линейной или 15 разветвленной цепью, определенную выше, в которой один или более, предпочтительно 1, 2, 3 или 4 атома углерода, каждый независимо друг от друга заменены на атом кислорода, азота, селена, кремния или серы, предпочтительно на атом кислорода, серы или азота, на группу C(O), OC(O), C(O)O, C(O)NH, NH, SO, SO₂ или CH=CH, где указанная гетероалкильная группа может являться 20 замещенной. Так, например, "(C₁-C₄)гетероалкильная группа" содержит от 1 до 4, например, 1, 2, 3 или 4, атома углерода, и 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы (предпочтительно кислорода и азота). Примеры гетероалкильной группы включают алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, алкиламиноалкил, 25 диалкиламиноалкил, ацил, ацилалкил, алкоксикарбонил, ацилоксигруппу, ацилоксиалкил, карбоксиалкиламид, алкоксикарбонилоксигруппу, алкилкарбамоил, алкиламидную группу, алкилкарбамоилалкил, алкиламидоалкил, алкилкарбамоилоксиалкил, алкилуреидоалкил, алкоксигруппу, алкоксиалкил или алкилтиогруппу. Термин "алкилтиогруппа" 30 означает алкильную группу, в которой одна группа CH₂ или большее количество не являющихся соседними групп CH₂ заменены на атом серы, где алкильный фрагмент, содержащийся в алкилтиогруппе, может являться замещенным.

Конкретные примеры гетероалкильной группы включают ацил, метоксигруппу, трифторметоксигруппу, этоксигруппу, н-пропилоксигруппу, изопропилоксигруппу, трет-бутилоксигруппу, метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, метиламиногруппу, этиламиногруппу, диметиламиногруппу, диэтиламиногруппу, изопропилэтиламиногруппу, метиламинометил, этиламинометил, диизопропиламиноэтил, диметиламинометил, диметиламиноэтил, ацетил, пропионил, бутирилоксигруппу, ацетилоксигруппу, метоксикарбонил, этоксикарбонил, изобутириламинометил, N-этил-N-метилкарбамоил, N-метилкарбамоил, цианогруппу, нитрил, изонитрил, тиоцианат, изоцианат, изотиоцианат и алкилнитрил.

Термин "циклоалкил" или "циклоалкильная группа" означает насыщенную карбоциклическую кольцевую группу, включающую одно или более колец (предпочтительно 1 или 2), и содержащую от 3 до 14 кольцевых атомов углерода, предпочтительно от 3 до 10 (более предпочтительно 3, 4, 5, 6 или 7) кольцевых атомов углерода; циклоалкильная группа может являться замещенной и в качестве заместителя может быть присоединена через любое подходящее положение кольцевой системы. Примеры циклоалкила включают моноциклические углеводородные кольца, бициклические углеводородные кольца и спироциклические углеводородные кольца. В бициклической циклоалкильной группе два кольца связаны вместе так, что для них по меньшей мере два атома углерода являются общими. В спироциклическом углеводородном кольце 2 или 3 кольца связаны вместе с помощью одного общего атома углерода (спиро-атом). Если циклоалкил является замещенным, то замещением может являться моно- или дизамещение отдельных кольцевых атомов углерода, содержащихся в молекуле, независимо друг от друга, и вся циклоалкильная группа может содержать 1, 2, 3 или 4 заместителя, выбранных из числа указанных выбранных заместителей, т.е. 1, 2, 3 или 4 атома водорода кольцевых атомов углерода в каждом случае независимо могут быть заменены на заместитель, выбранный из указанного перечня заместителей, это приводит к образованию моно-, ди-, три- или тетразамещенной циклоалкильной группы. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.2.0]гексил, бицикло[3.2.0]гептил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[4.3.0]нонил

(октагидроинденил), бицикло[4.4.0]децил (декагидронафтил), бицикло[2.2.1]гептил (норборнил), бицикло[4.1.0]гептил (норкаранил), бицикло[3.1.1]гептил (пинанил), спиро[2.5]октил и спиро[3.3]гептил. Если циклоалкил является частично ненасыщенным, то группа содержит одну, две или большее количество двойных связей, например, циклоалкенильная группа, включая циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклобутадиенил, циклопентадиенил, циклогексадиенил, бицикло[2.2.1]гептадиенил и спиро[4,5]деценил.

Термин "гетероциклоалкил" или "гетероциклоалкильная группа" означает циклоалкильную группу, насыщенную или частично ненасыщенную, определенную выше, в которой один или более, предпочтительно 1, 2 или 3 кольцевых атомов углерода, каждый независимо друг от друга заменены на атом кислорода, азота или серы, предпочтительно на атом кислорода или азота, или на NO, SO или SO₂; гетероциклоалкил может являться замещенным и в качестве заместителя может быть присоединен через любое подходящее положение кольцевой системы; по меньшей мере один атом углерода должен находиться между двумя атомами кислорода и между двумя атомами серы или между атомом кислорода и атомом серы; и все кольцо должно обладать химической стабильностью. Гетероциклоалкильная группа предпочтительно включает 1 или 2 кольца, содержащих от 3 до 10 (более предпочтительно 3, 4, 5, 6 или 7 и наиболее предпочтительно 5, 6 или 7) кольцевых атомов. Примеры гетероциклоалкила включают азиридиныл, оксиранил, тиранил, оксазиридиныл, диоксиранил, азетидиныл, оксетаныл, тиетаныл, диазетидиныл, диоксетаныл, дитиетаныл, пирролидиныл, тетрагидрофуранил, тиоланыл, азолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолидиныл, пиразолидиныл, оксазолидиныл, изоксазолидиныл, тиазолидиныл, изотиазолидиныл, диоксоланыл, дитиоланыл, пиперазиныл, морфолиныл, тиоморфолиныл, триоксаныл, азепаныл, оксепаныл, тиепаныл, гомопиперазиныл, уротропиныл, оксазолидиноныл, дигидропиразолил, дигидропирролил, дигидропиразиныл, дигидропиридил, дигидропиримидиныл, дигидрофурил, дигидропиранил, и примеры замещенного гетероциклоалкила включают лактам, лактон и содержащие циклический имид кольцевые системы.

Термины "арил", "Ar" или "арильная группа" означают ароматическую группу, которая включает одно или большее количество ароматических колец,

содержащих от 6 до 14 кольцевых атомов углерода (C_6-C_{14}), предпочтительно от 6 до 10 (C_6-C_{10}), более предпочтительно 6 кольцевых атомов углерода; арил может являться замещенным и в качестве заместителя может быть присоединен через любое подходящее положение кольцевой системы. Примеры арила

5 включают фенил, нафтил, бифенил, инданил, инденил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и флуоренил.

Термин "гетероарил" или "гетероарильная группа" означает ароматическую группу, которая включает одно или большее количество ароматических колец, содержащих от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно от 5 до 10 (более

10 предпочтительно 5 или 6) кольцевых атомов, и содержит один или более (предпочтительно 1, 2, 3 или 4) атомов кислорода, азота, фосфора или серы (предпочтительно O, S или N); гетероарил может являться замещенным и в качестве заместителя может быть присоединен через любое подходящее положение кольцевой системы. Примеры незамещенной гетероарильной группы

15 включают 2-пиридил, 2-имидазолил, 3-фенилпирролил, тиазолил, оксазолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, индазолил, индолил, бензимидазолил, пиридазинил, хинолинил, пуринил, карбазолил, акридинил, пиримидил, 2,3'-бифурил, 3-пиразолил и изохинолинил.

Термин "гетероцикл" означает кольцевые системы, которые включают

20 определенные выше гетероциклоалкильные и гетероарильные кольцевые системы, например частично ненасыщенный гетероцикл является синонимом частично ненасыщенного гетероциклоалкила и ароматический гетероцикл является синонимом гетероарила. Гетероцикл может являться замещенным и в качестве заместителя может быть присоединен через любое подходящее

25 положение кольцевой системы. Примеры частично ненасыщенного или ароматического гетероцикла включают оксетенил, тиетенил, азетинил, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил, 2,5-дигидротиофенил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, фуранил, тиофенил, пирролил, бензо[b]фуранил, бензо[b]тиофенил, индолил, бензо[c]пирролил, бензо[a]пирролил, имидазолил, пиразолил,

30 оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, тетразолил, дигидропиридинил, оксазинил, пиридинил, дигидропиранил, азепинил, тетрагидропиранил, дигидротиопиранил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пуринил и птеридинил.

Общий термин "кольцо" при использовании в настоящем изобретении, если не приведены другие определения, включает циклические группы, определенные выше в настоящем изобретении, например циклоалкильную группу, гетероциклоалкильную группу, арильную группу, гетероарильную группу и гетероцикл.

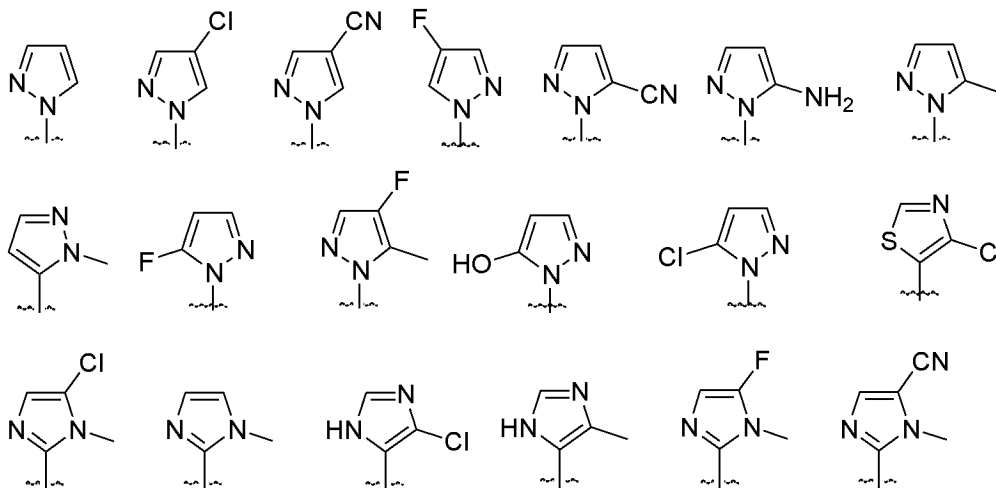
Термин "галоген" или "атом галогена" при использовании в настоящем изобретении означает фтор, хлор, бром или йод.

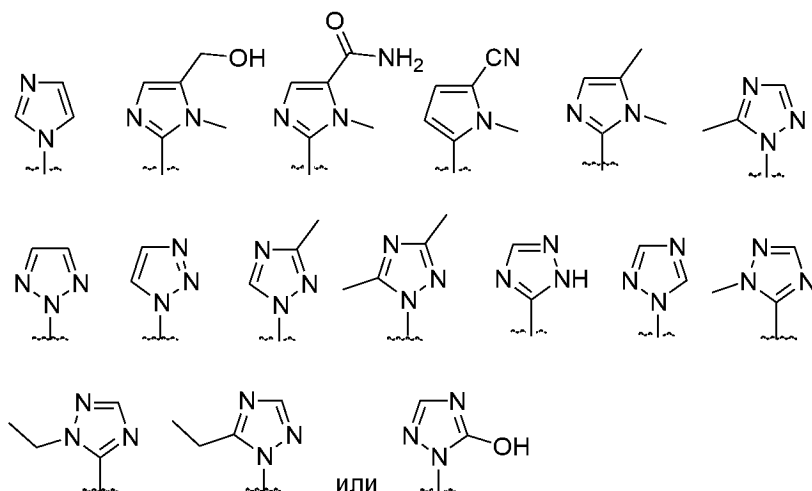
Термин "гетероатом" при использовании в настоящем изобретении предпочтительно означает атом кислорода, азота или серы, более предпочтительно атом азота или кислорода.

Термин "8-бензилоксихинолин" при использовании в настоящем изобретении означает соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, а также их соли, и предпочтительно, фармацевтически приемлемые соли. Следует понимать, что такие соединения могут быть дополнительно замещенными так, как это указано.

Настоящее изобретение предпочтительно относится к одному или нескольким следующим воплощениям:

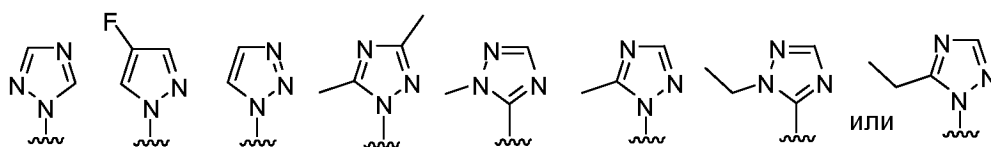
[2] соединение или соль, соответствующая [1], как указано выше, где А обозначает:





;

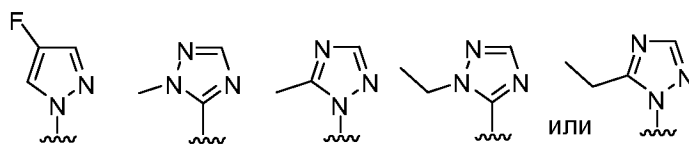
[3] соединение или соль, соответствующая [1] или [2], где А обозначает:



;

[4] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [3], где А

5 обозначает:



;

[5] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [4], где R¹

обозначает (C₁-C₂)алкильную или (C₂-C₄)алкоксиалкильную группу, где алкильная группа или алкоксиалкильная группа может быть замещена одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома дейтерия, атома галогена и OH;

[6] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [5], где R¹

обозначает метильную, этильную, метоксиметильную, метоксиэтильную или этоксиметильную группу, которая может быть замещена одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома дейтерия, атома галогена и OH;

[7] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [6], где R^1 обозначает CH_3 , C_2H_5 , CD_3 , C_2D_5 , CH_2OH , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CH_2OH , CH_2CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2OCH_3 , CH_2OCHF_2 или CH_2OCF_3 ;

5 [8] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [7], где R^1 обозначает CH_3 , C_2H_5 , CD_3 или CH_2OH ;

[9] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [8], где R^3 обозначает атом водорода или метильную группу;

[10] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [9], где R^2 обозначает атом водорода;

10 [11] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [9], где R^2 обозначает атом дейтерия;

[12] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [11], где E обозначает $CR^{E1}R^{E2}R^{E3}$ и каждый из R^{E1} , R^{E2} и R^{E3} является таким, как определено в [1];

15 [13] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [12], где R^{E1} обозначает атом водорода, атом фтора, метил или этил;

[14] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [13], где R^{E2} обозначает атом водорода, атом фтора, (C_1-C_6) алкильную группу, предпочтительно (C_1-C_3) алкильную группу, в которой от 1 до 4 атомов Н в
20 каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH , $=O$ или $NR^{C1}R^{C2}$; (C_1-C_6) алкоксигруппу, предпочтительно (C_1-C_3) алкоксигруппу в которой от 1 до 4 атомов Н в каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH , $=O$, $NR^{C1}R^{C2}$ или циклопропил; или (C_2-C_6) алкоксиалкильную группу, предпочтительно (C_2-C_5) - или (C_2-C_4) алкоксиалкильную группу, в
25 которой от 1 до 5 атомов Н в каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH , $=O$, $NR^{C1}R^{C2}$ или циклопропил; и каждый из R^{C1} и R^{C2} является таким, как определено в [1];

[15] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [14], где R^{E3} обозначает атом водорода, атом фтора, OH , (C_1-C_6) алкильную группу,
30 предпочтительно (C_1-C_3) алкильную группу, в которой от 1 до 5 атомов Н в

каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH, =O или $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$; $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксигруппу, в которой от 1 до 5 атомов H в каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH, =O, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ или циклопропил; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкоксиалкильную группу, предпочтительно $(\text{C}_2\text{-C}_5)$ - или $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ алкоксиалкильную группу, в которой от 1 до 5 атомов H в каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH, =O, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ или циклопропил; и каждый из R^{C1} и R^{C2} является таким, как определено в [1];

[16] соединение или соль, соответствующая [12], где R^{E1} и R^{E2} связаны вместе с образованием =O или Cус, где Cус выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2Н-пиранила, 1,3-диоксоланила, морфолинила, азетидинила пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, (имидазолидин-2-он)ила и (оксазолидин-2-он)ила, и является незамещенным или может быть моно-, ди- или тризамещенным в каждом случае независимо атомом галогена, OH, G, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ и/или =O;

[17] соединение или соль, соответствующая а [16], где Cус является незамещенным или может быть моно-, ди- или тризамещенным в каждом случае независимо атомом фтора, OH, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилом, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкоксигруппой, $\text{NR}^{\text{C1}}\text{R}^{\text{C2}}$ и/или =O; и каждый из R^{C1} и R^{C2} является таким, как определено в [1];

[18] соединение или соль, соответствующая [16] или [17], где Cус обозначает оксетанил, тетрагидрофуранил, 1,3-диоксоланил, морфолинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, (имидазолидин-2-он)ил или (оксазолидин-2-он)ил, который является незамещенным или может быть моно-, ди- или тризамещенным в каждом случае независимо атомом фтора, OH, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкилом и/или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкоксигруппой;

[19] соединение или соль, соответствующая любому из [16] - [18], где R^{E3} обозначает атом водорода, атом фтора, OH или $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкильную группу;

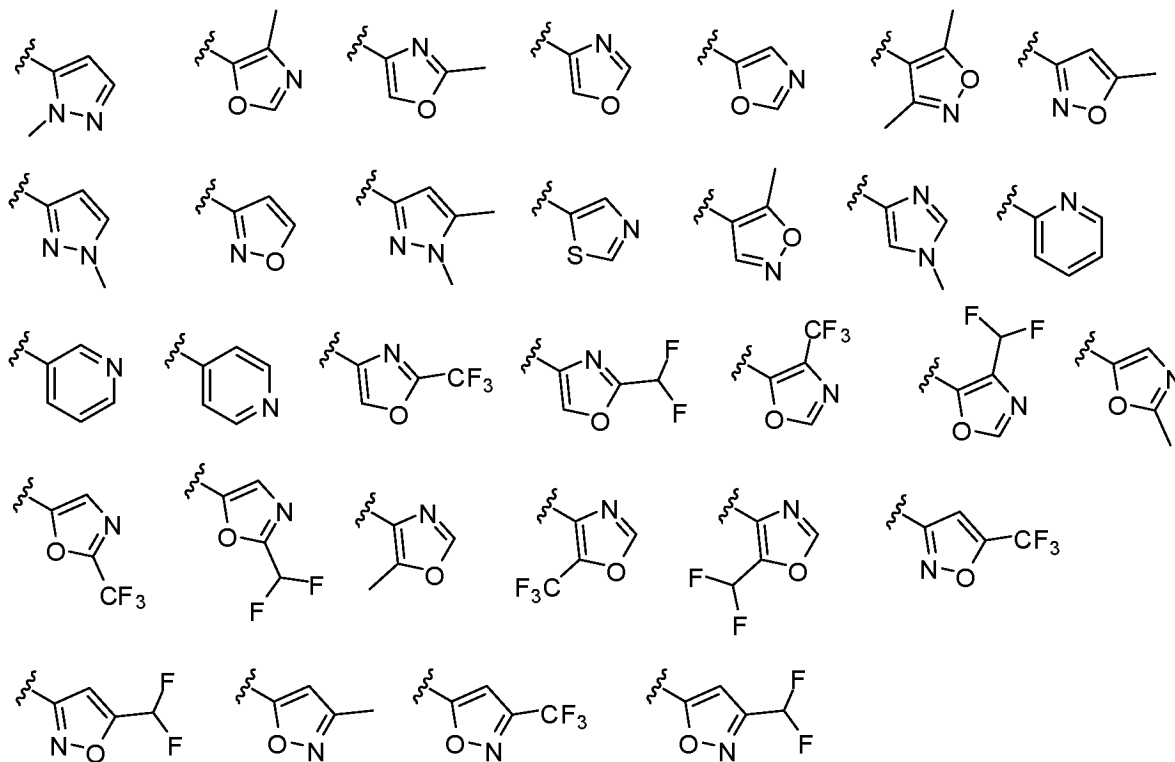
[20] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [11], где E обозначает Hсе;

[21] соединение или соль, соответствующая [20], где Hсе обозначает моноциклический, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий от 3 до 5 атомов C и от 1 до 3 атомов N; от 3 до 5 атомов C, 1-2

атома N и 1 атом O; или от 3 до 5 атомов C, 1-2 атома N и 1 атом S; где гетероцикл является незамещенным или может быть моно-, ди- или тризамещенным в каждом случае независимо атомом галогена, OH, (C₁-C₃)алкилом, (C₁-C₃)галогеналкилом, (C₁-C₃)алкоксигруппой, (C₁-

5 C₃)галогеналкоксигруппой и/или =O;

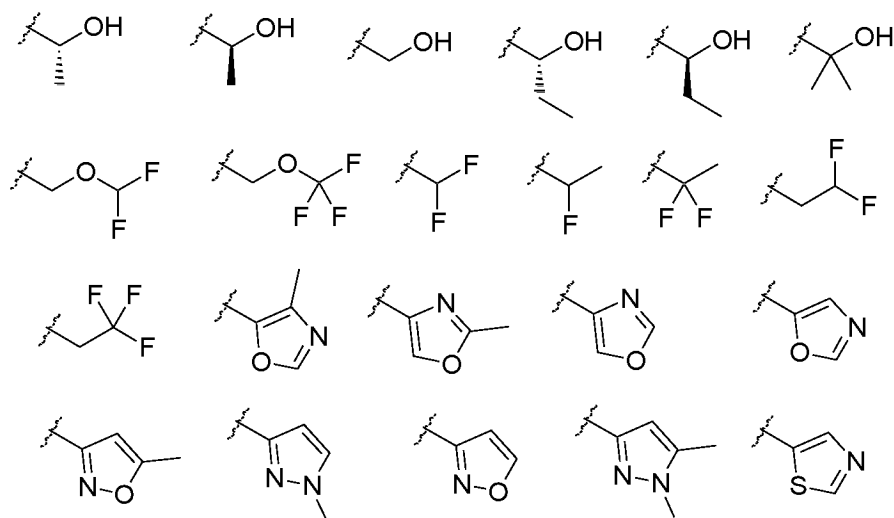
[22] соединение или соль, соответствующая [20] или [21], где E выбран из:

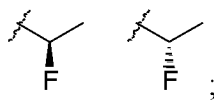


;

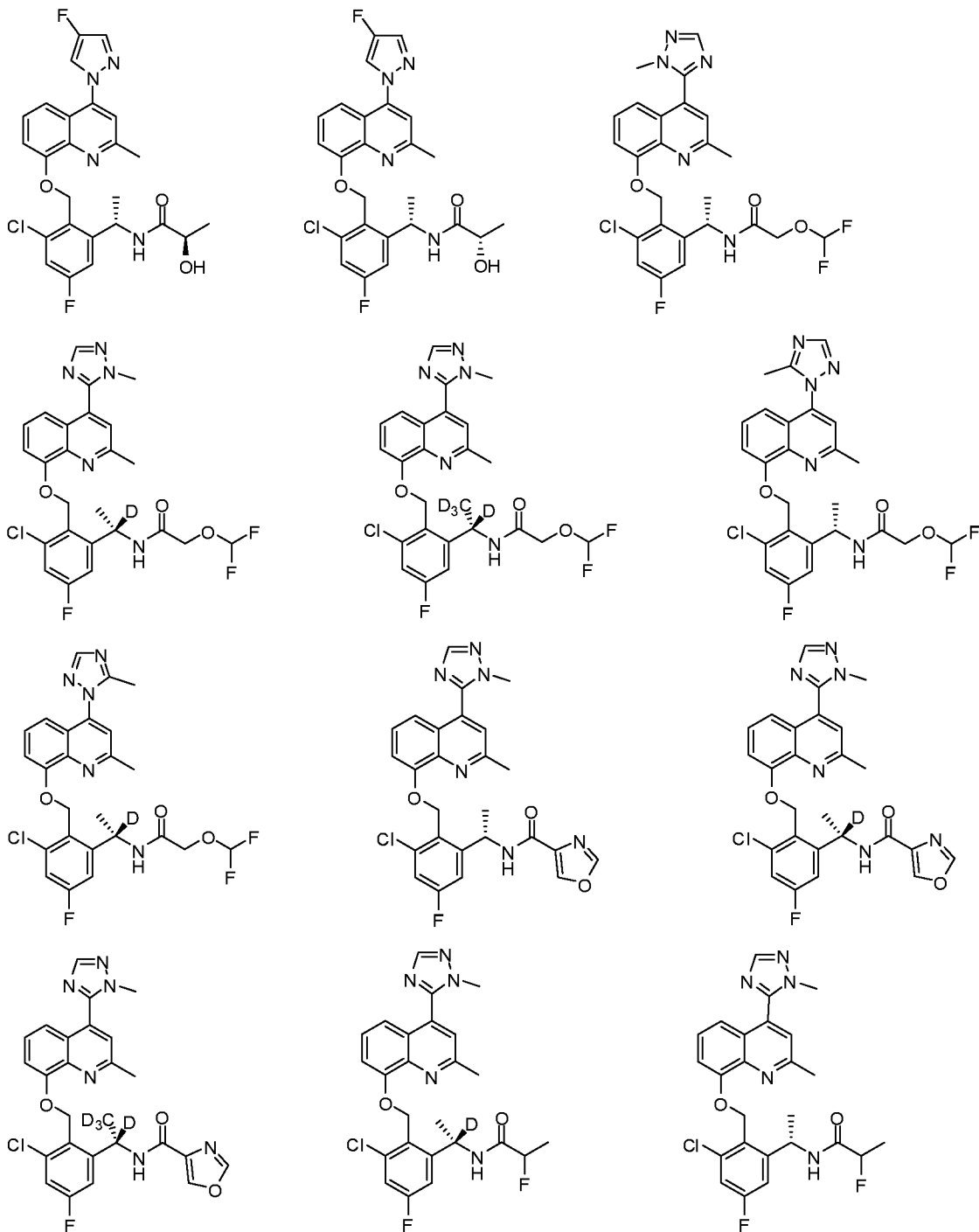
[23] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [15] и [20] -

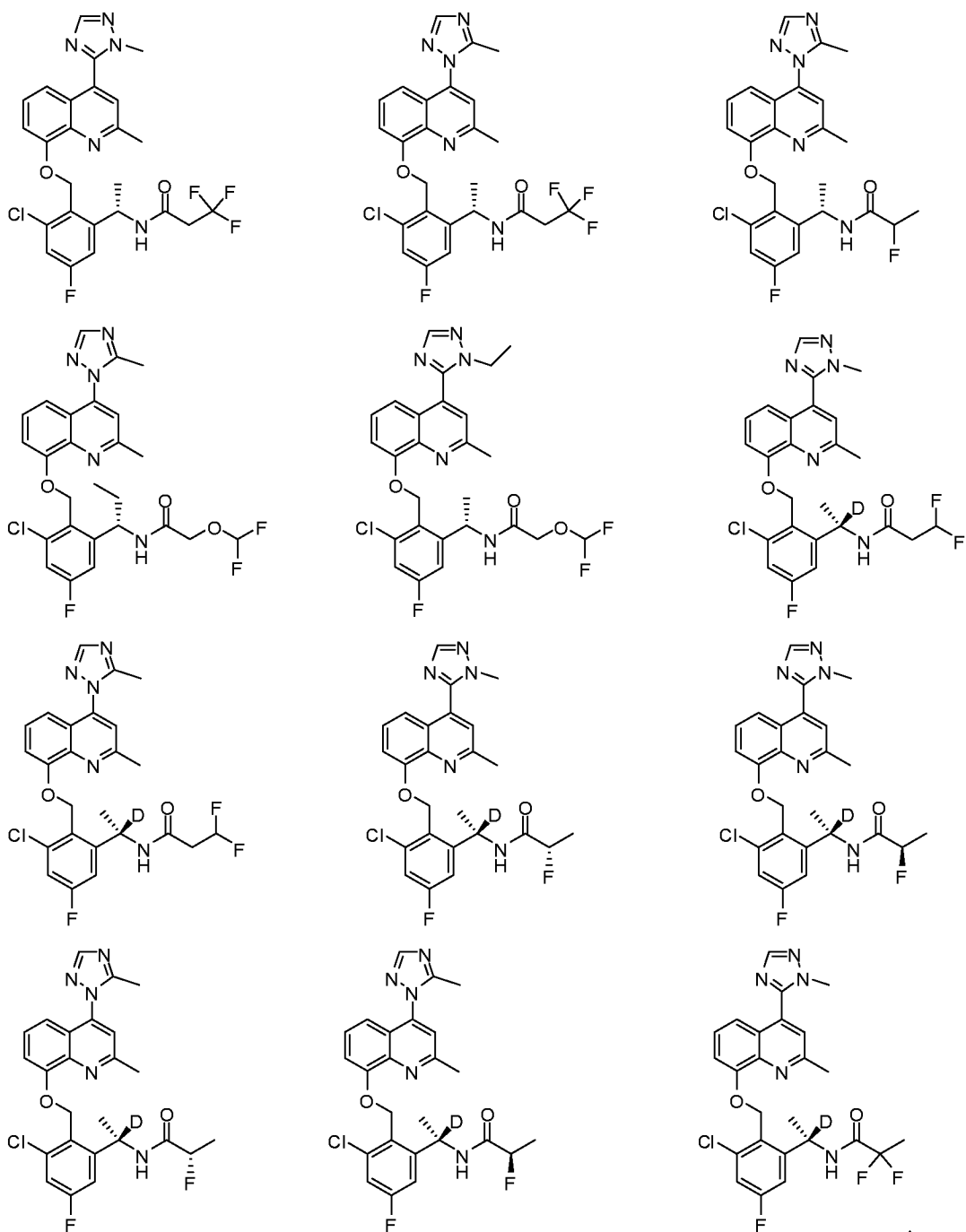
10 [22], где E обозначает группу:





[24] соединение или соль, соответствующая любому из [1] - [23], где соединение выбрано из группы:





- 5 Таким образом, здесь описаны подходящие соединения, включая приемлемые комбинации предпочтительных вариантов осуществления, т.е. [2] - [23] общей формулы (I) или их соли; например, соединение или его соль, включая комбинацию [1], [3], [6] и [9], раскрытых в настоящем изобретении. Другими словами, в объем настоящего изобретения специально включены все
- 10 возможные комбинации [1] - [23], указанные выше, которые приводят к стабильному соединению.

8-Бензилоксихинолин, антагонист рецептора ВК В2, соответствующий любому из вариантов осуществления [1] - [24] согласно настоящему изобретению, обладает высокой активностью по отношению к рецептору ВК В2 человека, например, по данным описанного ниже исследования обладает константой ингибирования IC_{50} (половинная максимальная ингибирующая концентрация) для ингибирования вызванной ВК активности рецептора ВК В2, равной 1 микромоль (мкМ) или менее, например, от 251 наномоль (нМ) до 1 мкМ; предпочтительно IC_{50} , равной 250 нМ или менее, например, от 51 до 250 нМ; еще более предпочтительно IC_{50} , равной 50 нМ или менее; еще более предпочтительно IC_{50} , равной примерно 10 нМ или менее, или 1 нМ или менее.

8-Бензилоксихинолины, антагонисты рецептора ВК В2, соответствующие любому из вариантов осуществления [1] - [24], могут обладать высокой активностью по отношению к рецептору ВК В2 человека, а также по отношению к рецепторам ВК В2 особей, отличающихся от человека, например, крысы, мыши, песчанки, морской свинки, кролика, собаки, кошки, свиньи или макака-крабоеда.

Активность, а точнее, биологическую активность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, можно изучить с использованием соответствующих исследований, известных специалистам в данной области техники, например, путем исследований *in vitro* или *in vivo*. Так, например, ингибирующее воздействие (выраженное, как значение IC_{50}) соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, на активность рецептора В2 можно определить путем исследования мобилизации внутриклеточного кальция, такого как исследование, приведенное в примере 12, которое таким образом, является модификацией стандартного исследования *in vitro* опосредуемого рецептором В2 ответа. Особенно предпочтительное соединение или соль, соответствующее любому из вариантов осуществления [1] - [24], по данным стандартного исследования рецептора ВК В2 *in vitro*, например по данным исследования, приведенного в примере 12, обладает значением IC_{50} , равным 50 нМ или менее.

В объем настоящего изобретения входит терапевтическое применение соединения общей формулы (I), его фармакологически приемлемой соли, сольвата или гидрата; а также продукта или фармацевтической композиции,

содержащей эти соединения. Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I) в качестве активного ингредиента для приготовления или производства лекарственного средства.

5 Фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармакологически приемлемую соль, предпочтительно соединение, соответствующее любому из вариантов осуществления [1] - [24], или его соль, и необязательно по меньшей мере один, т.е. один или большее количество носителей, инертных наполнителей и/или вспомогательных веществ. В 10 частности, фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать одно или более соединений согласно настоящему изобретению, например, соединений соответствующих любому из вариантов осуществления [1] - [24], и необязательно по меньшей мере один носитель, инертный наполнитель и/или вспомогательное вещество. Фармацевтическая 15 композиция может дополнительно содержать, например, один или большее количество веществ, включающих воду, буферы (например, нейтральный забуференный физиологический раствор или забуференный фосфатом физиологический раствор), этанол, минеральное масло, растительное масло, диметилсульфоксид, углеводы (например, глюкоза, манноза, сахароза или 20 декстраны), маннит, белки, вспомогательные вещества, полипептиды или аминокислоты, такие как глицин, антиоксиданты, хелатные агенты, такие как EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) или глутатион, и/или консерванты.

Кроме того, в фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, (необязательно) могут быть включены один или большее 25 количество других активных ингредиентов. Так, например, одно или более соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, предпочтительно могут содержаться в комбинированном продукте, который содержит по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент. Другое или дополнительное активное средство или активный фармацевтический ингредиент, 30 предпочтительно, представляет собой активное средство или активный фармацевтический ингредиент, который используется для предупреждения или лечения одного или нескольких патологических состояний, реагирующих на модулирование рецептора ВК В2, включая патологическое состояние, выбранное

из группы, включающей нарушение кожи; заболевание глаза; заболевание уха; заболевание полости рта, горла и респираторное заболевание; желудочно-кишечное заболевание; заболевание печени, желчного пузыря и поджелудочной железы; заболевание мочевых путей и почек; заболевание мужских половых органов и женских половых органов; заболевание гормональной системы; метаболическое заболевание; сердечно-сосудистое заболевание; заболевание крови; заболевание лимфатической системы; нарушение центральной нервной системы; нарушение головного мозга; заболевание скелетно-мышечной системы; аллергическое нарушение; боль; инфекционное заболевание; воспалительное нарушение; повреждение; иммунологическое нарушение; рак; наследственное заболевание и отек. Так, например, по меньшей мере одно соединение или фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению, предпочтительно, может содержаться в комбинированном продукте, который в качестве другого или дополнительного активного средства или активного фармацевтического ингредиента включает антибиотик, противогрибковое или противовирусное средство, антигистаминное, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, модифицирующее течение заболевания противоревматическое лекарственное средство, цитостатическое лекарственное средство, лекарственное средство с активностью, модулирующей активность гладких мышц, антитела или смеси указанных выше средств.

Фармацевтическую композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно приготовить для любого подходящего пути введения, включая, например, местное (например, чрескожное или в глаза), пероральное, трансбуккальное, назальное, вагинальное, ректальное или парентеральное введение. Термин "парентеральное введение" при использовании в настоящем изобретении включает подкожную, внутрикожную, внутрисосудистую (например, внутривенное), внутримышечную, спинальную, внутричерепную, внутриболоочечную, внутриглазную, окологлазную, внутриорбитальную, внутрисуставную и внутрибрюшинную инъекцию, а также любую аналогичную методику инъекции или вливания. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются композиции, находящиеся в форме, подходящей для перорального введения. Такие формы включают, например, таблетки, пастилки, лепешки, водные или масляные суспензии, диспергирующиеся

порошки или гранулы, эмульсии, капсулы из твердого или мягкого желатина, или сиропы или эликсиры. В других вариантах осуществления композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть приготовлены в виде лиофилизатов. Продукты, предназначенные для перорального введения, могут 5 являться предпочтительными для некоторых патологических состояний (например, для лечения патологических состояний кожи, таких как ожоги или зуд). Обобщая, следует отметить, что фармацевтическую композицию можно приготовить, например, в виде аэрозоля, крема, геля, таблетки, капсулы, сиропа, раствора, чрескожного пластыря или в виде устройства для доставки 10 фармацевтического средства.

В случае предупреждения и/или лечения заболеваний, опосредуемых ВК или его аналогами, доза биологически активного соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, может меняться в широких пределах и ее можно регулировать в соответствии с индивидуальными потребностями. Активные 15 соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно вводят в терапевтически эффективном количестве. Предпочтительные дозы находятся в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 140 мг/(кг массы тела)/сутки (от примерно 0,5 мг до примерно 7 г для одного пациента в сутки). Суточную дозу можно вводить в виде одной дозы или в виде множества доз. Количество 20 активного ингредиента, которое объединяют с материалом носителя для приготовления разовой дозированной формы, зависят от подвергающегося лечению субъекта и конкретного пути введения. Разовые дозированные формы обычно содержат от примерно 1 до примерно 500 мг активного ингредиента.

Однако следует понимать, что конкретные дозы для каждого конкретного 25 пациента зависят от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету пациента, время введения, путь введения и скорость выведения, комбинацию лекарственных средств (т.е. другие лекарственные средства, использующиеся для лечения пациента) и тяжесть конкретного подвергающегося 30 лечению заболевания.

8-Бензилоксихинолины, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно использовать в качестве антагонистов рецепторов ВК В2 в целом ряде случаев *in vitro* и *in vivo*. Антагонисты рецептора ВК В2, предлагаемые в

настоящем изобретении, можно применять для ингибирования связывания лигандов рецептора ВК В2 (например, ВК) с рецептором ВК В2 *in vitro* или *in vivo*. Это применение включает, например, способ ингибирования связывания ВК с рецептором ВК В2 *in vitro* или *in vivo*, где указанный способ включает

5 введение рецептора ВК В2 во взаимодействие по меньшей мере с одним соединением или солью, предлагаемой в настоящем изобретении, например, соответствующей любому из вариантов осуществления [1] - [24], при таких условиях и в таком количестве, которые являются достаточными для ингибирования связывания ВК или любого другого вещества с рецептором ВК В2. Антагонисты рецептора ВК В2, предлагаемые в настоящем изобретении, предпочтительно, вводят пациенту (например, человеку) перорально или местно, и они содержатся по меньшей мере в одной жидкости или ткани организма пациента, обеспечивая модулирование активности рецептора ВК В2.

Антагонисты рецептора ВК В2, соответствующие любому из вариантов осуществления [1] - [24], фармацевтическая композиция или комбинированный продукт, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы в качестве лекарственного средства. В частности, антагонисты рецептора ВК В2, фармацевтическая композиция или комбинированный продукт, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения и/или предупреждения, и/или профилактики патологического состояния или заболевания, которое реагирует на модулирование рецептора ВК В2. Патологическим состоянием или заболеванием, которое реагирует на модулирование рецептора ВК В2, может являться нарушение кожи; заболевание глаза; заболевание уха; заболевание полости рта, горла и респираторное заболевание; желудочно-кишечное

15 заболевание; заболевание печени, желчного пузыря и поджелудочной железы; заболевание мочевых путей и почек; заболевание мужских половых органов и женских половых органов; заболевание гормональной системы; метаболическое заболевание; сердечно-сосудистое заболевание; заболевание крови; заболевание лимфатической системы; нарушение центральной нервной системы; нарушение головного мозга; заболевание скелетно-мышечной системы; аллергическое

20 нарушение; боль; инфекционное заболевание; воспалительное нарушение; повреждение; иммунологическое нарушение; рак; наследственное заболевание; отек или синдром (синдромы) повышенной проницаемости капилляров. В

приведенном ниже описании дополнительно определены указанные выше заболевания и патологические состояния, которые реагируют на модулирование рецептора ВК В2.

Нарушения кожи. При использовании в настоящей заявке термин

- 5 "нарушения кожи" включает, но не ограничивается только ими, такие нарушения, как старение кожи, изменения поверхности кожи, включая пролежни, раздраженную, чувствительную кожу и кожу болезненного вида, эритему, сыпь, отек кожи, псориаз, экзему, лишай, вызванные бактериями, вирусами, грибами и паразитами инфекционные заболевания кожи, включая
- 10 фурункул, абсцесс, флегмону, рожистое воспаление, фолликулит и импетиго, педикулез, чесотку и простой герпес, акне, экзантема, дерматит, включая атопический дерматит, аллергический контактный дерматит (*Scholzen, T.E.; Luger, T.A. Exp Dermatol. 2004; 13 Suppl 4:22-6*), нейродерматит, лучевое поражение, солнечный ожог, пруриг, зуд, крапивница (*EP0622361; Frigas, E.; Park, M. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2006, 26, 739-51; Luquin, E.; Kaplan, A. P.; Ferrer, M. Clin. Exp. Allergy 2005, 35, 456-60; Kaplan, A. P.; Greaves, M. W. J. Am. Acad. Dermatol. 2005, 53, 373-88; quiz 389-92*), псориаз, микоз, изъязвление ткани, буллезный эпидермолиз, раны, включая заживление атипичных ран, ожоги (*Nwariaku, F. E.; Sikes, P. J.; Lightfoot, E.; Mileski, W. J.; Baxter, C. Burns 1996, 22, 324-7; Neely, A. N.; Imwalle, A. R.; Holder, I. A. Burns 1996, 22, 520-3*),
- 20 обморожение, вызванное отравлениями воспаление кожи и отек, алопецию, чешуйчатость волос, мозоль, бородавку и панариций.

Заболевания глаз. При использовании в настоящей заявке термин

- 25 "заболевания глаз" включает, но не ограничивается только ими, воспалительные нарушения, такие как склерит, конъюнктивит, хемоз, ирит, иридоциклит, увеит, хориоретинит, а также такие нарушения, как ретинохориоидальные циркуляторные нарушения, бактериальные инфекционные заболевания глаз, неспецифический конъюнктивит и раздражения глаз, ретролентальная фиброплазия, пролиферативная витреоретинопатия, дегенерация желтого пятна
- 30 (включая возрастную дегенерацию желтого пятна и включая как мокрые, так и сухие формы), заболевания роговицы, включая отторжение трансплантата роговицы, повреждение роговицы, рубцевание роговицы, язву роговицы, помутнение роговицы, кератоконус, глаукому (предпочтительно

открытоугольную глаукому), миопию, глазную гипертензию, повреждение глазных сосудов, ангиогенез, фиброз зрачка (например, передний субкапсулярный фиброз, задние субкапсулярные помутнения, задние капсулярные помутнения, помутнение роговицы после операции с помощью лазера, подконъюнктивальное рубцевание после операции глаукомы), пролиферативную витреоретинопатию (PVR), бактериальные глазные инфекционные заболевания, включая ячмень и птеригиоз.

Заболевания ушей. При использовании в настоящей заявке термин "заболевания ушей" включает, но не ограничивается только ими, такие нарушения, как болезнь Меньера, воспаление среднего уха, воспаление наружного слухового канала и острая тугоухость.

Заболевания полости рта, горла и респираторные заболевания. При использовании в настоящей заявке термин "заболевания полости рта, горла и респираторные заболевания" включает, но не ограничивается только ими, такие нарушения, как воспаление слизистой оболочки полости рта и десен, включая афты (высыпания на слизистой оболочке) и стоматит, периодонтит, эпиглоттит, фарингит, ларинготрахеит, тонзиллит, насморк, ангину, ринит, включая сезонный аллергический ринит или круглогодичный аллергический ринит, ринорею, синусит любого типа, этиологии или патогенеза, или синусит, который является представителем группы, состоящей из следующих: гнойный или негнойный синусит, острый и хронический синусит, и синусит пазухи решетчатой кости, лобной, верхнечелюстной или клиновидной пазухи, выделение мокроты, пневмокониоз любого типа или генеза, включая например, алиментарный, антракоз, асбестоз, силикоз, табакоз, и в особенности биссиноз, бронхит, кашель, трахеит, застой, пневмонию, эозинофильную инфильтрацию легких, хроническую эозинофильную пневмонию, идиопатический фиброз легких и другие легочные фиброзы, связанный с лечением легочный фиброз, например, связанный с облучением, лечением метотрексатом, химиотерапией, лечением амиодароном или нитрофурантоином, саркоидоз, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS), бронхостеноз, астму любого типа (*Akbary, A. M.; Wirth, K. J.; Scholkens, B. A. Immunopharmacology 1996, 33, 238-42; WO00/75107A2*), этиологии или патогенеза, или астму, которая является представителем группы, включающей

такую астму, как атопическая астма, неатопическая астма, аллергическая и неаллергическая астма, приобретенная астма, вызванная факторами окружающей среды, наследственная астма, вызванная патофизиологическими нарушениями, бронхиальная астма, опосредуемая с помощью IgE астма, эссенциальная астма и
5 эссенциальная астма неизвестной или скрытой причины, истинная астма, эмфизематозная астма, астма напряжения, профессиональная астма, инфекционная астма, вызванная бактериальной, грибковой, протозойной или вирусной инфекцией, начинающаяся астма, синдром бронхита младенцев, бронхиальная гиперреактивность, хроническое обструктивное заболевание
10 легких (COPD), COPD, которое отличается необратимой прогрессирующей обструкцией дыхательных путей, острый респираторный дистресс-синдром (ARDS) и обострение гиперреактивности дыхательных путей после лечения другим лекарственным средством, одышку, гипероксическое альвеолярное повреждение, эмфизему легких, плеврит, туберкулез, нахождение на большой
15 высоте, т.е. острая горная болезнь и предпочтительно высокогорный отек легких (HAPE), устойчивый кашель, бронхиальная гиперреактивность.

Желудочно-кишечные заболевания. При использовании в настоящей заявке термин "желудочно-кишечные заболевания" включает, но не ограничивается
только ими, нарушения, включающие эзофагит, гастрит, раздраженный желудок,
20 язву желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечную непроходимость, синдром раздраженной толстой кишки, воспалительные болезни кишечника, включая болезнь Крона и язвенный колит, энтерит, гипертензивную гастро- и колопатию, колит, перитонит, аппендицит, проктит, желудочно-кишечное кровотечение, вызванное портальной гипертензией, коллатеральным кровообращением или
25 гиперемией, постгастрэктомический демпинг-синдром, дискомфорт после еды, диарею, геморрой, вызванные гельминтами заболевания, брюшную колику и колику в отделах желудочно-кишечного тракта.

Заболевания печени, желчного пузыря и поджелудочной железы (*Cugno, M.; Salerno, F.; Nussberger, J.; Bottasso, B.; Lorenzano, E.; Agostoni, A. Clin. Sci. (Lond) 2001, 101, 651-7; WO01/56995A1; EP0797997B1; Wirth, K. J.; Bickel, M.; Hropot, M.; Gunzler, V.; Heitsch, H.; Ruppert, D.; Scholkens, B. A. Eur. J. Pharmacol. 1997, 337, 45-53*). При использовании в настоящей заявке термин
30 "заболевания печени и желчного пузыря" включает, но не ограничивается только

ими, такие нарушения, как гепатит, цирроз печени, фиброз печени (например, вследствие вирусных инфекций (вирус гепатита В/вирус гепатита С), токсинов (алкоголь), жировой инфильтрации печени, желчного стаза, гипоксии), портальная гипертензия, гепаторенальный синдром, гепатогенный отек, холангит, холецистит, острый и хронический панкреатит и печеночная колика.

Заболевания мочевых путей и почек. При использовании в настоящей заявке термин "заболевания мочевых путей и почек" включает, но не ограничивается только ими, инфекции мочевых путей, такие как острый и хронический цистит, интерстициальный цистит (*Campbell, D. J. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2001, 28, 1060-5; Meini, S.; Patacchini, R.; Giuliani, S.; Lazzeri, M.; Turini, D.; Maggi, C. A.; Lecci, A. Eur. J. Pharmacol. 2000, 388, 177-82; Zuraw, B. L.; Sugimoto, S.; Parsons, C. L.; Hugli, T.; Lotz, M.; Koziol, J. J. Urol. 1994, 152, 874-8; Rosamilia, A.; Clements, J. A.; Dwyer, P. L.; Kende, M.; Campbell, D. J. J. Urol. 1999, 162, 129-34*), раздраженный мочевой пузырь, гиперактивный мочевой пузырь (WO2007003411A2), недержание включая, но не ограничиваясь только ими, стрессовое, неотложное и рефлексорное недержание мочи, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (*Srinivasan, D.; Kosaka, A.H.; Daniels, D.V.; Ford, A.P.; Bhattacharya, A. Eur J Pharmacol. 2004, 504(3):155-67*), хроническое заболевание почек, уретрит, воспалительные заболевания почек, включая гломерулонефрит, гломерулярное заболевание почек, интерстициальный нефрит, пиелонефрит, диурез, протеинурию, натрийурез, кальцийурез, нарушения водного баланса, нарушения электролитного баланса, нарушения кислотно-щелочного баланса и почечную колику, фиброз почек, хроническое нарушение функции аллотрансплантата почки, вызванную контрастным веществом нефропатию.

Заболевания мужских половых органов и женских половых органов. При использовании в настоящей заявке термин "заболевания мужских половых органов и женских половых органов" включает, но не ограничивается только ими, изменение подвижности сперматозоидов, мужское бесплодие, орхит, простатит, увеличение размера предстательной железы, мастит, воспалительные заболевания почечной лоханки, вагинальные инфекции и боль, аднексит, кольпит, мягкий шанкр, сифилис, гонорею и синдром гиперстимуляции

яичников (*Ujioka, T.; Matsuura, K.; Tanaka, N.; Okamura, H. Hum Reprod. 1998 Nov;13(11):3009-15*).

Заболевания гормональной системы. При использовании в настоящей заявке термин "заболевания гормональной системы" включает, но не
ограничивается только ими, нарушения менструального цикла и менструальную
боль, климактерическое нарушение, рвоту, преждевременные маточные
сокращения, преждевременные роды, эндометриоз, эндометрит, миому,
преэклампсию.

Метаболические заболевания. При использовании в настоящей заявке
термин "метаболические заболевания" включает, но не ограничивается только
ими, такие нарушения, как диабет, включая инсулиннезависимый сахарный
диабет, диабетическую ретинопатию, диабетический отек желтого пятна
(*Speicher, M. A.; Danis, R. P.; Criswell, M.; Pratt, L. Expert Opin. Emerg. Drugs*
2003, 8, 239-50; Gao, B. B.; Clermont, A.; Rook, S.; Fonda, S. J.; Srinivasan, V. J.;
Wojtkowski, M.; Fujimoto, J. G.; Avery, R. L.; Arrigg, P. G.; Bursell, S. E.; Aiello, L.
P.; Feener, E. P. Nat. Med. 2007, 13, 181-8; Tranos, P. G.; Wickremasinghe, S. S.;
Stangos, N. T.; Topouzis, F.; Tsinopoulos, I.; Pavesio, C. E. Surv. Ophthalmol 2004,
49, 470-90), диабетическую нефропатию и диабетическую невропатию,
резистентность к инсулину и диабетические язвы, нарушения белкового обмена
и метаболизма пурина, такие как подагра и нарушение жирового обмена,
гипогликемию.

Сердечно-сосудистые заболевания. При использовании в настоящей заявке
термин "сердечно-сосудистые заболевания" включает, но не ограничивается
только ими, нарушения, включающие проницаемость сосудов, вазодилатацию,
нарушения периферического кровообращения, нарушения артериального
кровообращения, включая аневризму аорты, аневризму брюшной аорты,
аневризму аорты головного мозга, гипертензию и гипотензию, связанную с
сепсисом, рестеноз после чрескожной транслюминальной коронарной
ангиопластики, атеросклероз, включая разрыв атеросклеротических бляшек
(*Fernando, A.N.; Fernando, L.P.; Fukuda, Y.; Kaplan, A.P. Am J Physiol Heart Circ*
Physiol. 2005 Jul;289(1):H251-7), гемангиому, ангиофибром, венозные
нарушения, такие как тромбоз, варикоз, флебит, тромбофлебит, флеботромбоз,
кардиопатию, застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь

сердца, карциноидный синдром, стенокардию, сердечную аритмию, воспалительные заболевания сердца, включая эндокардит, перикардит и констриктивный перикардит, миокардит, инфаркт миокарда, постинфарктный синдром, дилатацию левого желудочка, постишемическое реперфузионное поражение, шок и коллапс, включая септический, аллергический, посттравматический и гемодинамический шок, эмболию околоплодными водами (Robillard, J.; Gauvin, F.; Molinaro, G.; Leduc, L.; Adam, A.; Rivard, G.E. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Oct;193(4):1508-12), синдром системного воспалительного ответа (SIRS), включая SIRS, вызванный шунтированием сердца во время хирургической операции, сепсис и внутренние и наружные осложнения во время хирургической операции с искусственным кровообращением (включая, но не ограничиваясь только ими, побочные гемодинамические эффекты после отмены действия гепарина протаминсульфатом (Pretorius, M.; Scholl, F.G.; McFarlane, J.A.; Murphey, L.J.; Brown, N.J. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Nov; 78(5):477-85).

Заболевания крови. При использовании в настоящей заявке термин "заболевания крови" включает, но не ограничивается только ими, такие нарушения, как коагуляция, диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия, кровоизлияние, геморрагический диатез, гиперхолестеринемия и гиперлипемия, гиповолемический шок, пароксизмальная ночная гемоглобинурия.

Заболевания лимфатической системы. При использовании в настоящей заявке термин "заболевания лимфатической системы" включает, но не ограничивается только ими, спленомегалию, лимфангит, лимфаденит и гиперплазированные аденоиды.

Нарушения центральной нервной системы. При использовании в настоящей заявке термин "нарушения центральной нервной системы" включает, но не ограничивается только ими, такие нарушения, как воспалительные заболевания центральной нервной системы, включая энцефалит, менингит, энцефаломиелит, менингоэнцефалит, гидроцефалию, боковой амиотрофический склероз, травма спинного мозга, отек спинного мозга, демиелинизирующие заболевания нервной системы, рассеянный склероз, острые и хронические нейродегенеративные нарушения, включая старение, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, неврит и периферическая невропатия, депрессии, анорексия, состояние тревоги и шизофрения, нарушения сна.

Нарушения головного мозга. При использовании в настоящей заявке термин "нарушения головного мозга" включает, но не ограничивается только ими, нарушения, требующие лечения ноотропами или улучшения познавательной способности, амилоидную ангиопатию головного мозга, удар, травму головы и головного мозга, травматическое повреждение головного мозга (Marmarou, A.; Guy, M.; Murphey, L.; Roy, F.; Layani, L.; Combal, J.P.; Marquer, C.; American Brain Injury Consortium J Neurotrauma 2005 Dec;22(12):1444-55), опухоль головного мозга, тепловое повреждение головного мозга, ишемию головного мозга, внутримозговое кровоизлияние, посттравматический и постишемический отек головного мозг, общий отек головного мозга, острую горную болезнь, и предпочтительно высокогорный отек головного мозга (НАСЕ), цитотоксический отек головного мозга, вазогенный отек головного мозга, послеоперационный отек головного мозга, отек головного мозга, связанный с метаболическими заболеваниями, увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера или гематоэнцефалического барьера при опухоли головного мозга.

Заболевания скелетно-мышечной системы. При использовании в настоящей заявке термин "заболевания скелетно-мышечной системы" включает, но не ограничивается только ими, такие нарушения, как воспалительные нарушения скелетно-мышечной системы, артроз, остеоартроз, остеоартрит, хондропороз после травмы сустава или сравнительно продолжительной иммобилизации сустава после повреждения мениска или надколенной чашечки, или разрыва связок, ревматоидный артрит любого типа, этиологии или патогенеза, включая острый артрит, острый подагрический артрит, хронический воспалительный артрит, дегенеративный артрит, инфекционный артрит, артрит Лайма, пролиферативный артрит, вертебральный артрит, септический артрит, псориатический артрит, хронический полиартрит, ревматизм, синдром Шегрена, люмбаго, спондилит, спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, остеомиелит, растяжение связок, теносиновит, вызванная воспалением резорбция кости, перелом и т.п., остеопороз, скелетно-мышечная боль и отвердение, синдром межпозвоночного диска.

Аллергические нарушения. При использовании в настоящей заявке термин "аллергические нарушения" включает, но не ограничивается только ими, такие

нарушения, как общие аллергические реакции, пищевая аллергия, анафилактический шок, аллергическая контактная гиперчувствительность, аллергические реакции кожи, аллергическая астма, весенний конъюнктивит и сезонный или круглогодичный аллергический ринит (*Summers, C.W.; Pumphrey, R.S.; Woods, C.N.; McDowell, G.; Pemberton, P.W.; Arkwright, P.D. J Allergy Clin Immunol. 2008, 121(3), 632-638*)

Боль. При использовании в настоящей заявке термин "боль" включает, но не ограничивается только ими, боль, опосредуемую центральной и периферической нервной системой, васкулярную боль, висцеральную боль, боль опосредуемую воспалением, невралгическую боль, реперкуSSIONную боль, ноцицептивную боль, рефлекторную боль, психосоматическую боль, острую боль, такую как вызванная острым повреждением, травмой или хирургической операцией на костях, мускулах, тканях, мягких тканях, органах, боль после укусов насекомых, синдром боли после удара, послеоперационную боль, боль связанную с прогрессирующим заболеванием, хроническую боль, такую как вызванная патологическими состояниями с невропатической болью (включая, но не ограничиваясь только ими, комплексный региональный болевой синдром (*WO00/75107A2; Yamaguchi-Sase, S.; Hayashi, I.; Okamoto, H.; Nara, Y.; Matsuzaki, S.; Hoka, S.; Majima, M. Inflamm. Res. 2003, 52, 164-9; Petersen, M.; Eckert, A. S.; Segond von Banchet, G.; Heppelmann, B.; Klusch, A.; Kniffki, K. D. Neuroscience 1998, 83, 949-59; Birklein, F.; Schmelz, M.; Schifter, S.; Weber, M. Neurology 2001, 57, 2179-84; Weber, M.; Birklein, F.; Neundorfer, B.; Schmelz, M. Pain 2001, 91, 251-7*), каузалгию, болезнь Судека, рефлекторную симпатическую дистрофию), диабетическую периферическую невропатию, постгерпетическую невралгию, невралгию тройничного нерва, боль, связанную с раком, боль, связанную с ревматоидным артритом, остеоартритом (*Bond, A. P.; Lemon, M.; Dieppe, P. A.; Bhoola, K. D. Immunopharmacology 1997, 36, 209-16; Cassim, B.; Naidoo, S.; Ramsaroop, R.; Bhoola, K. D. Immunopharmacology 1997, 36, 121-5; Calixto, J. B.; Cabrini, D. A.; Ferreira, J.; Campos, M. M. Pain 2000, 87, 1-5; Kaneyama, K.; Segami, N.; Sato, J.; Fujimura, K.; Nagao, T.; Yoshimura, H. J. Oral. Maxillofac. Surg. 2007, 65, 242-7*), теносиновитом, подагрой, менструацией и ангиной, фибромиалгию, глазную боль, боль в спине, головную боль, сильную приступообразную головную боль с периодическими рецидивами, мигрень

(Ebersberger, A.; Ringkamp, M.; Reeh, P.W.; Handwerker, H.O. *J Neurophysiol.* 1997 Jun; 77(6):3122-33), воспалительную боль, которая может быть связана с

острым воспалением или хроническим воспалением. Воспалительная боль включает, но не ограничивается только ими невропатическую боль,

ишемическую боль, боль, вызванную артритом, мышечную боль, вызванную острым или хроническим воспалением, невралгию, вызванную острым или хроническим воспалением, гипералгезию. Также включены вызванная химиотерапией периферическая невропатия, гипералгезия, вызванная опиоидом гипералгезия и лихорадка. Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы в качестве анальгетического средства, предназначенного для применения во время общей и регулируемой анестезии.

Инфекционные заболевания. При использовании в настоящей заявке термин "инфекционные заболевания" включает, но не ограничивается только ими, заболевания, включая опосредуемые бактериями, вирусами, грибами,

паразитами, простейшими, прионами или микобактериальными инфекциями. В частности, настоящее изобретение применимо для лечения бактериальных инфекций, вызванных *Streptococcus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Moracella*, *Haemophilus* и *Yersinia*. Примеры бактериальных инфекций, входящих в объем настоящего изобретения, включают, но не

ограничиваются только ими, такие заболевания, как чума, сепсис, эпидемический сыпной тиф, пищевое отравление, столбняк, скарлатина, коклюш, дифтерия. Примеры вирусных инфекций, входящих в объем настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются только ими, такие заболевания, как ветряная оспа и опоясывающий герпес, СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), грипп, натуральная оспа, и детские болезни, такие как корь, краснуха, свинка, острый полиомиелит передних рогов спинного мозга.

Настоящее изобретение также применимо для лечения протозойных и паразитарных инфекций, вызванных *Schistosoma mansoni*, *Dermatofagoides farinae* и *Plasmodium*, вызывающих малярию. Примеры прионных инфекций, входящих в объем настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются только ими, такие заболевания, как губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота (BSE), болезнь Крейтцфельда-Якоба и куру, лихорадка Денге, геморрагическая лихорадка.

Воспалительные нарушения. При использовании в настоящей заявке термин "воспалительные нарушения" включает, но не ограничивается только ими, такие нарушения, как воспаление в острой фазе, местное и системное воспаление, и воспаление, вызванное другими заболеваниями любого типа, этиологии или патогенеза, и воспалительные заболевания, вызванные такими заболеваниями, как указанные в настоящей заявке.

Повреждения. При использовании в настоящей заявке термин "повреждения" включает, но не ограничивается только ими, множественную травму, травму головы, поражения легких, наружные, внутренние и операционные хирургические раны.

Иммунологические нарушения. При использовании в настоящей заявке термин "иммунологические нарушения" включает, но не ограничивается только ими, такие нарушения, как гиперестезия, аутоиммунные нарушения, отторжение трансплантата после трансплантации, токсичность трансплантата, гранулематозное воспаление/ремоделирование ткани, злокачественная миастения, иммунодепрессия, болезни иммунных комплексов, чрезмерное и недостаточное продуцирование антител, васкулит, отсроченная функция трансплантата, волчанка.

Раковые заболевания. При использовании в настоящей заявке термин "раковые заболевания" включает, но не ограничивается только ими, такие нарушения, как солидная раковая опухоль, включая рак молочной железы, рак легких (немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких), рак предстательной железы, раковые заболевания полости рта и глотки (губы, языка, полости рта, глотки), пищевода, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, ободочной кишки, прямой кишки, желчного пузыря и желчных протоков, предстательной железы, гортани, легких, костей, остеосаркому, рак соединительной ткани, рак кожи, включая синдром Капоши, меланому и метастазы в кожу, эпидермоидный рак, базально-клеточную карциному, рак шейки матки, тела эндометрия, рак яичников, яичка, мочевого пузыря, мочеточника и мочеиспускательного канала, почки, глаза, головного мозга и центральной нервной системы, ложную опухоль головного мозга, саркому, саркоид, рак щитовидной железы и других эндокринных желез (включая, но не ограничиваясь только ими, карциноидные опухоли), болезнь Ходжкина,

неходжкинские лимфомы, множественную миелому, гематопоэтические злокачественные опухоли, включая лейкозы, и лимфомы, включая лимфоцитарные, гранулоцитарные и моноцитарные лимфомы, прораствание опухоли, образование метастазов, асциты, рост опухоли и ангиогенез.

5 Наследственные заболевания. При использовании в настоящей заявке термин "наследственные заболевания" включает, но не ограничивается только ими, такие нарушения как наследственный ангионевротический отек (*Davis, A. E. et al., 3rd Transfus. Apher. Sci. 2003, 29, 195-203; Zuraw, B. L. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2006, 26, 691-708; Bas, M. et al. Allergy 2006, 61, 1490-2*) и
10 ангионевротический отек, хондрокальциноз, болезнь Гентингтона, муковисцидоз.

Отек. При использовании в настоящей заявке термин "отек" включает, но не ограничивается только ими, общий отек и отек, вызванный воспалением, отек, вызванный отсутствием фактора XII, отек, вызванный другими
15 лекарственными средствами, например, вызванный лекарственным средством ангионевротический отек, включая, но не ограничиваясь только ими, вызванный ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента ангионевротический отек (*Mathelier-Fusade, P. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2006, 30, 19-23; Finley, C. J. et al. Am. J. Emerg. Med. 1992, 10, 550-2; Bielory, L. et al. Allergy Proc. 1992, 13, 85-*
20 *7*), отек, вызванный инфекцией, ожогами, повреждениями, травмой, обморожением, хирургической операцией, растяжениями, переломами, воздействием высокогорья (например, высокогорный отек легких (НАРЕ) и высокогорный отек головного мозга (НАСЕ)), наследственными, аутоиммунными и другими заболеваниями и нарушениями, предпочтительно, но
25 не ограничиваясь только ими, нарушениями, указанными в настоящей заявке, вызванный стрессом отек (выраженное опухание) кишечника.

Синдром (синдромы) капиллярной утечки. При использовании в настоящем описании термин "синдром (синдромы) капиллярной утечки" включает, но не ограничивается только ими, синдром системной капиллярной утечки при сепсисе
30 (*Marx, G. Eur J Anaesthesiol. 2003 20(6):429-42; Traber, D.L. Crit Care Med. 2000, 28(3):882-3*), ожоге (*Jonkam, C.C.; Enkhbaatar, P.; Nakano, Y.; Boehm, T.; Wang, J.; Nussberger, J. Ezechie, A.; Traber, L.D.; Herndon, D.; Traber, D.L.. Shock. 2007*

Dec;28(6):704-9), при аллергии, вызванных лекарственным средством/токсином патологических состояниях, трансплантации органа и лечении цитокином IL-2.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно использовать в качестве диагностического средства или для получения

5 диагностического средства. Такое диагностическое средство является особенно полезным для диагностики заболеваний и патологических состояний, раскрытых в настоящем изобретении, для которых в терапевтических и профилактических целях используют соединение, предлагаемое в настоящем изобретении.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также применимо в

10 конкретных методологиях и методиках диагностики, раскрытых ниже в настоящем изобретении.

Методология и методики диагностики. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно пометить изотопами, флуоресцентными или люминесцентными маркерами, антителами или фрагментами антител, любой

15 другой афинной меткой, такой как нанотела, аптамеры, пептиды и т.п., ферментами или ферментными субстратами. Эти меченые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для картирования расположения рецепторов брадикинина *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* и *in situ* (например, в срезах тканей) и в качестве радиоактивных индикаторов для

20 визуализации с помощью позитронной эмиссионной томографии (PET), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT) и т.п. для характеристики этих рецепторов в живых субъектах или других материалов.

Настоящее изобретение также относится к способам изменения активности передачи сигнала рецепторов брадикинина *in vitro* и *in vivo*. Так, например,

25 соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и их меченые производные можно использовать в качестве стандарта и реагента для определения способности возможного фармацевтического средства связываться с рецептором ВК В2.

Настоящее изобретение также относится к способам локализации или

30 детектирования рецептора ВК В2 в ткани, предпочтительно срезе ткани, которые включают введение образца ткани, содержащей рецептор ВК В2, во взаимодействие с поддающимся обнаружению меченым соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, при условиях которые обеспечивают

связывание соединения с рецептором ВК В2, и детектирование связанного соединения. Такие методики и соответствующие условия их проведения известны специалистам в данной области техники и они включают, например, исследование связывания, раскрытое в Примере 12.

5 Настоящее изобретение также относится к способу лечения пациента, страдающего от патологического состояния или заболевания, реагирующего на модулирование рецептора ВК В2, описанного выше. Способ лечения субъекта, нуждающегося в таком лечении, включает введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, например, соответствующего любому из вариантов
10 осуществления [1] - [24], его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем изобретении, или комбинированного продукта, раскрытого в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении термин "лечение" включает и модифицирующее течение заболевания лечение, и симптоматическое лечение,
15 каждое из которых может являться профилактическим (т.е. проводимым до появления симптомов с целью задержки или ослабления тяжести симптомов) или терапевтическим (т.е. после появления симптомов с целью ослабления тяжести и/или длительности симптомов). Патологическое состояние является "реагирующим на модулирование рецептора ВК В2", если модулирования
20 активности рецептора ВК В2 приводит к ослаблению патологического состояния или его симптомов. Пациенты могут включать, но не ограничиваются только ими, приматов (в особенности, людей), домашних животных (таких как собаки, кошки, лошади) и домашний скот (такой как крупный рогатый скот, свиньи, овцы), при использовании доз, описанных в настоящем изобретении.

25 Соединения общей формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, обладают улучшенными характеристиками по сравнению с характеристиками антагонистов рецептора ВК В2, известных в данной области техники, в особенности, одной или большим количеством улучшенных фармакокинетических и/или физико-химических характеристик, включая,
30 например, биологическую доступность, метаболическую стабильность, улучшенную активность/селективность, низкую токсичность и незначительное лекарственное взаимодействие. Соответственно, соединение (или его фармацевтически приемлемую соль), фармацевтическую композицию или

комбинированный продукт, раскрытые в настоящем изобретении, можно применять в качестве лекарственного средства. Так, например, соединение (или его фармацевтически приемлемую соль), фармацевтическую композицию или комбинированный продукт, раскрытые в настоящем изобретении, можно
5 применять для лечения и/или предупреждения патологического состояния, реагирующего на модулирование рецептора ВК В2, включая, например, патологические состояния, перечисленные выше.

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью приведенных ниже примеров, с помощью которых можно выявить
10 дополнительные особенности, варианты осуществления и преимущества настоящего изобретения. Однако настоящее изобретение не ограничивается примерами, а его сущность определена в формуле изобретения.

ПРИМЕРЫ

Аббревиатуры, использовавшиеся в приведенных ниже примерах, являются
15 следующими:

ACN обозначает ацетонитрил

BuLi обозначает н-бутиллитий

DCM обозначает дихлорметан

DIPEA обозначает этилдиизопропиламин

20 DMF обозначает диметилформамид

EA обозначает этилацетат

HPLC обозначает высокоэффективную жидкостную хроматографию

MeOH обозначает метанол

NBS обозначает N-бромсукцинимид

25 NMP обозначает N-метилпирролидон

RuAOP обозначает 7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфонийгексафторфосфат

RuBOP обозначает (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфонийгексафторфосфат

КТ обозначает комнатную температуру

THF обозначает тетрагидрофуран

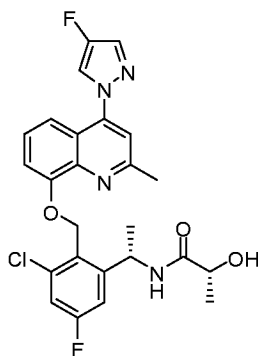
30 TLC обозначает тонкослойную хроматографию

TFA обозначает трифторуксусную кислоту

В приведенных ниже примерах приведены конкретные примеры получения соединений формулы (I). Если не указано иное, все исходные вещества и

реагенты являлись стандартными имеющимися в продаже и их использовали без дополнительной очистки, или их легко получали из таких веществ по стандартным методикам. Для специалистов в области органического синтеза очевидно, что при получении соединений, входящих в объем настоящего изобретения, исходные вещества и условия проведения реакций могут меняться, включая проведение дополнительных стадий.

Пример 1: Получение соединения № 1



(R)-N-((S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-

метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида

Стадия А. Синтез метил-3-амино-5-фтор-2-метилбензоата

Метил-5-фтор-2-метил-3-нитробензоат [Gillmore, A. T. *et al. Org. Process Res. Dev.* 2012, 16, 1897-1904] (4,69 г, 22 ммоль) растворяли в MeOH (100 мл) и добавляли палладий на активированном древесном угле - 10% Pd (200 мг). Сосуд с раствором трижды продували азотом и вакуумировали, затем его продували водородом. Реакционную смесь энергично перемешивали при давлении водорода, равном 1 атм. После завершения реакции по данным TLC (21 ч) раствор фильтровали через силикагель. Осадок на фильтре промывали метанолом (5×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии и получали искомое соединение. МС (масс-спектрометрия) (m/z): 184,0 [M+H⁺].

Стадия В. Синтез метил-3-хлор-5-фтор-2-метилбензоата

NaNO₂ (1,68 г, 24,4 ммоль) при 0°С добавляли к раствору метил-3-амино-5-фтор-2-метилбензоата (4,00 г, 18,8 ммоль) в разбавленном вдвое концентрированном водном растворе HCl (400 мл). После перемешивания при 0°С в течение 5 мин к реакционной смеси добавляли CuCl (3,72 г, 37,5 ммоль). После перемешивания при 0°С в течение 2 ч реакционную смесь экстрагировали

с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали концентрированным водным раствором NaHCO_3 (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью DCM/гептан) и получали
5 искомое соединение.

Стадия С. Синтез метил-2-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензоата

Бензоилпероксид (26 мг, 0,11 ммоль) и N-бромсукцинимид (210 мг, 1,18 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору метил-3-хлор-5-фтор-2-метилбензоата (200 мг, 0,99 ммоль) в бензоле (7,0 мл). После перемешивания
10 при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч реакционную смесь разбавляли с помощью ЕА (20 мл) и промывали 10% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1×5 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение.

15 Стадия D. Синтез метил-3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-бензоата

Cs_2CO_3 (617 мг, 3,20 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору 2-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензоата (300 мг, 1,07 ммоль) и 4-метоксифенола (172 мг, 1,39 ммоль) в ACN (7,0 мл). После перемешивания при КТ в течение
20 ночи реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 342,1 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Стадия E. Синтез 3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)бензойной кислоты

Раствор LiOH (2,37 г, 57 ммоль) в воде (50 мл) при перемешивании при
25 0°C добавляли к раствору метил-3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-бензоата (9,16 г, 28 ммоль) в диоксане (100 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и значение pH устанавливали равным 1-2 путем добавления концентрированного водного раствора HCl . Смесью экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), объединенные
30 органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение.

Стадия F. Синтез 1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)-этанона

Раствор метиллития (1,6 М, 30,2 мл) в диэтиловом эфире при 0°C по каплям добавляли к раствору 3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)бензойной кислоты (5,00 г, 16 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (110 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (15 мл). Реакционную смесь разбавляли водой (15 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение.

Стадия G. Синтез (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)-метил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида

В атмосфере аргона этоксид титана(IV) (2,53 мл, 12,05 ммоль) по каплям добавляли к раствору 1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)-этанона (1,24 г, 4,02 ммоль) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (535,5 мг, 4,42 ммоль) в безводном THF (10 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником до обеспечения полного превращения (TLC). Затем смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли L-селектрид (1 М раствор, 12,05 мл, 12,05 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре до обеспечения полного превращения (TLC). Затем добавляли метанол (~10 мл) до прекращения выделения газа. Раствор выливали в насыщенный водный раствор NaCl (30 мл). Затем смесь фильтровали через слой целита и осторожно промывали с помощью DCM. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaCl. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 458,2 [M+HCO₂⁻].

Стадия H. Синтез (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-фенил)этанамина

Раствор (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,19 г, 5,29 ммоль) в 3 М

метанольном растворе HCl (3,53 мл, 10,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре до обеспечения полного превращения (TLC). Раствор концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в DCM (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (6 мл) и водой (6 мл).

- 5 Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение. МС (m/z): 354,4 [M+HCO₂⁻].

Стадия I. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокс)метил)-фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона

- 10 Фталевый ангидрид (862 мг, 5,82 ммоль) добавляли к раствору (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокс)метил)фенил)этанамина (1,64 г, 5,26 ммоль) в DCM (20 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток нагревали в открытом сосуде в течение примерно 10 мин до 175°C. Через 45 мин при этой температуре реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью гептан/EA) и получали искомое соединение. МС (m/z): 484,3 [M+HCO₂⁻].
- 15

Стадия J. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-изоиндолин-1,3-диона

- 20 Раствор нитрата церия(IV)-аммония (3,36 г, 6,12 ммоль) в H₂O (4 мл) при перемешивании при 0°C добавляли к раствору (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокс)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона (1,07 г, 2,45 ммоль) в ACN (20 мл). После перемешивания при 0°C в течение 5 ч реакцию останавливали путем добавления рассола (20 мл) и H₂O (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью EA (3×100 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью EA/гептан) и получали искомое соединение.
- 25

Стадия K. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)-изоиндолин-1,3-диона

- 30 SOCl₂ (288 мкл, 3,96 ммоль) и воду (4 мкл) при перемешивании при КТ добавляли к раствору (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-этил)изоиндолин-1,3-диона (662 мг, 1,98 ммоль) в DCM (10 мл). Раствор

перемешивали до обеспечения полного превращения (TLC). Затем растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 396,1 [M+HCO₂⁻].

5 Стадия L. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона

10 Cs₂CO₃ (1,94 г, 5,95 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору (S)-2-(1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)изоиндолин-1,3-диона (698 мг, 1,98 ммоль) и 4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-ола (482 мг, 1,98 ммоль) в ACN (20 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 559,3 [M+H⁺].

15 Стадия M. Синтез (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамина

Гидразингидрат (371 мкл) добавляли к раствору (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-изоиндолин-1,3-диона (1,07 г, 1,91 ммоль) в EtOH (30 мл). После перемешивания при 85°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. 20 Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюирование смесью DCM/MeOH/концентрированный водный раствор NH₃) и получали искомое соединение. МС (m/z): 429,4 [M+H⁺].

Стадия N. Синтез (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида

25 PyAOP (90,7 мг, 174 мкмоль) и DIPEA (29,4 мг, 227 мкмоль) при перемешивании при 0°C последовательно добавляли к раствору (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)-этанамина (55,1 мг, 137 мкмоль) и (R)-2-гидроксипропановой кислоты (13,9 мг, 154 мкмоль) в DMF (4,5 мл). После перемешивания при КТ в течение 2 ч 30 реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка полученного остатка с помощью HPLC с обращенной фазой давала искомое соединение. МС (m/z): 501,2 [M+H⁺].

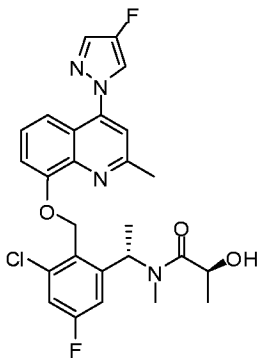
Стадия О. Синтез 4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-8-метокси-2-метилхинолина

К₂СО₃ (4,99 г, 36,1 ммоль) при перемешивании добавляли к смеси 4-хлор-8-метокси-2-метилхинолина (5,00 г, 24,0 ммоль) и 4-фтор-1Н-пиразола (3,85 г, 28,8 ммоль) в безводном NMP (12 мл). После перемешивания при 140°C в течение 48 ч реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Остаток промывали с помощью DMF (13 мл). Затем к объединенным фильтратам добавляли воду (90 мл). Осадок отфильтровывали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью DCM/метанол) и получали искомое соединение. МС (m/z): 258,0 [M+H⁺].

Стадия Р. Синтез 4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-ола

Раствор 4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-8-метокси-2-метилхинолина (5,51 г, 21,4 ммоль) в безводном толуоле (37,8 мл) нагревали до 80°C и при энергичном перемешивании по каплям добавляли к смеси AlCl₃ (8,58 г, 64,3 ммоль) и безводного толуола (32,4 мл). После перемешивания при 80°C в течение 8 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и реакцию останавливали путем добавления воды (106 мл) и концентрированного водного раствора NH₃ (27 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи смесь центрифугировали. Надосадочную жидкость экстрагировали с помощью ЕА (3×200 мл) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью DCM/метанол) и получали искомое соединение.

Пример 2: Получение соединения № 2



(S)-N-((S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидрокси-N-метилпропанамид

Стадия А. Синтез (2*S*)-N-((*S*)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)-метил)фенил)этил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пропанамида

(*S*)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этанамин (100 мг, 323 мкмоль) вводили в реакцию с (2*S*)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)-пропановой кислотой [Garner P. *et al. J. Org. Chem.* (2002), 67(17), 6195-6209] (84,3 мг, 484 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза N-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-3-гидрокси-2-метилпропанамида. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 488,5 [M+Na].

Стадия В. Синтез (2*S*)-N-((*S*)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)-метил)фенил)этил)-N-метил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пропанамида

(2*S*)-N-((*S*)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пропанамид (50 мг, 107 мкмоль) растворяли в безводном DMF (примерно 5 мл/ммоль). В атмосфере аргона добавляли гидрид натрия [60% в парафине] (4,7 мг, 118 мкмоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли йодметан (33,3 мкл, 535 мкмоль) и перемешивание продолжали до обеспечения полного превращения (TLC). Добавляли воду и несколько раз экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 502,3 [M+Na].

Стадия С. Синтез (*S*)-N-((*S*)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)-фенил)этил)-2-гидрокси-N-метилпропанамида

(2*S*)-N-((*S*)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)-N-метил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пропанамид (41,0 мг, 85 мкмоль) вводили в реакцию с нитратом церия(IV)-аммония (117,1 мг, 214 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (*S*)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)-фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона. Неочищенный продукт растворяли в метаноле, добавляли 3 М метанольный раствор HCl и перемешивание при КТ продолжали до завершения реакции (TLC). Выпаривание при пониженном давлении давало искомое соединение. МС (m/z): 312,4 [M+Na].

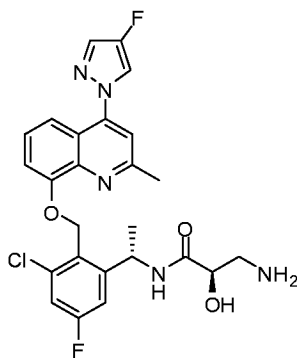
Стадия D. Синтез (S)-N-((S)-1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)-2-гидрокси-N-метилпропанамида

(S)-N-((S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-2-гидрокси-N-метилпропанамид (13,70 мг, 47 мкмоль) вводили в реакцию с SOCl_2 (6,82 мкл, 11,18 мг, 156 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 330,4 $[\text{M}+\text{Na}]$.

Стадия E. Синтез (S)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидрокси-N-метилпропанамида

(S)-N-((S)-1-(3-Хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)-2-гидрокси-N-метилпропанамид (14,6 мг, 47 мкмоль) вводили в реакцию с 4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-олом (12 мг, 47 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 515,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 3: Получение соединения № 3



(R)-3-Амино-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамид

Стадия A. Синтез (R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидроксипропановой кислоты

K_2CO_3 (107 мг, 0,78 ммоль) и NaHCO_3 (107 мг, 1,27 ммоль) добавляли к смеси (R)-3-амино-2-гидроксипропановой кислоты (668 мг, 6,36 ммоль) в диоксане и воде (3:1, об./об., 10 мл). Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (998 мг, 6,99 ммоль) и перемешивание продолжали при КТ в течение ночи. Затем смесь подкисляли до pH 2 с использованием 1 М раствора HCl . Затем смесь

несколько раз экстрагировали с помощью ЕА. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение. МС (m/z): 206,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

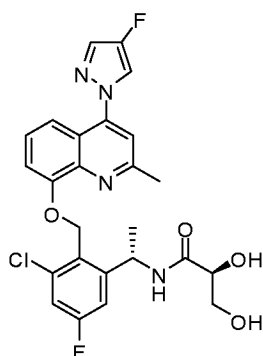
Стадия В. Синтез трет-бутил-(R)-3-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-
5 пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этиламино)-2-гидрокси-3-
оксопропилкарбамата

(S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-
илокси)метил)фенил)этанамина (25 мг, 0,06 ммоль) вводили в реакцию с (R)-3-
(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидроксипропановой кислотой (18,0 мг, 0,09
10 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-
фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-
гидроксипропанамида и получали искомое соединение. Неочищенный продукт
использовали без дополнительной очистки.

Стадия С. Синтез (R)-3-амино-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-
15 пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-
гидроксипропанамида

Неочищенный трет-бутил-(R)-3-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-
пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этиламино)-2-гидрокси-3-
оксопропилкарбамат растворяли в DCM (1,5 мл) и добавляли TFA (200 мкл).
20 Смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли толуолом (1,5 мл) и
концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью HPLC с обращенной
фазой давала искомое соединение. МС (m/z): 516,5 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 4: Получение соединения № 4



25 (S)-N-((S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-
метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2,3-дигидроксипропанамид

Стадия А. Синтез (S)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксамида

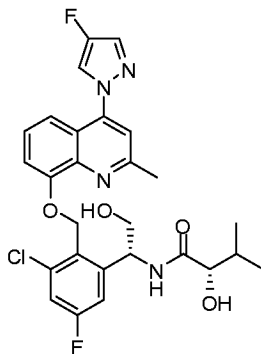
(S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамин (25,0 мг, 0,06 ммоль) вводили в реакцию с (S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоновой кислотой (12,8 мг, 0,09 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида и получали неочищенное искомое соединение.

Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия В. Синтез (S)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2,3-дигидроксипропанамида

Неочищенный (S)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-карбоксамид растворяли в MeOH (1,0 мл) и добавляли концентрированную HCl (5 капель). Смесь перемешивали в течение 20 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме. Очистка остатка с помощью HPLC с обращенной фазой давала искомое соединение. МС (m/z): 517,1 [M+H⁺].

Пример 5: Получение соединения № 5



(S)-N-((R)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)-2-гидроксиэтил)-2-гидрокси-3-метилбутанамид

Стадия А. Синтез 3-бром-5-фтор-2-метиланилина

1-Бром-5-фтор-2-метил-3-нитробензол (3,04 мл, 22,0 ммоль) растворяли в смеси диоксана и воды состава 4:1 (110 мл). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли Zn пыль (14,4 г, 220 ммоль) и NH₄Cl (11,8 г, 220 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После завершения превращения смесь фильтровали через слой целита. Его осторожно промывали с помощью ЕА и фильтрат промывали водой. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение.

Стадия В. Синтез 1-бром-3-хлор-5-фтор-2-метилбензола

NaNO_2 (1,93 г, 28,0 ммоль) при 0°C добавляли к раствору 3-бром-5-фтор-2-метиланилина (4,40 г, 21,6 ммоль) в уксусной кислоте (100 мл) и разбавленном вдвое концентрированном водном растворе HCl (400 мл). После перемешивания при 0°C в течение 5 мин к реакционной смеси добавляли CuCl (3,72 г, 37,5 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2 ч реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивание продолжали в течение еще 3 ч. Затем смесь экстрагировали с помощью Et_2O . Объединенные органические слои промывали концентрированным водным раствором NaHCO_3 (1×), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме (максимальная температура бани 30°C , вакуум >150 мбар) и получали искомое соединение.

Стадия С. Синтез 1-бром-2-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензола

NBS (4,61 г, 25,9 ммоль) и АИБН (азо-бис-изобутиронитрил, 531 мг, 3,23 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору 1-бром-3-хлор-5-фтор-2-метилбензола (5,43 г, 21,6 ммоль) в ACN (150 мл). После перемешивания при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью гептан/ЕА) и получали искомое соединение.

Стадия D. Синтез 1-бром-3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)бензола

Cs_2CO_3 (14,5 г, 44,5 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору 1-бром-2-(бромметил)-3-хлор-5-фторбензола (4,48 г, 14,8 ммоль) и 4-метоксифенола (2,39 г, 19,3 ммоль) в ACN (250 мл). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в DCM и промывали водой (1×). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение.

Стадия Е. Синтез (R)-N-((R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида

5 AlMe_3 (2 М раствор в толуоле, 741 мкл, 1,48 ммоль) при -78°C добавляли к раствору (R,E)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (325 мг, 1,17 ммоль) в безводном толуоле (1 мл). Затем во втором сосуде BuLi (2,5 М раствор в гексанах, 544 мкл, 1,36 ммоль) при -78°C добавляли к раствору 1-бром-3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)бензол

10 (427 мг, 1,24 ммоль) в сухом толуоле. Раствор перемешивали при этой температуре в течение 15 мин. Содержащий 1-бром-3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)бензол раствор при -78°C медленно добавляли к содержащему (R,E)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид раствору. Смесью перемешивали в течение 22 ч и ей

15 давали нагреться до КТ. После завершения превращения реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Смесью экстрагировали с помощью ЕА и объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали

20 искомое соединение. МС (m/z): 544,6 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Стадия F. Синтез (R)-2-амино-2-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)-метил)фенил)этанола

(R)-N-((R)-2-(трет-Бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (149 мг, 0,27

25 ммоль) вводили в реакцию с 3 М метанольным раствором HCl (274 мкл, 0,82 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этанамина и получали искомое соединение. МС (m/z): 370,3 $[\text{M}+\text{HCO}_2^-]$.

Стадия G. Синтез (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)-метил)фенил)-2-гидроксиэтил)-2-гидрокси-3-метилбутанамида

30

RuBOP (279 мг, 0,53 ммоль) и DIPEA (114 мкл, 0,67 ммоль) при перемешивании при 0°C последовательно добавляли к раствору (R)-2-амино-2-

(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокс)метил)фенил)этанола (87,0 мг, 0,27 ммоль) и (S)-(+)-2-гидрокси-3-метилмасляной кислоты (47,3 мг, 0,40 ммоль) в DMF (1 мл). После перемешивания при КТ в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в насыщенном метанольном растворе аммиака, перемешивали при КТ в течение 3 ч и концентрировали в вакууме. Очистка полученного остатка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) давала искомое соединение. МС (m/z): 426,4 [M+H⁺].

Стадия Н. Синтез (S)-1-((R)-2-(бензоилокси)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокс)метил)фенил)этиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илбензоата
Пиридин (300 мкл) и бензоилхлорид (89,3 мкл, 0,77 ммоль) при перемешивании последовательно добавляли к раствору (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокс)метил)фенил)-2-гидроксиэтил)-2-гидрокси-3-метилбутанамида (131 мг, 0,31 ммоль) в DCM (1 мл). После перемешивания при КТ в течение 23 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток повторно растворяли в толуоле (2 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 634,3 [M+H⁺].

Стадия I. Синтез (S)-1-((R)-2-(бензоилокси)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илбензоата
(S)-1-((R)-2-(Бензоилокси)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокс)метил)-фенил)этиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илбензоат (141 мг, 0,22 ммоль) в ACN (2 мл) вводили в реакцию с нитратом церия(IV)-аммония (304 мг, 0,56 ммоль) в воде (400 мкл) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 528,5 [M+H⁺].

Стадия J. Синтез (S)-1-((R)-2-(бензоилокси)-1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илбензоата

(S)-1-((R)-2-(Бензоилокси)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-этиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илбензоат (48,3 мг, 0,09 ммоль) вводили в реакцию с SOCl₂ (13,3 мкл, 0,18 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-

2-(1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали
искомое соединение. МС (m/z): 546,6 $[M+H]^+$.

Стадия К. Синтез (S)-1-((R)-2-(бензоилокси)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-
фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этиламино)-3-
метил-1-оксобутан-2-илбензоата

CS_2CO_3 (89,4 мг, 0,28 ммоль) при перемешивании добавляли к раствору (S)-
1-((R)-2-(бензоилокси)-1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этиламино)-3-
метил-1-оксобутан-2-илбензоата (46,8 мг, 0,09 ммоль) и 4-(4-фтор-1H-пиразол-1-
ил)-2-метилхинолин-8-ола (24,5 мг, 0,10 ммоль) в сухом ACN (1 мл). После
перемешивания в течение ночи добавляли воду (3 мл) и смесь экстрагировали с
помощью DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили
над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с
помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан)
и получали искомое соединение. МС (m/z): 753,4 $[M+H]^+$.

Стадия L. Синтез (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-
ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)-2-гидроксиэтил)-2-гидрокси-3-
метилбутанамида

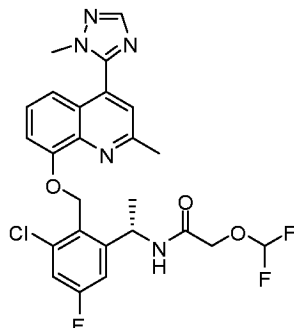
Раствор (S)-1-((R)-2-(бензоилокси)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-
пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этиламино)-3-метил-1-
оксобутан-2-илбензоата (46,2 мг, 0,06 ммоль) в концентрированном метанольном
растворе аммиака перемешивали при КТ в течение ночи. После завершения
превращения (TLC) реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка
остатка с помощью HPLC с обращенной фазой давала искомое соединение. МС
(m/z): 545,2 $[M+H]^+$.

Стадия М. Синтез (R,E)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этилиден)-2-
метилпропан-2-сульфинамида

Раствор этоксида титана(IV) (363 мкл, 1,73 ммоль), (R)-(+)-2-метил-2-
пропансульфинамида (210 мг, 1,73 ммоль) и (трет-бутилдиметилсилилокси)-
ацетальдегида (300 мкл, 1,58 ммоль) в сухом DCM (15 мл) перемешивали в
атмосфере азота при КТ в течение 22 ч. После завершения превращения (TLC)
реакцию останавливали водой (15 мл) и смесь фильтровали через слой целита.
Затем фильтр осторожно промывали с помощью DCM (2×15 мл). Водную фазу

экстрагировали с помощью DCM (10 мл) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение.

Пример 6: Получение соединения № 6



(S)-N-(1-(3-Хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид

Стадия А. Синтез 8-метокси-2-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)хинолина

4-Хлор-8-метокси-2-метилхинолин (5,00 г, 24,15 ммоль), 1-метил-1,2,4-триазол (42,74 мл, 48,30 ммоль), K₂CO₃ (6,67 г, 48,30 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,54 г, 2,41 ммоль), трициклогексилфосфинтетрафторборат (1,87 г, 5,07 ммоль) и триметилуксусную кислоту (2,47 г, 24,15 ммоль) суспендировали в сухом ксилоле (20 мл). Колбу вакуумировали и затем продували азотом. Процедуру дегазирования повторяли дважды. Смесь нагревали при 140°C в течение 18 ч. После завершения превращения смесь выпаривали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью DCM/метанол) и получали искомое соединение. МС (m/z): 255,4 [M+H⁺].

Стадия В. Синтез 2-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-ола
Раствор 8-метокси-2-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)хинолина (3,14 г, 12,35 ммоль) в безводном толуоле (25 мл) нагревали до 80°C и при энергичном перемешивании по каплям добавляли к смеси AlCl₃ (4,94 г, 37,06 ммоль) в безводном толуоле (25 мл). После перемешивания при 80°C в течение 8 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и реакцию останавливали путем добавления воды (68 мл) и затем добавляли концентрированный водный раствор NH₃ до установления pH 10 (~1,7 мл). Смесь центрифугировали. Надосадочную жидкость экстрагировали с помощью ЕА и объединенные органические слои

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью DCM/метанол) и получали искомое соединение. МС (m/z): 239,2 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

Стадия С. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-
5 триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона

(S)-2-(1-(3-Хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)изоиндолин-1,3-дион
(34,3 мг, 97 мкмоль) вводили в реакцию с 2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-
5-ил)хинолин-8-олом (23,4 мг, 97 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза
10 (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-
илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое
соединение. МС (m/z): 556,3 $[\text{M}-\text{H}^+]$.

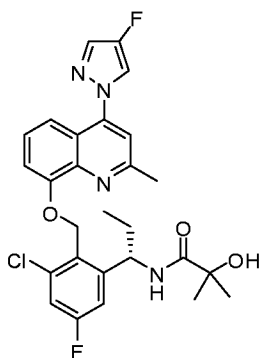
Стадия D. Синтез (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-
триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамина

У (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-
15 ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона (45,5 мг, 82
мкмоль) удаляли защитную группу в соответствии с методикой синтеза (S)-1-(3-
хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-
илокси)метил)фенил)этанамина и получали искомое соединение. МС (m/z): 448,3
 $[\text{M}+\text{Na}^+]$.

20 Стадия E. Синтез (S)-N-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-
триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамида

(S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-
ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамин (28,9 мг, 68 мкмоль) и 2-
(дифторметокси)уксусную кислоту (11,1 мг, 88 мкмоль) вводили в реакцию в
25 соответствии с методикой синтеза (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-
пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-
гидроксипропанамида и получали искомое соединение. МС (m/z): 535,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Пример 7: Получение соединения № 7



(S)-N-(1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидрокси-2-метилпропанамид

5 Стадия А. Синтез (3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)-метанола

LiBH₄ (200 мг, 9,3 ммоль) при перемешивании при КТ в течение 3 ч несколькими порциями добавляли к раствору метил-3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)бензоата (347 мг, 0,81 ммоль) в THF (8,9 мл) и MeOH (2
10 мл). После перемешивания при КТ в течение 1 ч реакционную смесь подвергали распределению между DCM (20 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью
15 ЕА/гептан) и получали искомое соединение.

Стадия В. Синтез 3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-бензальдегида

(3-Хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)метанол (1,70 г, 5,73 ммоль) растворяли в смеси диоксана и толуола состава 1:1 (70 мл) и добавляли
20 оксид марганца(IV) (9,96 г, 114,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ до завершения реакции (TLC). После фильтрования через целит фильтрат выпаривали при пониженном давлении и получали искомое соединение.

Стадия С. Синтез (R,E)-N-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида

В атмосфере аргона 3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-бензальдегид (317 мг, 1,08 ммоль) и (R)-tBu-сульфинамид (143 мкл, 1,18

ммоля) растворяли в безводном THF (5 мл). Затем по каплям добавляли этоксид титана(IV) (676,5 мл, 3,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение ночи. После завершения реакции реакцию останавливали водой. Водный слой 3 раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха при пониженном давлении и получали искомое соединение. МС (m/z): 420,1 [M+Na].

Стадия D. Синтез (R)-N-((R)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)-метил)фенил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида

(R,E)-N-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (352,0 мг, 884,67 мкмоль) растворяли в THF (20 мл). По каплям добавляли 1 М раствор этилмагнийбромида в THF (2,21 мл, 2,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Осторожно добавляли лед, затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH₄Cl. Водную фазу 3 раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и после фильтрования выпаривали досуха при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомые соединения. R-изомер: МС (m/z): 428,3 [M+H⁺], и S-изомер: МС (m/z): 428,0 [M+H⁺].

Стадия E. Синтез (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-фенил)пропан-1-амина

(R)-N-((S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (182 мг, 425 мкмоль) вводили в реакцию с 3М метанольным раствором HCl в соответствии с методикой синтеза (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этанамина и получали искомое соединение. МС (m/z): 324,1 [M+H⁺].

Стадия F. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-фенил)пропил)изоиндолин-1,3-диона

(S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)пропан-1-амин (95,4 мг, 295 мкмоль) вводили в реакцию с фталевым ангидридом (48 мг, 324

мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 454,6 [M+H⁺].

Стадия G. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-пропил)изоиндолин-1,3-диона

(S)-2-(1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)пропил)-изоиндолин-1,3-дион (102 мг, 225 мкмоль) вводили в реакцию с нитратом церия(IV)-аммония (308 мг, 562 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 370,3 [M+Na].

Стадия H. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)пропил)-изоиндолин-1,3-диона

(S)-2-(1-(3-Хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)пропил)изоиндолин-1,3-дион (52,9 мг, 152 мкмоль) вводили в реакцию с SOCl₂ (22,06 мкл, 304 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 388,3 [M+Na].

Стадия I. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)пропил)изоиндолин-1,3-диона

(S)-2-(1-(3-Хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)пропил)изоиндолин-1,3-дион (53,3 мг, 146 мкмоль) вводили в реакцию с 4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-олом (35,4 мг, 146 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза метил-(S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 573,4 [M+H⁺].

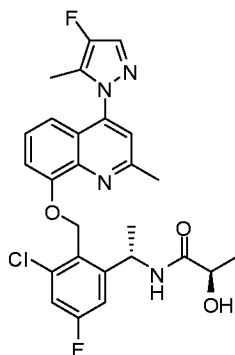
Стадия J. Синтез (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)пропан-1-амина

(S)-2-(1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)пропил)изоиндолин-1,3-дион (80,8 мг, 141 мкмоль) вводили в реакцию с гидразингидратом (27,5 мкл, 282 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамина и получали искомое соединение. МС (m/z): 444,1 [M+H⁺].

Стадия К. Синтез (S)-N-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)пропил)-2-гидрокси-2-метилпропанамида

(S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)пропан-1-амин (18 мг, 41 мкмоль) вводили в реакцию с альфа-гидроксиизомасляной кислотой (4,9 мг, 47 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида и получали искомое соединение. МС (m/z): 529,6 [M+H⁺].

Пример 8: Получение соединения № 8



(R)-N-((S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида

Стадия А. Синтез 4-(4-фтор-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-8-метокси-2-метилхинолина

Смесь 4-гидразинил-8-метокси-2-метилхинолина (100 мг, 0,493 ммоль) и 3-фтор-4,4-диметоксибутан-2-она (110 мг, 0,739 ммоль) [Funabiki, K. et al J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1997, 18, 2679-2680] в 5 М водном растворе HCl (5,3 мл) перемешивали при 90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, подвергали распределению между насыщенным водным раствором NaHCO₃ (3 мл) и DCM (5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×5 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью MeOH/DCM) и получали искомое соединение. МС (m/z): 272,0 [M+H⁺].

Стадия В. Синтез 4-(4-фтор-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-ола

4-(4-Фтор-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-8-метокси-2-метилхинолин (118 мг, 0,436 ммоль) деметилировали в соответствии с методикой синтеза 4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-ола и получали искомое соединение. МС (m/z): 258,1 [M+H⁺].

Стадия С. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диола

4-(4-Фтор-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-ол (21,0 мг, 82 мкмоль) вводили в реакцию с (S)-2-(1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)-изоиндолин-1,3-дионом (28,8 мг, 82 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диола и получали искомое соединение. МС (m/z): 573,1 [M+H⁺].

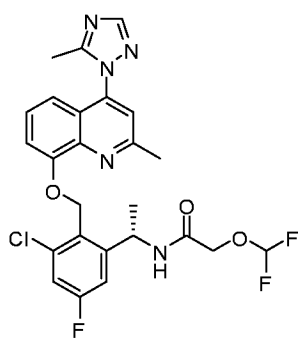
Стадия D. Синтез (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамина

У (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диола (31,1 мг, 54 мкмоль) удаляли защитную группу в соответствии с методикой синтеза (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамина и получали искомое соединение. МС (m/z): 465,4 [M+Na⁺].

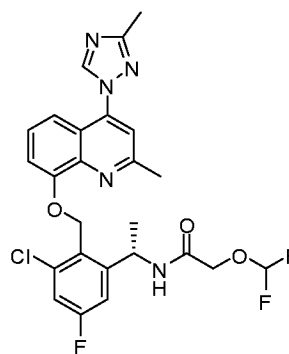
Стадия E. Синтез (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида

(S)-1-(3-Хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамин (20,5 мг, 46 мкмоль) вводили в реакцию сочетания с (R)-2-гидроксипропановой кислотой (4,8 мг, 53 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида и получали искомое соединение. МС (m/z): 515,9 [M+H⁺].

Пример 9: Получение соединения № 9 и соединения № 10



Соединение № 9



Соединение № 10

(S)-N-(1-(3-Хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид (9) и (S)-N-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид (10)

Стадия А. Синтез 8-метокси-2-метил-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолина и 8-метокси-2-метил-4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолина

4-Хлор-8-метокси-2-метилхинолин (100 мг, 0,481 ммоль) вводили в реакцию с 3-метил-1Н-1,2,4-триазолом (46,0, 0,554 ммоль) в соответствии с методикой синтеза 4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-8-метокси-2-метилхинолина и получали смесь искомых соединений. МС (m/z): 255,3 [M+H⁺].

Стадия В. Синтез 2-метил-4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-ола и 2-метил-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-ола

Смесь 8-метокси-2-метил-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолина и 8-метокси-2-метил-4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолина (153 мг, 0,602 ммоль) деметилировали в соответствии с методикой синтеза 4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-ола и получали смесь искомых соединений. МС (m/z): 241,1 [M+H⁺].

Стадия С. Синтез (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона

Смесь 2-метил-4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-ола и 2-метил-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-ола (48,3 мг, 0,201 ммоль) вводили в реакцию с (S)-2-(1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)изоиндолин-1,3-

дионом (70,7 мг, 0,201 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали смесь искомых соединений. МС (m/z): 556,4 [M+H⁺].

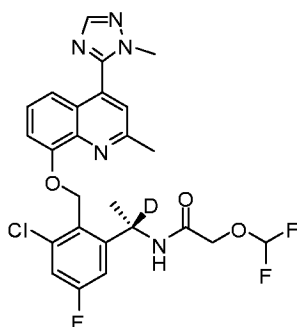
5 Стадия D. Синтез (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамин и (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)-этанамин

10 У содержащихся в смеси (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона (111 мг, 201 мкмоль) удаляли защитную группу в соответствии с методикой синтеза (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамин и получали искомые соединения. МС (m/z): 448,3 [M+Na⁺].

20 Стадия E. Синтез (S)-N-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамида и (S)-N-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамида

25 Смесь (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этанамин и (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)-этанамин (19 мг, 43 мкмоль) вводили в реакцию с 2-(дифторметокси)уксусной кислотой (7,2 мг, 56 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)-метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамид и очищали с помощью HPLC и получали (S)-N-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид (МС (m/z): 534,2 [M+H⁺]) и (S)-N-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид (МС (m/z): 534,0 [M+H⁺]).

Пример 10: Получение соединения № 11



(S)-N-(1-Дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,4-
триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид

5 Стадия А. Синтез (R)-N-((S)-1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-
метоксифенокси)метил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида

Получение раствора дейтеро-L-селектрида: Безводный MeOH (0,591 мл,
14,6 ммоль) при перемешивании при 0°C в течение 10 мин добавляли к
10 суспензии LiAlD₄ (203 мг, 4,86 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до
КТ и затем добавляли раствор три-втор-бутилборана (1 М в THF, 3,6 мл, 3,6
ммоль). Раствор дейтеро-L-селектрида использовали после его перемешивания в
течение 15 мин при КТ.

В атмосфере аргона этоксид титана(IV) (1,02 мл, 4,86 ммоль) по каплям
добавляли к раствору 1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)-
15 этанона (0,500 г, 1,62 ммоль) и (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (216 мг,
1,78 ммоль) в безводном THF (1,7 мл). Смесь кипятили с обратным
холодильником до обеспечения полного превращения (TLC). Затем смесь
охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор дейтеро-L-селектрида. Смесь
перемешивали при этой температуре до обеспечения полного превращения
20 (TLC). Затем добавляли метанол (~10 мл) до прекращения выделения газа.
Раствор выливали в насыщенный водный раствор NaCl (5 мл). Затем смесь
фильтровали через слой целита и осторожно промывали с помощью DCM.
Фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaCl. Водный слой
экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои сушили над
25 Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали с
помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан)
и получали искомое соединение. МС (m/z): 415,3 [M+H⁺].

Стадия В. Синтез (S)-1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)-метил)фенил)этанамина

(R)-N-((S)-1-Дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (323 мг, 779 мкмоль)

5 гидролизывали в соответствии с методикой синтеза (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этанамина и получали искомое соединение. МС (m/z): 311,7 [M+H⁺].

Стадия С. Синтез (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамида

10 (S)-1-Дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)-этанамина (50,0 мг, 161 мкмоль) вводили в реакцию сочетания с 2-(дифторметокси)уксусной кислотой (26,4 мг, 209 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида и
15 получали искомое соединение. МС (m/z): 419,2 [M+H⁺].

Стадия D. Синтез (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)-фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамида

У (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)-этил)-2-(дифторметокси)ацетамида (38 мг, 91 мкмоль) удаляли защитную группу
20 в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)-фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 312,7 [M+H⁺].

Стадия Е. Синтез (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)-этил)-2-(дифторметокси)ацетамида

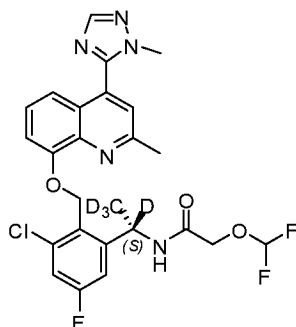
25 (S)-N-(1-Дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид (19 мг, 61 мкмоль) хлорировали в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)-изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 330,7 [M+H⁺].

Стадия F. Синтез (S)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамида

(S)-N-(1-Дейтеро-1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)-2-(дифторметокси)ацетамид (20 мг, 57 мкмоль) вводили в реакцию с 2-метил-4-

(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-олом (14 мг, 57 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 535,4 [M+H⁺].

5 Пример 10А: Получение соединения № 11А



N-[(1S)-1-[3-Хлор-5-фтор-2-({[2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-ил]окси} метил)фенил](1,2,2,2-²H₄)этил]-2-(дифторметокси)-ацетамид

10 Стадия А: (S)-N-[(1,2,2,2-²H₄)Этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,2,2,2-²H₄)Ацетальдегид (1,00 г, 15,6 ммоль) вводили в реакцию с (S)-2-метилпропан-2-сульфинамидом (2,07 г, 17,1 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (R,E)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида и получали искомое соединение.

15 Стадия В: Синтез (S)-N-[(1S)-1-{3-хлор-5-фтор-2-[(4-метоксифенокси)-метил]фенил}(1,2,2,2-²H₄)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамида

1-Бром-3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)бензол (272,0 мг, 0,79 ммоль) вводили в реакцию с (S)-N-[(1,2,2,2-²H₄)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамидом (113 мг, 0,75 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (R)-N-((R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)-метил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и получали искомое соединение. МС (m/z): 440,5 [M+Na⁺].

Стадия С: Синтез (1S)-1-{3-хлор-5-фтор-2-[(4-метоксифенокси)метил]фенил}(²H₄)этан-1-амин

25 (S)-N-[(1S)-1-{3-Хлор-5-фтор-2-[(4-метоксифенокси)метил]фенил}(1,2,2,2-²H₄)этил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (86,5 мг, 0,21 ммоль), растворенный в метаноле (1 мл), вводили в реакцию с 3 М метанольным раствором HCl (207 мкл,

0,62 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокс)метил)фенил)этанамин и получали искомое соединение. МС (m/z): 314,9 $[M+H]^+$.

Стадия D: Синтез N-[(1S)-1-{3-хлор-5-фтор-2-[(4-метоксифенокс)метил]-
5 фенил}(1,2,2,2- 2H_4)этил]-2-(дифторметокси)ацетамида

Реакция (1S)-1-{3-хлор-5-фтор-2-[(4-метоксифенокс)метил]фенил}-
(2H_4)этан-1-амин (32 мг, 0,10 ммоль) с 2-(дифторметокси)уксусной кислотой
(14 мг, 0,11 ммоль), PyAOP (70 мг, 0,13 ммоль) и DIPEA (21 мкл, 0,18 ммоль),
проводимая в соответствии с методикой синтеза (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-
10 ((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-
гидроксипропанамид, давала неочищенное искомое соединение. Его очищали с
помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан)
и получали искомое соединение. МС (m/z): 444,4 $[M+Na]^+$.

Стадия E: Синтез N-[(1S)-1-[3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил]-
15 (1,2,2,2- 2H_4)этил]-2-(дифторметокси)ацетамида

N-[(1S)-1-{3-Хлор-5-фтор-2-[(4-метоксифенокс)метил]фенил}(1,2,2,2-
 2H_4)этил]-2-(дифторметокси)ацетамид (29 мг, 0,070 ммоль) вводили в реакцию с
нитратом церия(IV)-аммония (95,7 мг, 0,175 ммоль) в соответствии с методикой
синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-
20 диона и получали искомое соединение.

Стадия F: Синтез N-[(1S)-1-[3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил](1,2,2,2-
 2H_4)этил]-2-(дифторметокси)ацетамида

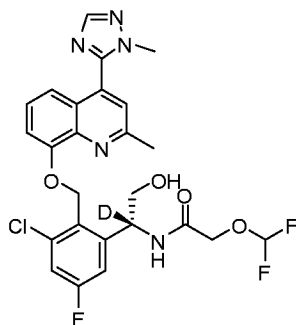
N-[(1S)-1-[3-Хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил](1,2,2,2- 2H_4)этил]-2-
(дифторметокси)ацетамид (18 мг, 0,057 ммоль) вводили в реакцию с $SOCl_2$ (17
25 мкл, 0,23 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-2-
(хлорметил)-5-фторфенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое
соединение.

Стадия G: Синтез N-[(1S)-1-[3-хлор-5-фтор-2-({[2-метил-4-(1-метил-1H-
1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-ил]окси} метил)фенил](1,2,2,2- 2H_4)этил]-2-
30 (дифторметокси)ацетамида

N-[(1S)-1-[3-Хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил](1,2,2,2- 2H_4)этил]-2-
(дифторметокси)ацетамид (14,3 мг, 43 мкмоль) вводили в реакцию с 2-метил-4-

(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-олом (11 мг, 47 мкмоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC и получали искомое
5 соединение. МС (m/z): 539,2 [M+H⁺].

Пример 10В: Получение соединения № 11В



(R)-N-(1-Дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-
триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)-2-гидроксиэтил)-2-
10 (дифторметокси)ацетамид

Стадия А. Синтез трет-бутилдиметил[2-оксо(2-²H)этокси]силана

Раствор метил-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)ацетата (2,0 г, 10 ммоль) в безводном Et₂O (8,9 мл) при перемешивании при -78°C по каплям добавляли к суспензии LiAlD₄ (0,49 г, 12 ммоль) в безводном Et₂O (35 мл). После
15 перемешивания при -78°C в течение 40 мин реакцию останавливали путем проводимого при -78°C добавления воды (0,45 мл) и 15% водного раствора NaOH (0,45 мл). Затем добавляли воду (1,34 мл) и смеси давали нагреться до КТ. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле
20 (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение.

Стадия В. Синтез (R)-N-[(1E)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси](1-
²H)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида

Раствор этоксида титана(IV) (794 мкл, 3,79 ммоль), (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (344 мг, 2,84 ммоль) и трет-бутилдиметил[2-оксо(2-
25 ²H)этокси]силана в безводном DCM (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения превращения (TLC) реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления воды (20 мл) и

полученную смесь фильтровали через слой целита. Затем фильтр осторожно промывали с помощью DCM (2×20 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (20 мл) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 279,2 [M+H⁺].

Стадия С. Синтез (R)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)пиваламида

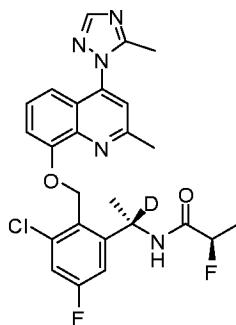
AlMe₃ (2 М раствор в толуоле, 551 мкл, 1,10 ммоль) при -78°C добавляли к раствору (R)-N-[(1E)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси](1-²H)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамида (279 мг, 1,00 ммоль) в безводном толуоле (1,6 мл) и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем во второй колбе BuLi (2,5 М раствор в гексанах, 508 мкл, 1,27 ммоль) при -78°C добавляли к раствору 1-бром-3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)-бензола (381 мг, 1,10 ммоль) в безводном толуоле (3,8 мл) и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Затем содержащий (R)-N-[(1E)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси](1-²H)этилиден]-2-метилпропан-2-сульфинамид раствор при -78°C медленно добавляли к содержащему 1-бром-3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)бензол раствору. Реакционной смеси в течение 4,5 ч давали нагреться до КТ и реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl. Смесь экстрагировали с помощью ЕА и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 567,0 [M+Na⁺].

Стадия D. Синтез (R)-N-(1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)-2-гидроксиэтил)-2-(дифторметокси)ацетамида

У (R)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)пиваламида (388 мг, 0,714 ммоль) удаляли защитную группу в соответствии с методикой синтеза (R)-2-амино-2-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этанола, затем амидировали с

использованием 2-(дифторметокси)уксусной кислоты в соответствии с методикой синтеза (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифеноксид)метил)-фенил)-2-гидроксиэтил)-2-гидрокси-3-метилбутанамида, затем бензоилировали, удаляли 4-метоксифенольную группу и хлорировали в соответствии с методикой синтеза (S)-1-((R)-2-(бензоилокси)-1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)-этиламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илбензоата, затем вводили в реакцию с 2-метил-4-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)хинолин-8-олом и затем дебензоилировали в соответствии с методикой синтеза (S)-N-((R)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)-2-гидроксиэтил)-2-гидрокси-3-метилбутанамида и получали искомое соединение. МС (m/z): 551,3 [M+H⁺].

Пример 10С: Получение соединения № 11С



(R)-N-((S)-1-Дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-фторпропанамида

Стадия А. Синтез 8-метокси-2-метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолинола

Уксусный ангидрид (0,645 мл, 0,692 г, 6,78 ммоль) при перемешивании при КТ добавляли к смеси формамидинацетата (0,705 г, 6,78 ммоль) в безводном DMF (23,1 мл). После перемешивания при КТ в течение 5 мин добавляли Et₃N (1,56 мл, 1,14 г, 11,3 ммоль). После перемешивания при КТ в течение 5 мин реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали до тех пор, пока реакционная смесь не становилась прозрачным раствором. Затем реакционной смеси давали охладиться до КТ, затем добавляли уксусную кислоту (3,10 мл, 3,25 г, 54,2 ммоль) и 4-гидразинил-8-метокси-2-метилхинолин [А. А. Avetisyan et al. Russ. J. of Org. Chem. 2010 46(3), 427-431] (0,918 г, 4,52 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 17 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле

(элюирование смесью DCM/MeOH) и получали искомое соединение. МС (m/z): 255,2 [M+H⁺].

Стадия В. Синтез 2-метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-ола
2-Метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-ол (0,750 г, 2,95
5 ммоль) деметилировали с использованием AlCl₃ (1,18 г, 8,85 ммоль) в соответствии с методикой синтеза 4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-ола и получали искомое соединение. МС (m/z): 240,8 [M+H⁺].

Стадия С. Синтез (S)-N-((S)-1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида

10 (S)-1-Дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)-этанамин (250 мг, 0,804 ммоль) вводили в реакцию с L-(+)молочной кислотой (76 мкл, 76 мг, 0,85 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (R)-N-((S)-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида и получали искомое
15 соединение. МС (m/z): 383,7 [M+H⁺].

Стадия D. Синтез (R)-N-((S)-1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)-2-фторпропанамида

1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (170 мкл, 173 мг, 1,14 ммоль) и перфтор-1-бутансульфонилфторид (200 мкл, 343 мг, 1,14 ммоль) при
20 перемешивании при 0°C последовательно добавляли к раствору (S)-N-((S)-1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифенокси)метил)фенил)этил)-2-гидроксипропанамида (290 мг, 0,758 ммоль) в безводном толуоле (8 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин реакционной смеси давали нагреться до КТ и ее перемешивали при КТ в течение ночи. Затем реакционную смесь
25 выливали в смесь лед/вода и экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл).

Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование смесью ЕА/гептан) и получали искомое соединение. МС (m/z): 385,9 [M+H⁺].

Стадия Е. Синтез (R)-N-((S)-1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-2-фторпропанамида

(R)-N-((S)-1-Дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-метоксифеноксид)метил)-фенил)этил)-2-фторпропанамида (96 мг, 0,25 ммоль) вводили в реакцию с нитратом церия(IV)-аммония (342 мг, 0,624 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 276,8 [M-H⁺].

Стадия F. Синтез (R)-N-((S)-1-дейтеро-1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)-2-фторпропанамида

(R)-N-((S)-1-Дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-(гидроксиметил)фенил)этил)-2-фторпропанамида (47 мг, 0,17 ммоль) вводили в реакцию с SOCl₂ (49 мкл, 0,68 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 294,8 [M-H⁺].

Стадия G. Синтез (R)-N-((S)-1-дейтеро-1-(3-хлор-5-фтор-2-((2-метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)-2-фторпропанамида

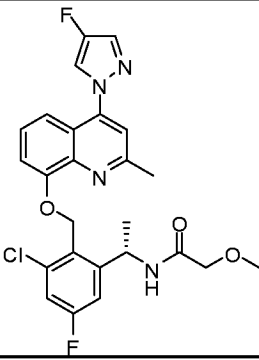
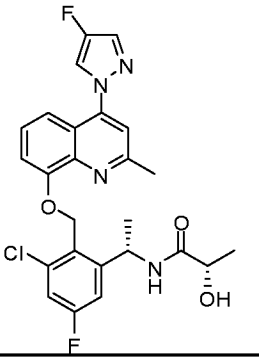
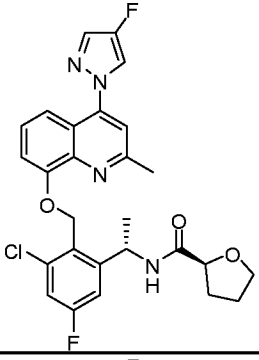
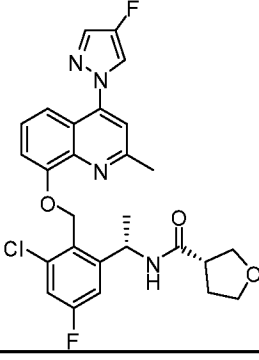
(R)-N-((S)-1-Дейтеро-1-(3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторфенил)этил)-2-фторпропанамида (29 мг, 0,10 ммоль) вводили в реакцию с 2-метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)хинолин-8-олом (26 мг, 0,11 ммоль) в соответствии с методикой синтеза (S)-2-(1-(3-хлор-5-фтор-2-((4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-2-метилхинолин-8-илокси)метил)фенил)этил)изоиндолин-1,3-диона и получали искомое соединение. МС (m/z): 501,8 [M+H⁺].

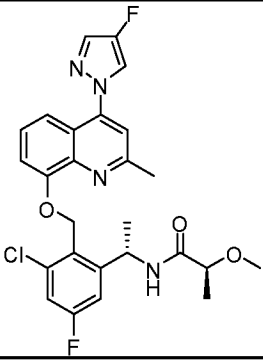
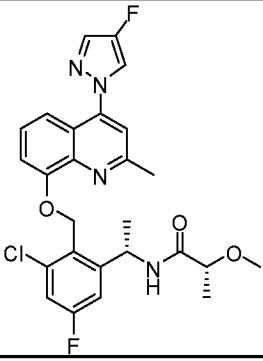
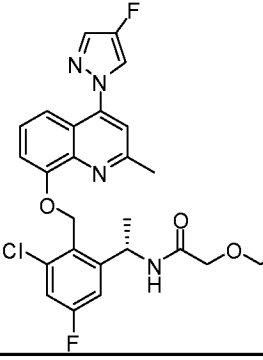
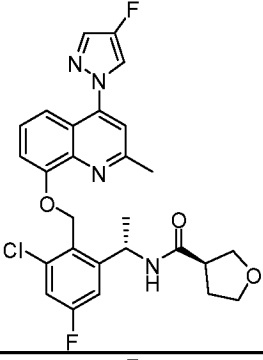
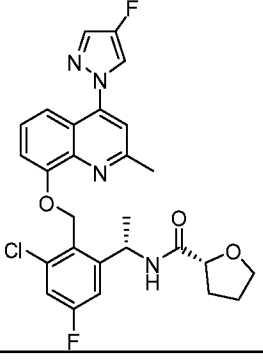
Пример 11: Соединения №№ 12-213

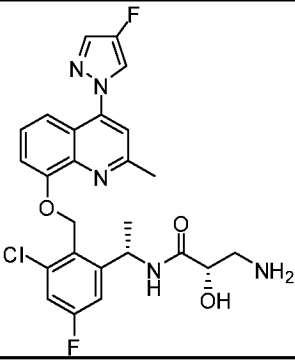
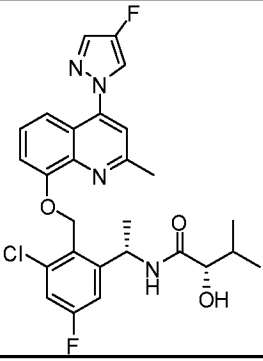
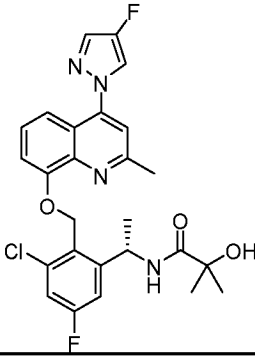
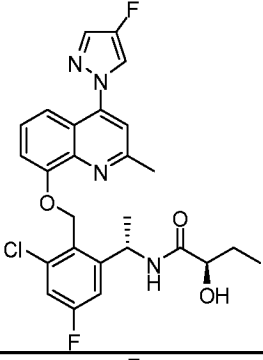
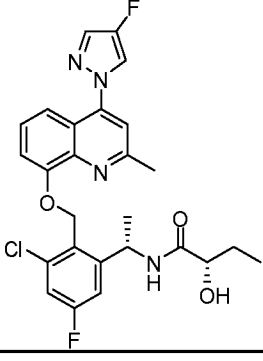
Соединения №№ 12-213, приведенные в представленной ниже Таблице 1, являются дополнительными типичными примерами соединений общей формулы (I), предлагаемых в настоящем изобретении. Эти соединения синтезировали по методикам, описанным выше, а также с использованием методик синтеза, раскрытых в публикациях, указанных в настоящем изобретении, или известных в области синтетической органической химии, и их модификаций, очевидных специалистам в данной области техники. Все публикации, указанные в настоящем изобретении, относящиеся к путям синтеза, описанным в Примерах 1-10С, во всей их полноте включены в настоящее изобретение в качестве

ссылки. В любом случае, для специалистов в области органического синтеза очевидны исходные вещества и условия проведения реакций, включая их модификации, для получения соединений.

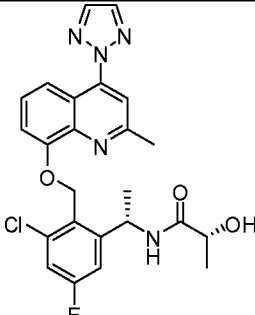
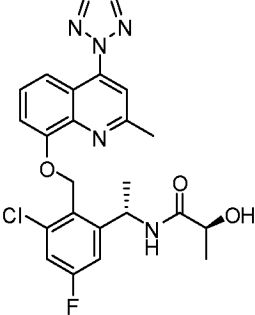
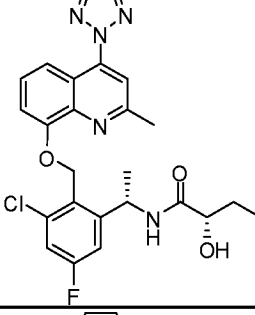
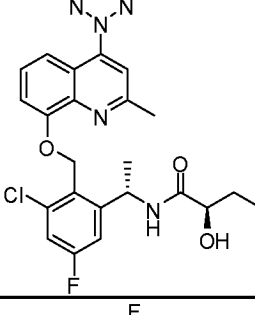
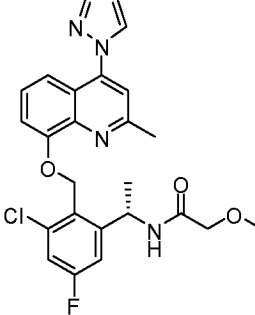
Таблица 1: Соединения примеров №№ 12-213

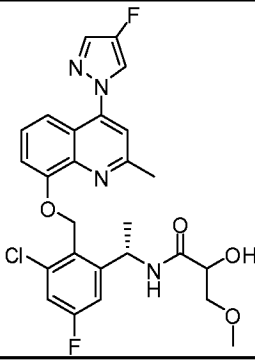
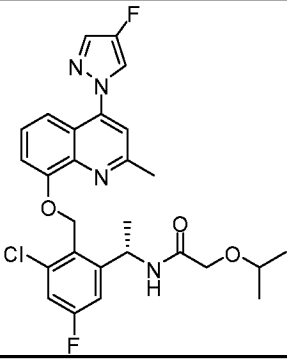
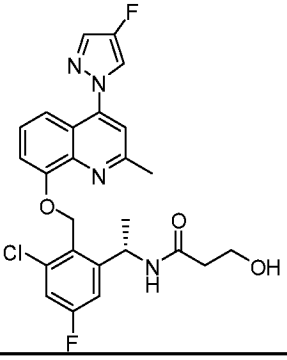
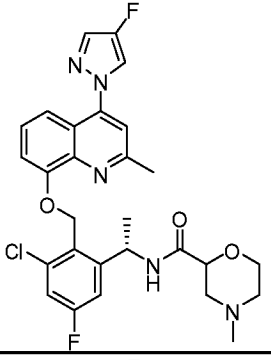
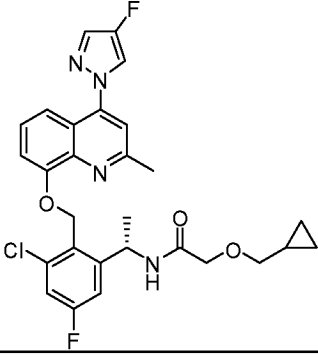
Соединение №	Структура	Масса [#]
12		501,1
13		501,0
14		527,1
15		527,0

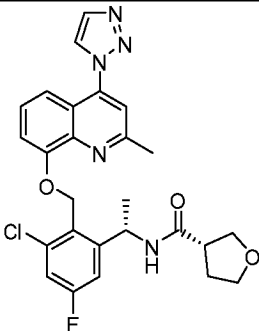
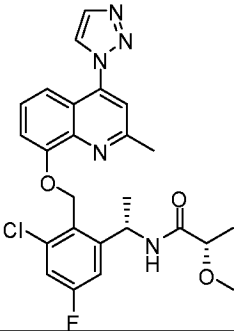
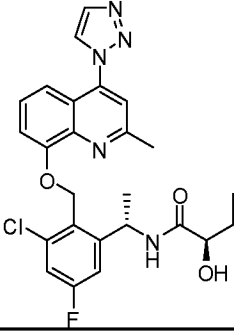
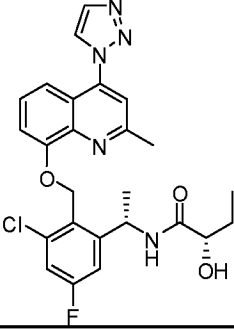
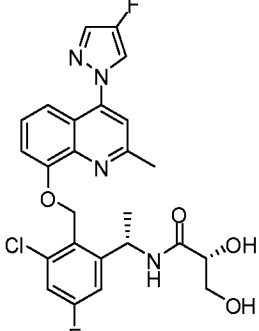
Соединение №	Структура	Масса [#]
16		515,1
17		515,1
18		515,1
19		527,1
20		528,0

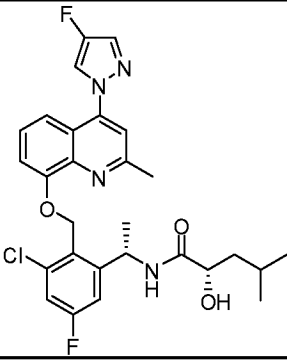
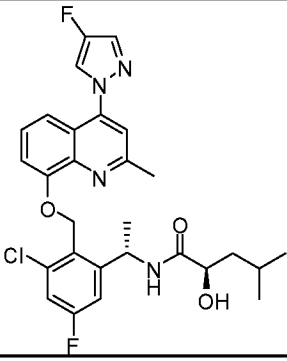
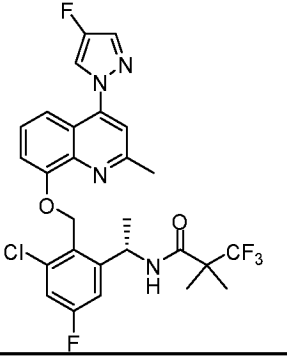
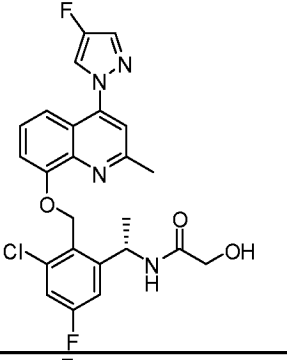
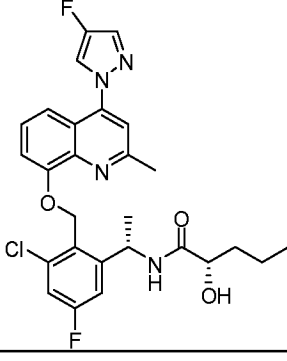
Соединение №	Структура	Масса [#]
21		516,5
22		530,1
23		516,1
24		515,2
25		516,1

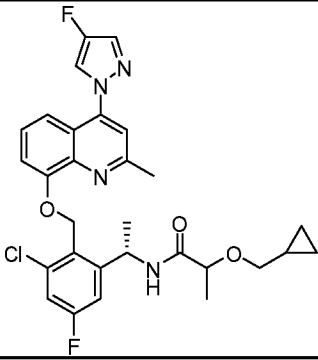
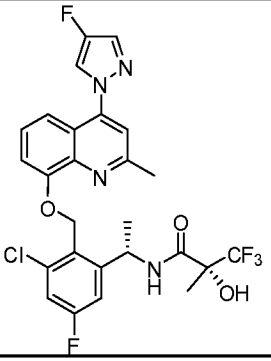
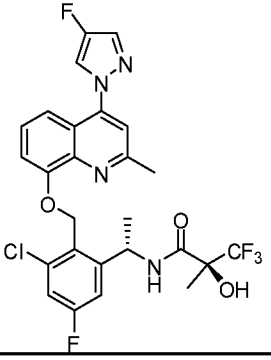
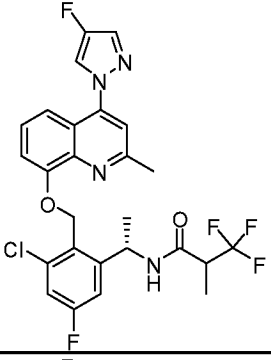
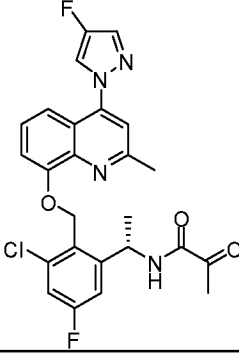
Соединение №	Структура	Масса [#]
26		516,1
27		516,1
28		499,1
29		498,6
30		511,0

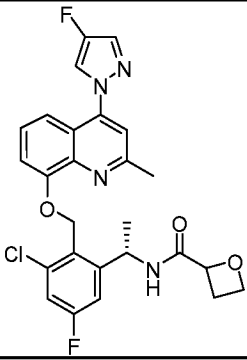
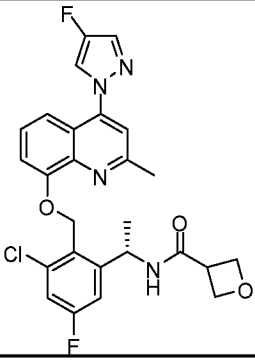
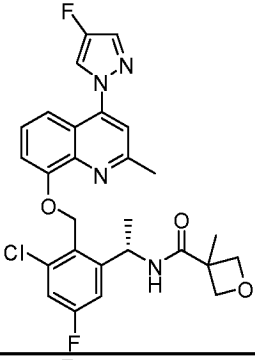
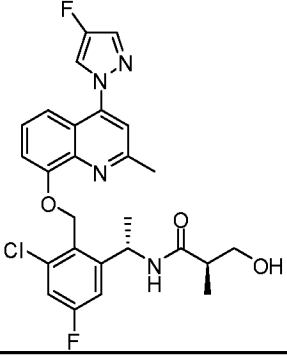
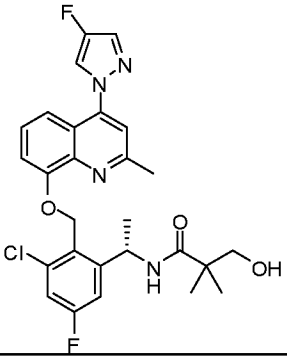
Соединение №	Структура	Масса [#]
31		485,0
32		484,5
33		499,1
34		499,1
35		537,5

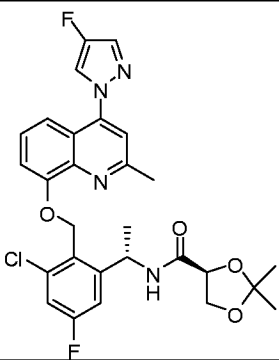
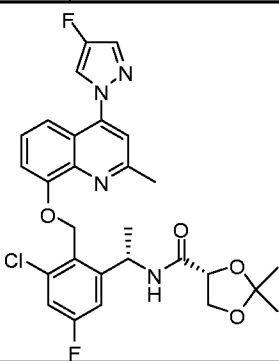
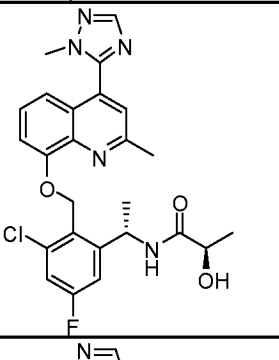
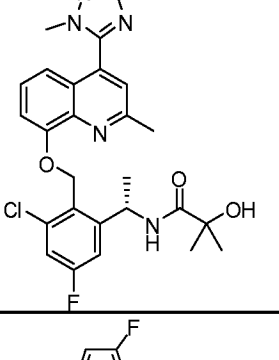
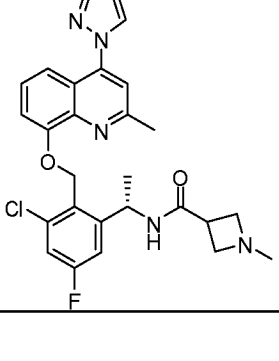
Соединение №	Структура	Масса [#]
36		531,1
37		529,6
38		501,5
39		556,3
40		541,5

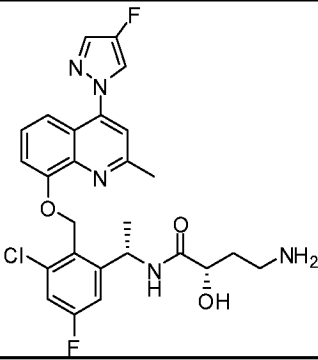
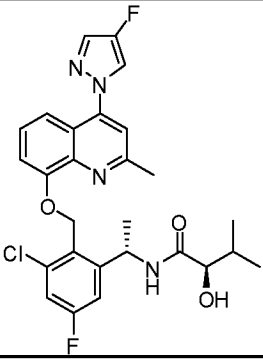
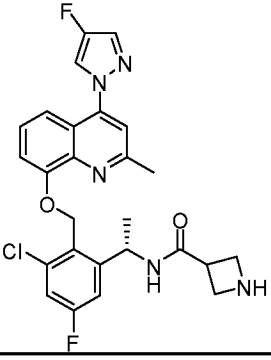
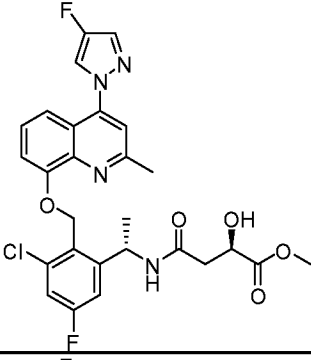
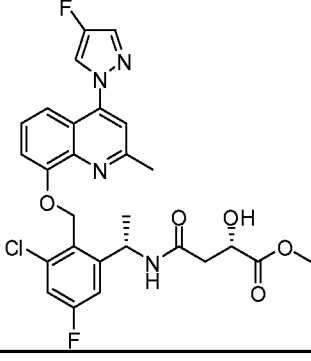
Соединение №	Структура	Масса [#]
41		510,2
42		498,2
43		498,2
44		498,2
45		517,1

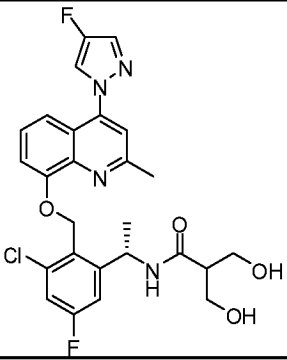
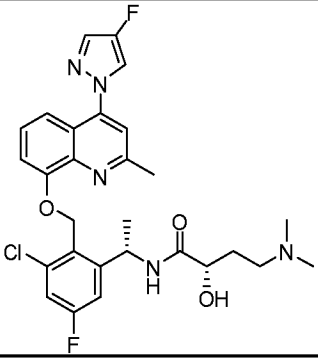
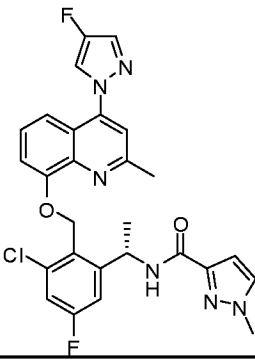
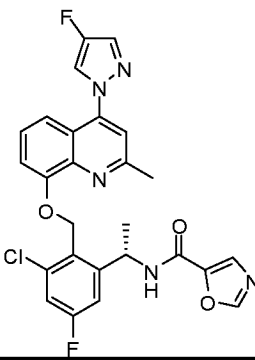
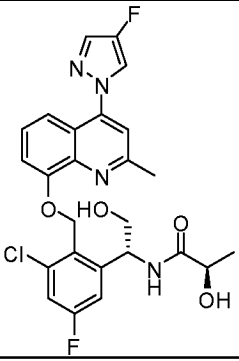
Соединение №	Структура	Масса [#]
46		543,3
47		543,3
48		567,1
49		487,1
50		529,2

Соединение №	Структура	Масса [#]
51		555,3
52		569,2
53		569,1
54		553,5
55		499,1

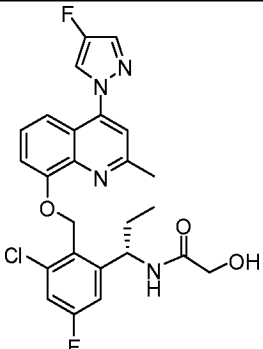
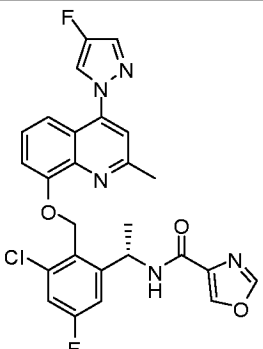
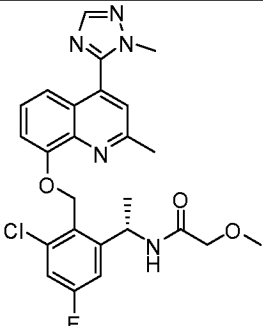
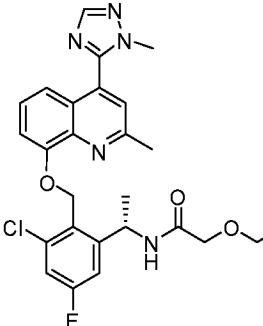
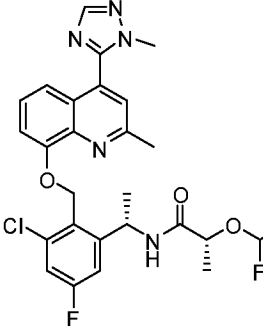
Соединение №	Структура	Масса [#]
56		513,4
57		513,4
58		527,1
59		515,2
60		529,3

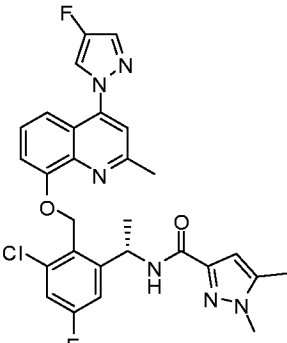
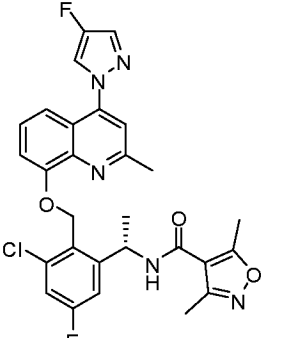
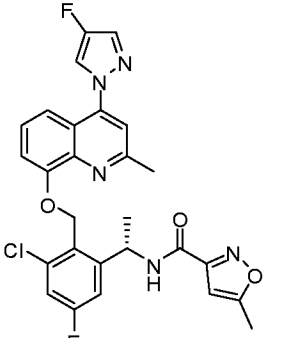
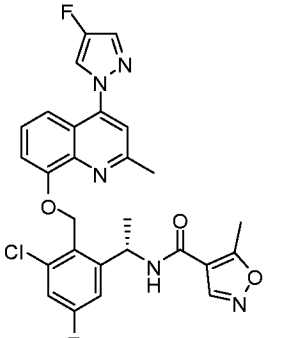
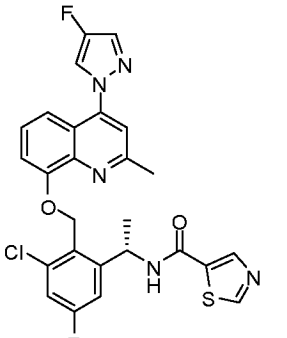
Соединение №	Структура	Масса [#]
61		557,5
62		557,2
63		498,2
64		512,1
65		526,1

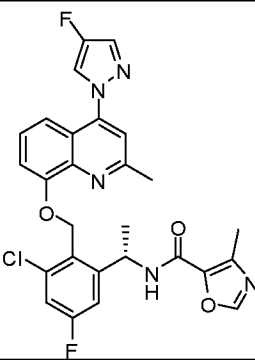
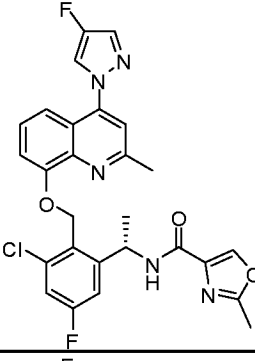
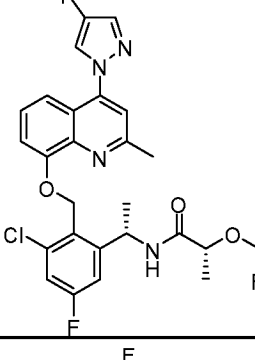
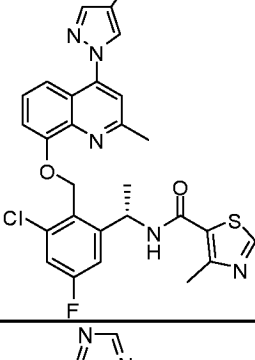
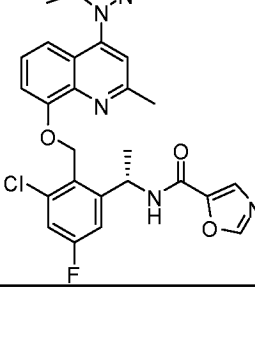
Соединение №	Структура	Масса [#]
66		530,3
67		529,1
68		512,0
69		559,1
70		559,1

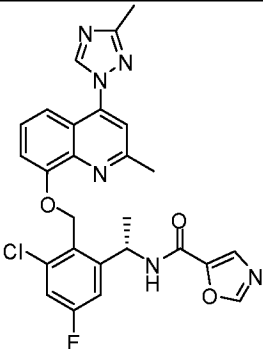
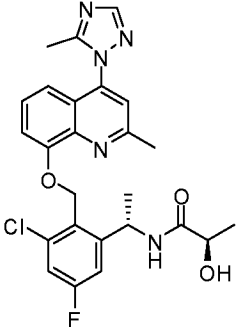
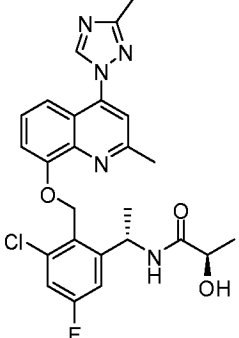
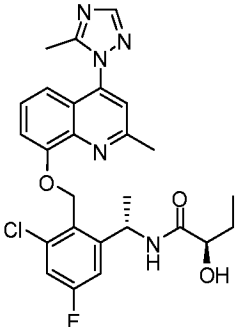
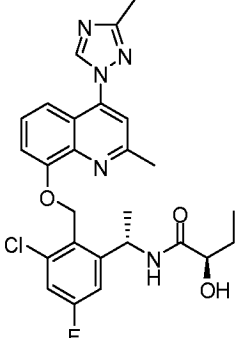
Соединение №	Структура	Масса [#]
71		531,2
72		558,4
73		537,5
74		524,1
75		517,1

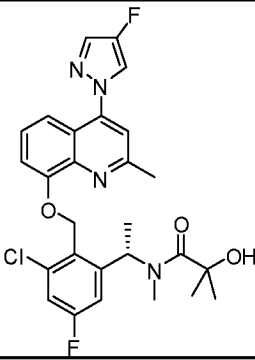
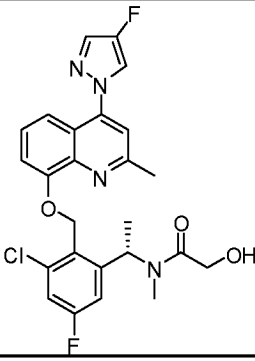
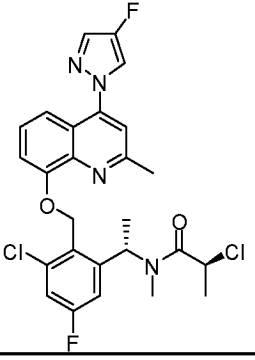
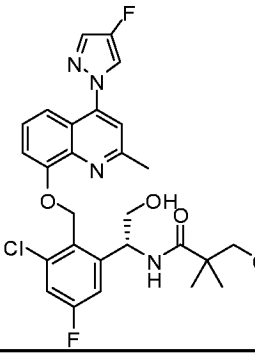
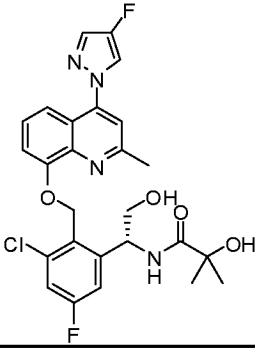
Соединение №	Структура	Масса [#]
76		544,1
77		544,1
78		524,1
79		537,1
80		515,2

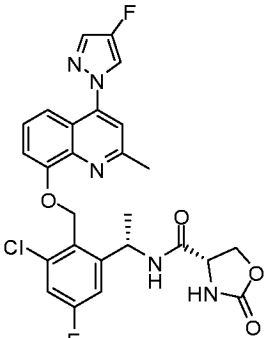
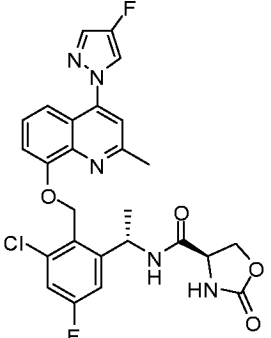
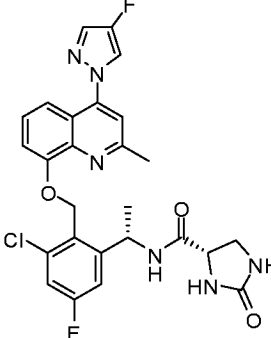
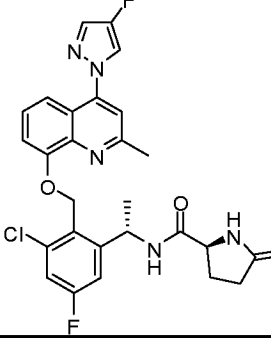
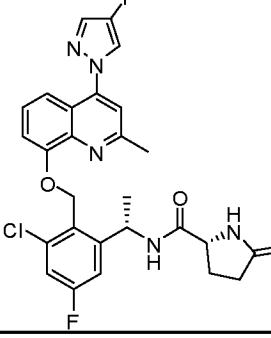
Соединение №	Структура	Масса [#]
81		501,2
82		524,1
83		498,5
84		512,4
85		548,3

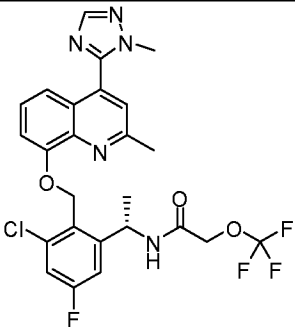
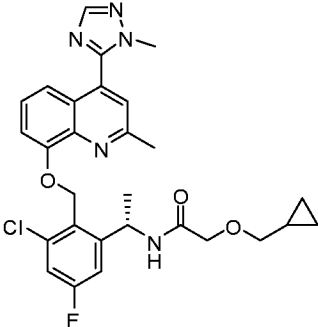
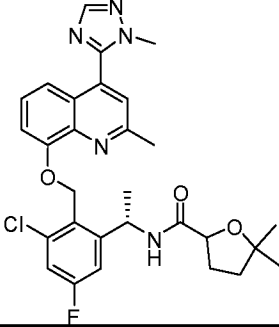
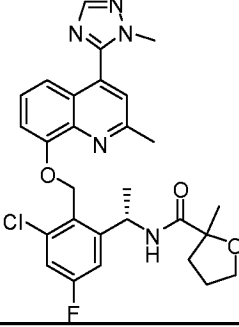
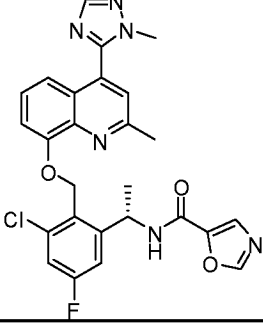
Соединение №	Структура	Масса [#]
86		551,2
87		552,1
88		538,1
89		538,1
90		540,1

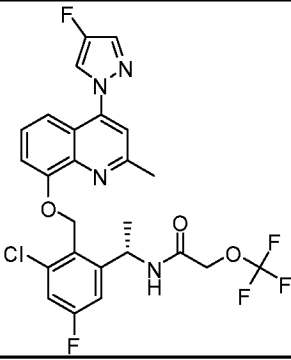
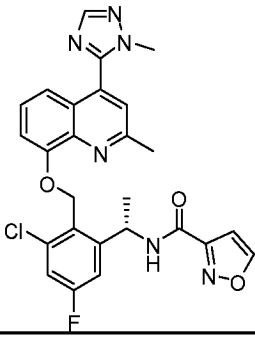
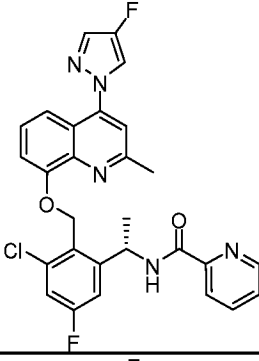
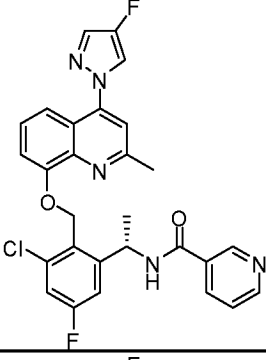
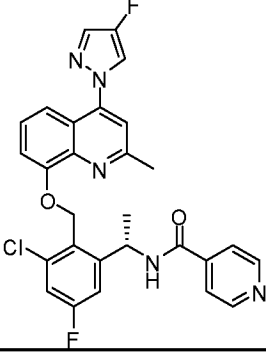
Соединение №	Структура	Масса [#]
91		538,1
92		538,5
93		551,5
94		625,0
95		521,0

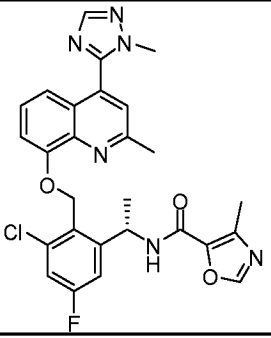
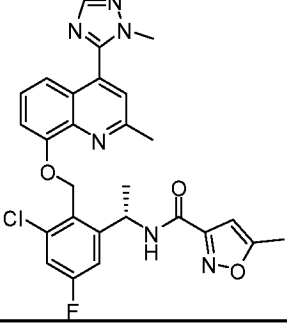
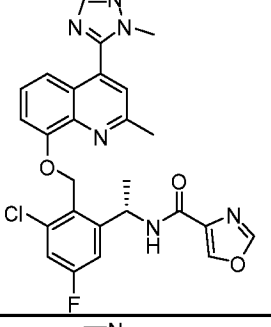
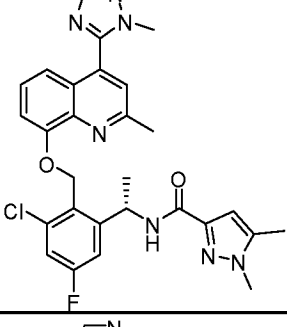
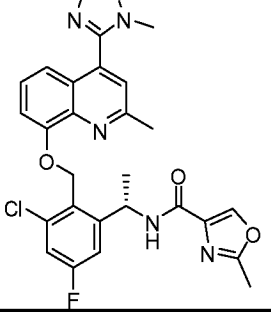
Соединение №	Структура	Масса [#]
96		521,4
97		498,3
98		498,4
99		512,3
100		512,4

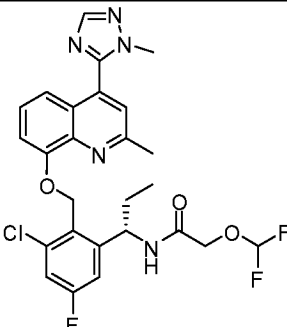
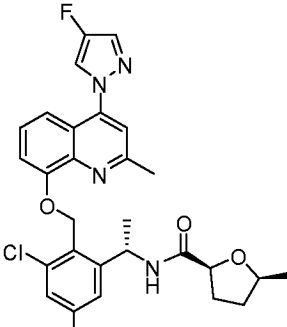
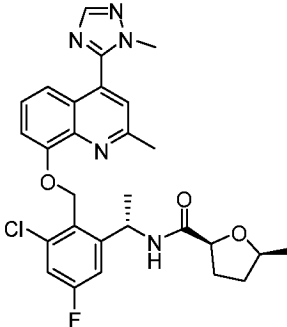
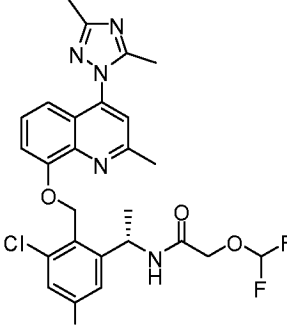
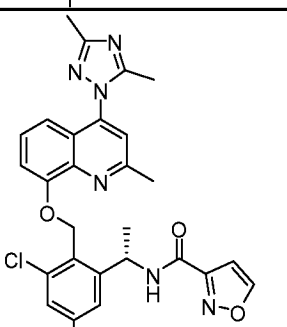
Соединение №	Структура	Масса [#]
101		529,3
102		501,1
103		533,1
104		545,2
105		531,1

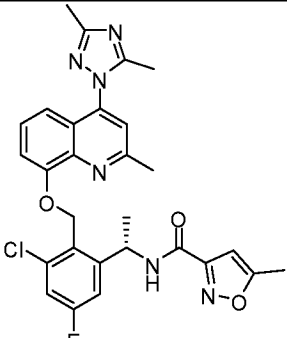
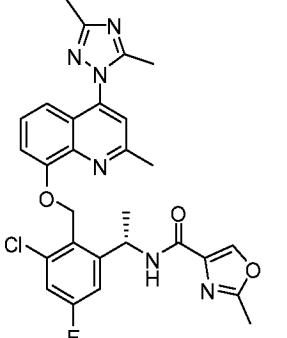
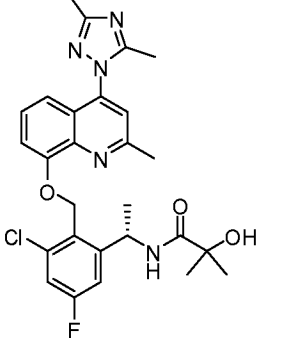
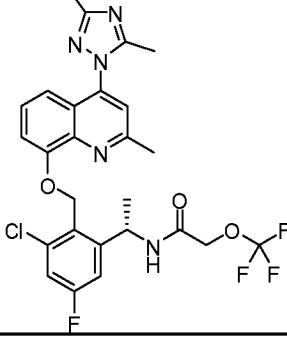
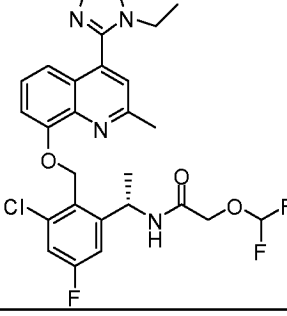
Соединение №	Структура	Масса [#]
111		542,2
112		542,1
113		541,2
114		540,2
115		540,2

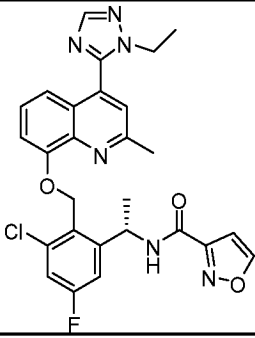
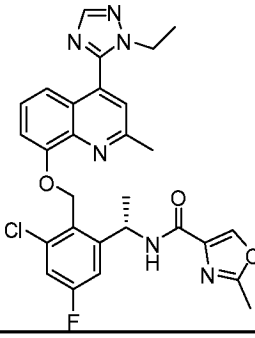
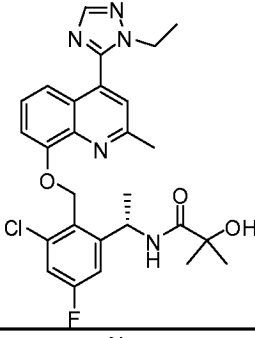
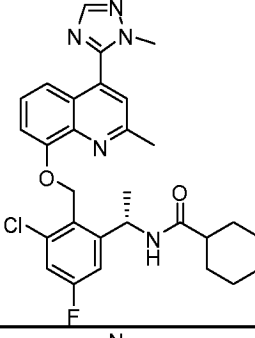
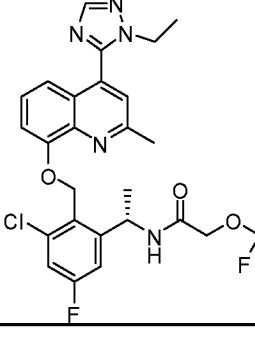
Соединение №	Структура	Масса [#]
116		552,0
117		538,3
118		552,4
119		538,4
120		521,3

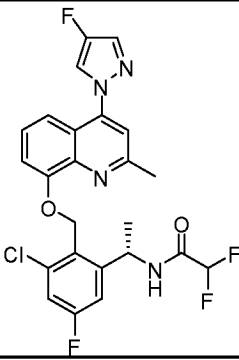
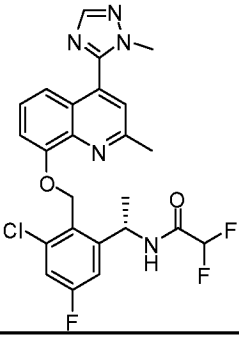
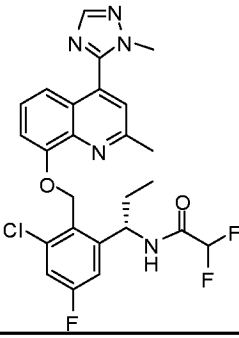
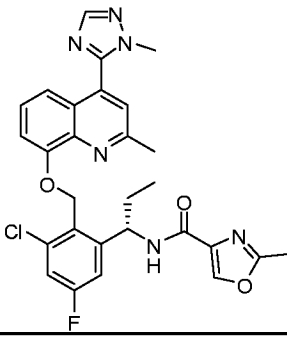
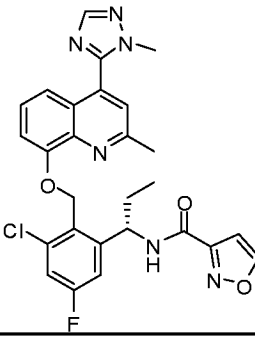
Соединение №	Структура	Масса [#]
121		555,1
122		521,3
123		534,4
124		534,4
125		534,4

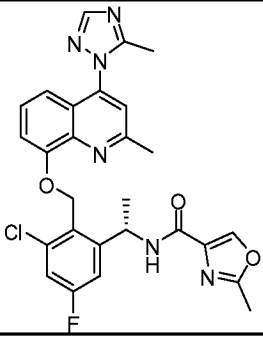
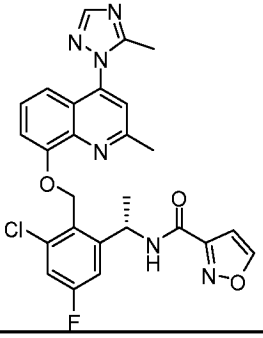
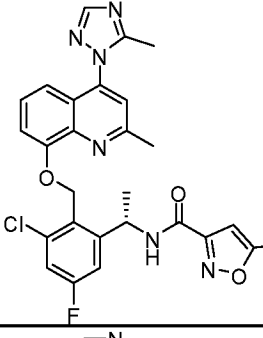
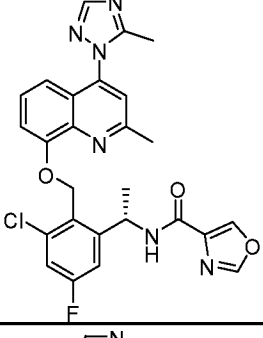
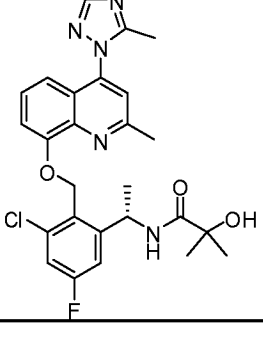
Соединение №	Структура	Масса [#]
126		535,9
127		535,8
128		522,2
129		549,3
130		536,2

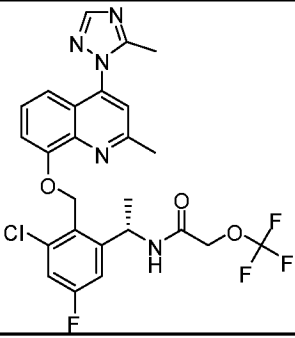
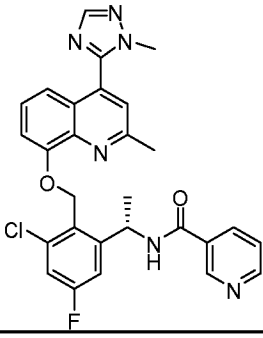
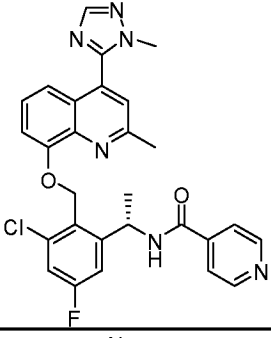
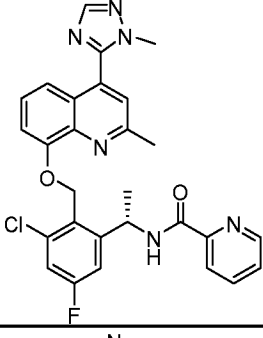
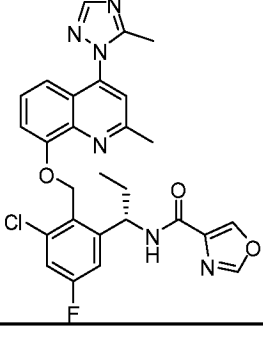
Соединение №	Структура	Масса [#]
131		549,2
132		542,1
133		538,2
134		549,3
135		536,2

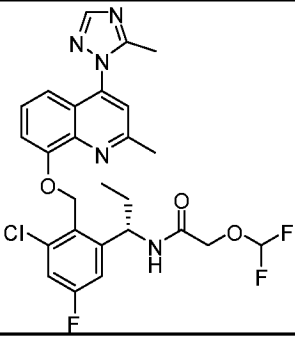
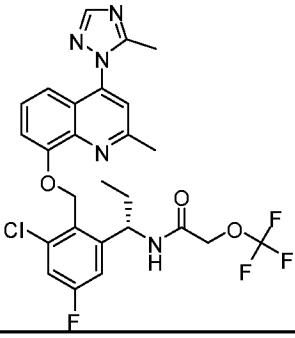
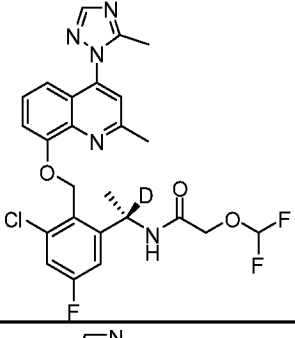
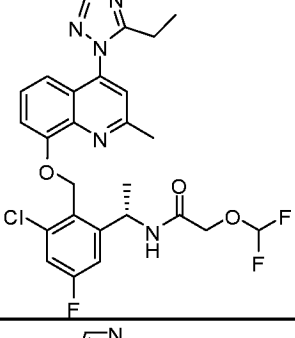
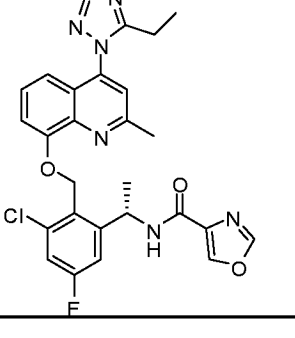
Соединение №	Структура	Масса [#]
136		550,2
137		550,3
138		527,4
139		567,3
140		548,9

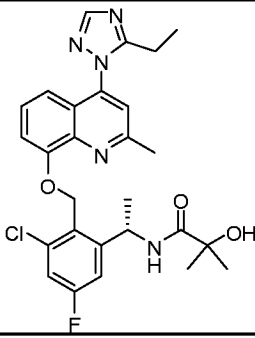
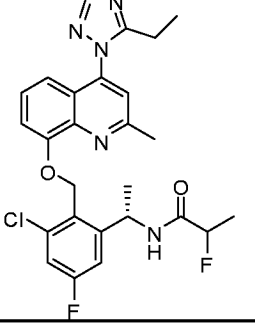
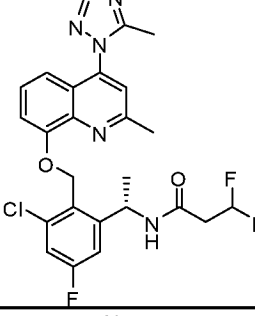
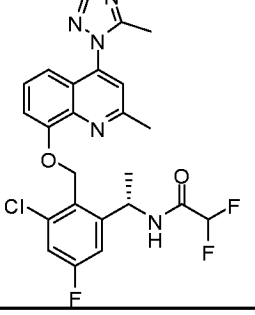
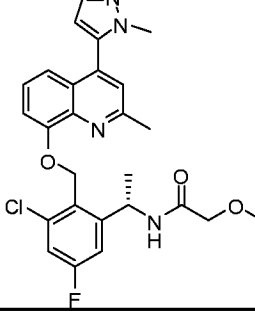
Соединение №	Структура	Масса [#]
141		536,0
142		549,0
143		527,0
144		537,4
145		566,8

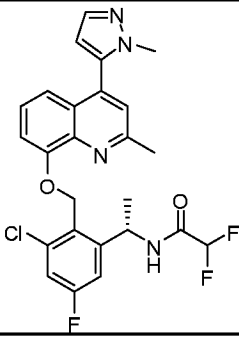
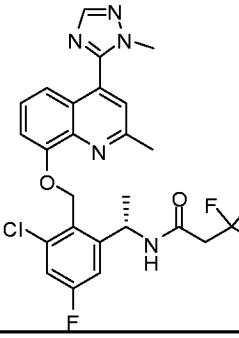
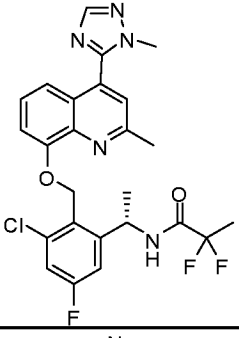
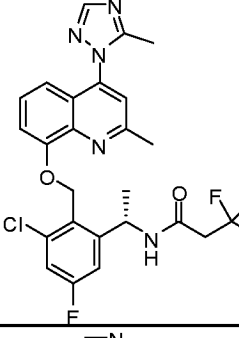
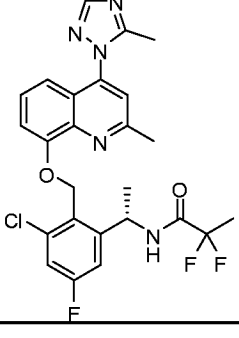
Соединение №	Структура	Масса [#]
146		507,4
147		504,4
148		518,0
149		549,5
150		535,5

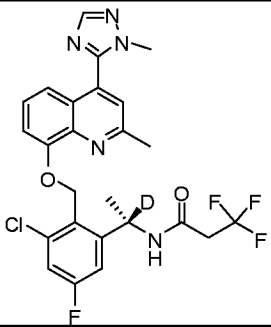
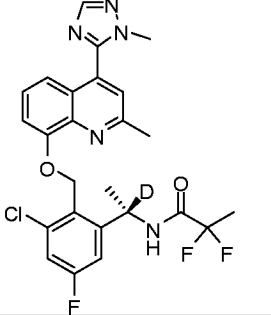
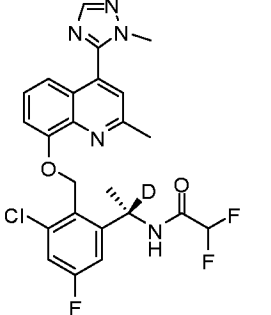
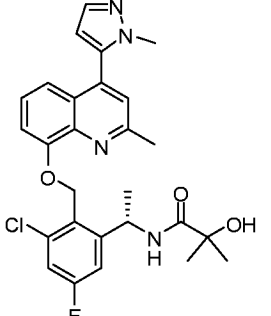
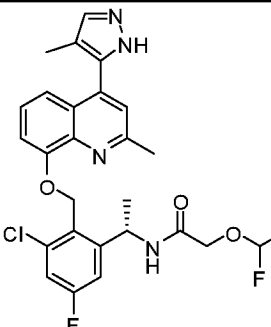
Соединение №	Структура	Масса [#]
156		535,9
157		521,9
158		535,9
159		521,9
160		512,9

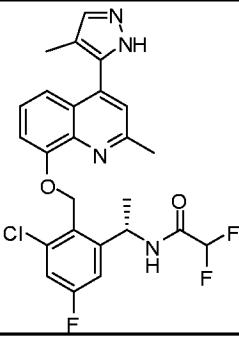
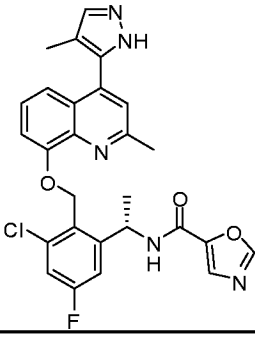
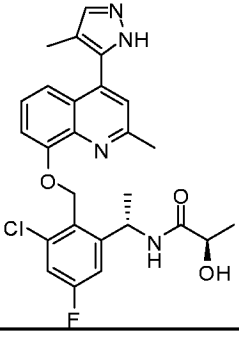
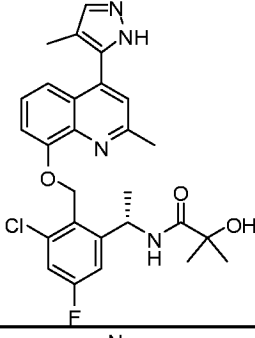
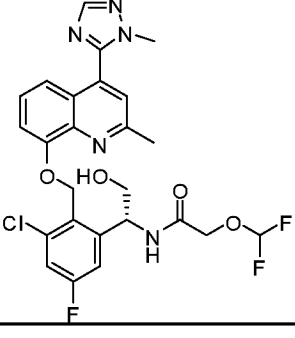
Соединение №	Структура	Масса [#]
161		553,2
162		531,0
163		531,0
164		531,0
165		535,4

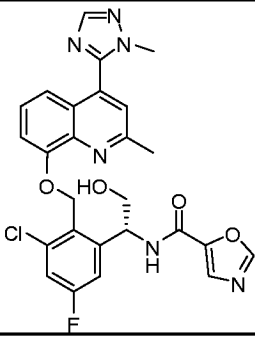
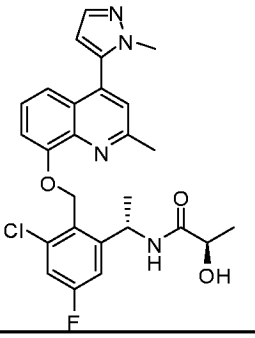
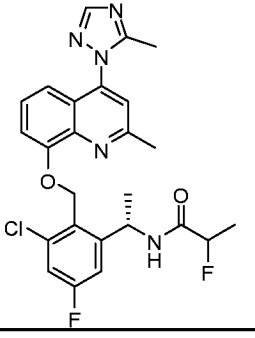
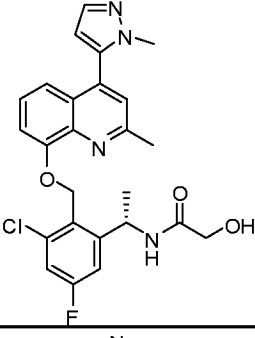
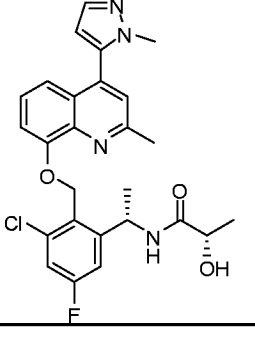
Соединение №	Структура	Масса [#]
166		549,3
167		566,9
168		535,4
169		549,2
170		536,2

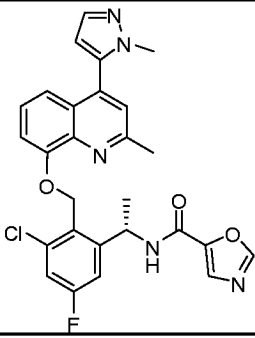
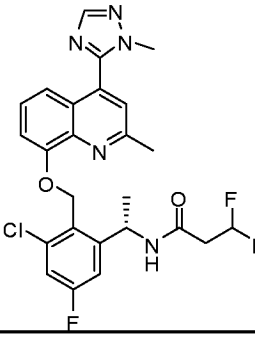
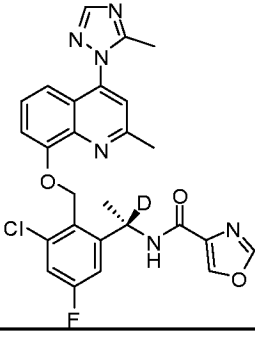
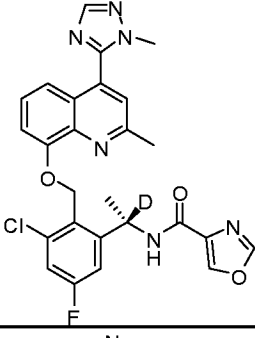
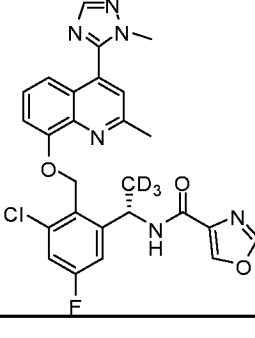
Соединение №	Структура	Масса [#]
171		527,2
172		514,9
173		518,1
174		505,1
175		534,2

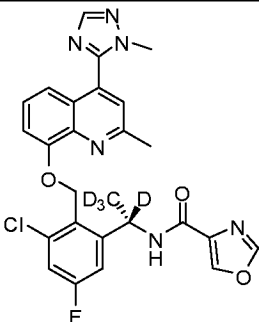
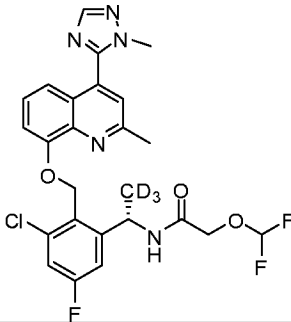
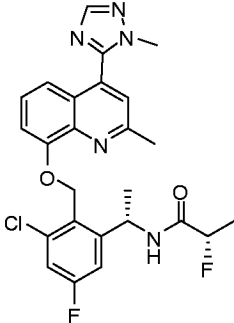
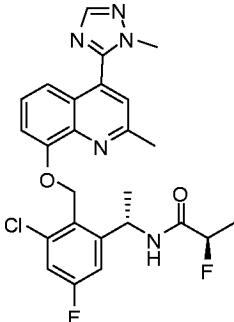
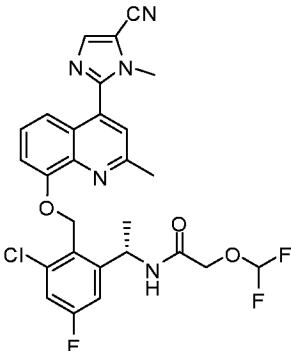
Соединение №	Структура	Масса [#]
176		503,8
177		536,1
178		518,1
179		536,1
180		518,0

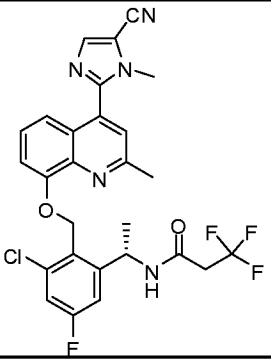
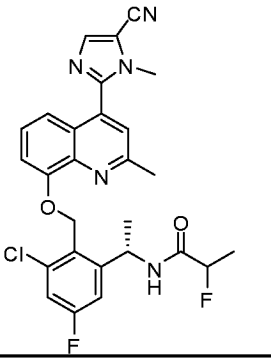
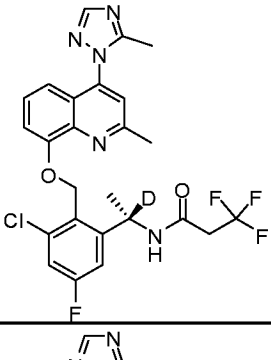
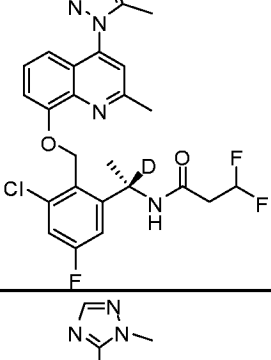
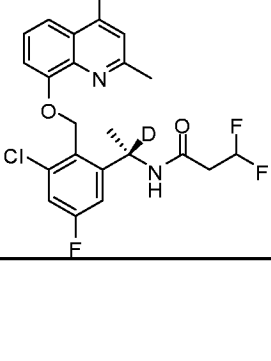
Соединение №	Структура	Масса [#]
181		537,8
182		519,8
183		505,8
184		512,3
185		533,9

Соединение №	Структура	Масса [#]
186		504,2
187		520,8
188		497,9
189		511,9
190		549,9

Соединение №	Структура	Масса [#]
191		537,1
192		497,9
193		500,0
194		483,9
195		498,2

Соединение №	Структура	Масса [#]
196		521,2
197		518,1
198		523,2
199		523,2
200		525,1

Соединение №	Структура	Масса [#]
201		526,2
202		538,0
203		500,2
204		500,3
205		559,2

Соединение №	Структура	Масса [#]
206		561,2
207		525,2
208		538,1
209		520,1
210		519,7

Соединение №	Структура	Масса [#]
211		501,2
212		501,7
213		501,7

[#]Масса: приведены данные масс-спектрометрии (на основании спектров, полученных с помощью жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии) (m/z) и они представляют собой значения для протонированных молекулярных ионов [M+H⁺]

5

Пример 12: Определение антагонистической активности исследуемых соединений по отношению к B2R человека

Для определения антагонистической активности соединений, выбранных из числа соединений Примеров 1-168, по отношению к рецептору брадикинина B2 человека (hB2R) использовали приведенное ниже исследование влияния рецептора брадикинина B2 человека на мобилизацию кальция (hB2R-CaM) с использованием клеток. Это исследование определено в настоящем изобретении, как стандартное исследование активности рецептора B2 *in vitro*, которое можно использовать для определения значений IC₅₀ соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, например, соединений, описанных в Примерах 1-11.

Антагонистическую активность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, определяли с помощью исследования hB2R-CaM с использованием стабильной линии клеток рецептора брадикинина B2, HTS041C (Eurofins, St. Charles MO) и набора для проведения исследования FLIPR Calcium 6 (Molecular Devices, Wokingham, UK) в соответствии с инструкциями изготовителя.

Исследование CaM проводили с помощью системы Flexstation 3 (Molecular Devices), которая обеспечивает точное добавление соединений (антагонистов B2R) и брадикинина (агониста B2R) к клеткам и одновременную непрерывную регистрацию зависимых от времени сигналов в исследовании CaM.

Клеточная культура, высевание в планшеты и выращивание в минимальной среде:

Клетки HTS041C культивировали в обладающей высокой концентрацией глюкозы среде для клеточных культур МДСИ (модифицированная по методике Дульбекко среда Игла) (Lonza) с добавлением 10% термически инаktivированной ФБС (фетальная бычья сыворотка) (PAN Biotech), 10 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота), смеси пенициллин/стрептомицин (200 МЕ/мл, 200 мкг/мл, МЕ - международные единицы), 1×заменяемые аминокислоты (Lonza), и 250 мкг/мл G418 (Invivogen) в инкубаторе для клеток при 37°C и в атмосфере, содержащей 5% CO₂.

За день до проведения экспериментов для исследования CaM клетки высевали в 200 мкл среды для клеточных культур МДСИ, обладающей уменьшенным содержанием ФБС (5%) и без добавления G418, в черные 96-луночные планшеты с прозрачным дном (ThermoFisher #165305). Выращивание клеток в минимальной среде проводили путем инкубирования (37°C, 5% CO₂) при плотности, равной 70000 клеток/лунка, в течение от 24 до 28 ч.

Непосредственно до введения красителя для кальция среду осторожно отсасывали и клетки промывали сбалансированным солевым раствором Хэнкса (CCPX, Gibco), содержащим Ca²⁺, Mg²⁺ и 20 мМ HEPES, значение pH которого устанавливали равным 7,4 (CCPX+).

Введение в клетки красителя для кальция:

Для введения красителя для кальция аликвоту для исследования FLIPR 6 растворяли в 20 мл CCPX+. В планшет с клетками добавляли 150 мкл раствора для введения красителя и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 120 мин.

После введения красителя планшет с клетками сразу переносили в предварительно нагретую (37°C) систему Flexstation 3 для исследования CaM.

Исследование мобилизации внутриклеточного кальция (исследование CaM):

- 5 Незадолго до проведения эксперимента серийные разведения свежеприготовленного соединения (антагонисты рецептора B2) (8 точек, n=2) и раствор брадикинина (агонист рецептора B2) переносили из планшетов с несвязывающей поверхностью (Costar) в систему Flexstation (планшет-источник). Брадикинин добавляли при концентрации EC₈₀, определенной в n>3
- 10 предварительных экспериментах с помощью построенным по 8 точкам зависимостям концентрация - ответ (n=8). Исследование CaM проводили с помощью системы Flexstation 3, начиная с регистрации интенсивности флуоресценции чувствительного по отношению к кальцию красителя в режиме Flex считывания снизу при длине волны возбуждения/испускания = 485 нм/525
- 15 нм, порог (испускание) = 515 нм. Через 20 с к клеткам добавляли 50 мкл 4-кратных разведений концентрированных соединений и получали конечную концентрацию ДМСО (диметилсульфоксид, Sigma) в планшете с клетками, равную 0,1%. Сигналы CaM определяли в течение 80 с после добавлений для обнаружения возможных агонистических активностей. До добавления стимула-
- 20 брадикинина обработанные соединением и растворителем клетки инкубировали в системе Flexstation при 37°C в течение 25 мин. Затем добавляли 50 мкл 5-кратного разведения концентрированного раствора брадикинина (CCPX+, 0,1% ДМСО) для инициирования сигналов CaM (считывание: значение макс.-мин.), которые определяли в течение 80 с после добавления стимула-брадикинина.
- 25 Определение значений IC₅₀ проводили путем аппроксимации построенных по 8 точкам (n=2) зависимостей концентрация соединения - ответ с помощью 4-параметрической логистической модели с использованием программного обеспечения XLFIT (IDBS).

Результаты проведения исследования:

- 30 Соединения примеров №№ 2, 6, 9, 11, 11A, 11B, 11C, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 26, 27, 29, 30, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 64, 70, 71, 82, 83, 84, 85, 90, 91, 92, 94, 95, 101, 102, 104, 106, 107, 110, 116, 117, 118, 120, 121, 122, 124, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149,

150, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212 и 213 обладали значением IC_{50} по отношению к рецептору брадикинина В2 человека (hB2R), меньшим или равным 50 нМ.

Соединения примеров №№ 1, 8, 10, 22, 23, 24, 25, 28, 31, 32, 33, 34, 46, 48, 49, 50, 51, 54, 62, 66, 67, 68, 69, 86, 87, 88, 89, 93, 96, 97, 99, 103, 105, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115, 119, 123, 125, 135, 136, 137, 138, 146, 151, 152, 153 и 186 обладали значением IC_{50} по отношению к рецептору брадикинина В2 человека (hB2R), равным от 51 и 250 нМ.

Соединения примеров №№ 3, 13, 21, 47, 52, 53, 55, 65, 72, 98 и 100 обладали значением IC_{50} по отношению к рецептору брадикинина В2 человека (hB2R), равным от 251 до 1000 нМ.

В исследуемой системе с использованием клеток ни одно из исследованных соединений не обладало никаким токсическим воздействием.

Пример 13: Определение биологической активности, проницаемости и метаболической стабильности

Для более подробного изучения возможности терапевтического воздействия соединений примеров №№ 1, 6, 11 и 13, предлагаемых в настоящем изобретении, исследовали их антагонистическую активность по отношению к hB2R, их проницаемость и их метаболическую активность.

В заявках на патенты предшествующего уровня техники, указанных выше, или в других публикациях не описаны обладающие сходной структурой соединения. В документе предшествующего уровня техники WO2008/116620 раскрыты гетероарилхинолин-8-илоксиметилпиридины, которые содержат сходные заместители в пиридиновом кольце. Однако в WO2008/116620 не приведено никакого описания фармакокинетических характеристик этих соединений, например, проницаемости и метаболической стабильности. В WO2010/031589 раскрыты соединения второго поколения, разработанные на основе соединений, описанных в WO2008/116620, которые, как раскрыто в WO2014/159637, обладают низкой метаболической стабильностью, низкой биологической доступностью, образуют аддукты с глутатионом и склонны к биоактивации (токсичны).

Вследствие отсутствия известных родственных по структуре соединений и для демонстрации благоприятного воздействия новых структурных элементов, предлагаемых в настоящем изобретении, таким же образом исследовали антагонистическую активность по отношению к hB2R, проницаемость и метаболическую активность модельных сравнительных соединений, содержащих элементы, предлагаемые в WO2008/116620 и WO2010/031589 соответственно. В качестве модельных сравнительных соединений использовали сравнительные соединения №№ 169, 170, 171, 172, 173 и 174, представленные в приведенной ниже Таблице 2. Сравнительные соединения №№ 169, 170 и 171 основаны на структурных элементах, предложенных в WO2008/116620. В сравнительных соединениях №№ 172, 173 и 174 фактически объединены структурные элементы, предложенные в WO2008/116620, при этом пиридиновый кольцевой фрагмент структурно модифицирован (заменен на фенильное кольцо), как это предложено в WO2010/031589 и WO2014/159637. Однако в связи с этим следует отметить, что ни в WO2010/031589, ни в WO2014/159637 не приведено никакое описание или предположение, касающееся заявленных заместителей, находящихся в мета-положении по отношению к атому хлора в фенильном кольцевом фрагменте. В действительности, в WO2010/031589 и WO2014/159637 не описан заместитель-фтор, находящийся в мета-положении по отношению к атому хлора в фенильном кольцевом фрагменте, и дополнительно предложены другие заместители, находящиеся в положении 2, мета-положении по отношению к атому хлора в фенильном кольце.

А: Получение сравнительных соединений №№ 169-174

Соединения сравнительных примеров №№ 169-174, представленные в приведенной ниже Таблице 2, получали в соответствии с методиками, описанными выше, и методиками, описанными в WO2010/031589 и WO2008/116620, с использованием для получения соединений их соответствующих модификаций, очевидных и известных специалистам в области синтетической органической химии.

В: Антагонистическая активность исследуемых соединений по отношению к hB2R

Значения относительных IC₅₀ для исследуемых соединений определяли с помощью такого же исследования hB2R-СаМ, как описанное в Примере 12.

5 Результаты приведены в представленной ниже Таблице 2.

С: Проницаемость исследуемых соединений

Проницаемость исследуемых соединений определяли с помощью исследования проницаемости с использованием клеток Сасо-2 в соответствии с публикацией (*Hubatsch I. et al Nat. Protoc. 2007, 2 (9), 2111-2119*).

10 Линия клеток Сасо-2 представляет собой непрерывный слой гетерогенных клеток колоректальной аденокарциномы человека. При выращивании клеток в виде конфлюэнтного монослоя на проницаемой подложке, такой как фильтр для вставок клеточных культур, происходит их дифференциация с образованием поляризованного слоя эпителиальных клеток, который обеспечивает физический и биохимический барьер для проникновения ионов и малых молекул. Клетки Сасо-2 в виде конфлюэнтного монослоя применимы в фармацевтической промышленности, а также в качестве общепринятой модели *in vitro* слизистой оболочки тонкой кишки для прогнозирования адсорбции вводимых перорально лекарственных средств. Исследование переноса в обоих направлениях (от 15 апикальной к базолатеральной стороне (А-В) и от базолатеральной к апикальной стороне (В-А)) поперек клеточного монослоя позволяет определить значение соотношения эффлюкса, это является указанием на то, происходит ли активный эффлюкс соединения. Если соединение обладает более высоким значением соотношения эффлюкса, это указывает на то, что соединение больше 20 подвержено активному эффлюксу. Очевидно, что активный эффлюкс существенно ухудшает биологическую доступность при пероральном введении.

Результаты определенных значений соотношения эффлюкса приведены в представленной ниже Таблице 2.

Д: Метаболическая стабильность исследуемых соединений

30 Печеночный клиренс является наиболее важным механизмом выведения лекарственного средства из организма и многие имеющиеся в продаже соединения выводятся вследствие метаболизма, опосредованного цитохромом Р450 печени. Характеристики выделения или выведения исследуемых

соединений определяли с помощью исследования метаболической стабильности в соответствии с публикацией (*Obach RS Drug Metab. Dispos. 1999, 27(11), 1350-1359*).

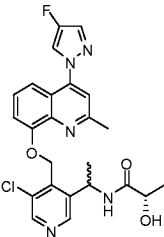
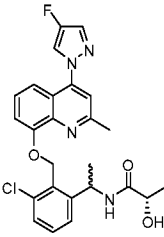
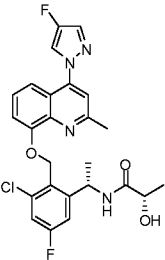
Исследование проводили в 96-луночных планшетах с глубокими лунками с использованием микросом печени, полученных из самцов крыс Wistar (Corning). Эксперименты по инкубированию микросом печени крыс проводили дважды и инкубируемые смеси содержали микросомы печени (0,5 (мг микросомного белка)/мл), исследуемое соединение (1 мкМ), $MgCl_2$ (2 мМ), и НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат, 1 мМ) при полном объеме буфера на основе фосфата натрия (100 мМ, рН 7,4), равном 0,7 мл. Реакции инициировали путем добавления НАДФ и смеси встряхивали с помощью горизонтального встряхивающего устройства, снабженного нагревающим устройством, при 37°C. В момент времени $t = 0$ мин и в моменты времени: 10 мин, 30 мин и 60 мин; из инкубируемой смеси отбирали аликвоты (70 мкл) и их добавляли к 140 мкл смесей для остановки реакции. Смеси для остановки реакции содержали ацетонитрил с добавлением диазепама, диклофенака и гризеофульвина, используемых в качестве внутренних аналитических стандартов. Образцы, в которых была остановлена реакция, обрабатывали путем перемешивания и центрифугирования ($2,200 \times g$, 5 мин). Не содержащую частиц надосадочную жидкость разбавляли деионизированной водой (1+1) и затем с помощью ЖХ-МС (жидкостная хроматография – масс-спектрометрия) проводили количественный биоанализ для определения уменьшения количества исследуемого соединения (скорость подаваемого насосом потока: 600 мкл/мин; аналитическая колонка Kinetex Phenyl-Hexyl, 2,6 мкм, $50 \times 2,1$ мм (Phenomenex, Germany)). В качестве обладающего высоким клиренсом положительного контроля (ПК; $n=2$) использовали инкубируемые смеси, содержащие верапамил при концентрации, равной 1 мкМ, и в качестве отрицательного контроля (ОК; $n=2$) использовали инкубируемые смеси, не содержащие НАДФ (70 мкл фосфатного буфера (с добавлением 2 мМ $MgCl_2$) вместо 70 мкл раствора НАДФ), с целью подтверждения того, что при исследовании инкубирования не происходили никакие видимые потери исследуемого соединения вследствие метаболизма.

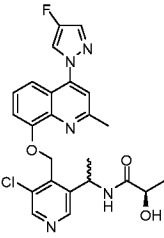
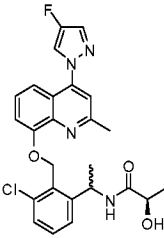
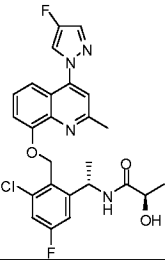
В этом исследовании метаболической стабильности определяют скорость исчезновения исследуемого соединения с течением времени в микросомах

печени и эти результаты используют для расчета собственного клиренса (Cl_{int}) *in vitro*. Значения Cl_{int} позволяют спрогнозировать печеночный клиренс *in vivo* или, другими словами, их можно использовать в качестве показателя периода полувыведения соединения *in vivo* и его биологической доступности при пероральном введении. Соединения, обладающие высоким клиренсом, обычно считаются неблагоприятными, поскольку они быстро выводятся *in vivo* и это приводит к непродолжительному воздействию. Другими словами, более низкий собственный клиренс *in vitro* обычно указывает на более длительный период полувыведения *in vivo* и лучшую биологическую доступность при пероральном введении.

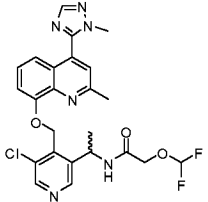
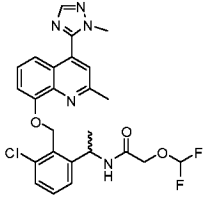
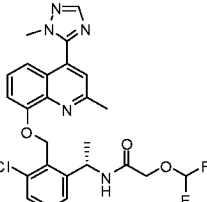
Результаты, полученные для Cl_{int} , представлены в приведенной ниже Таблице 2.

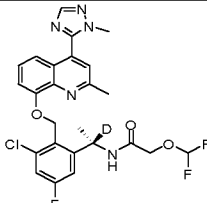
Таблица 2: Биологическая активность, проницаемость и метаболическая стабильность

	Сравнительное соединение № 169	Сравнительное соединение № 172	Соединение примера № 13
			
Относительная IC_{50} *	57	29	7,6
Cl_{int} (мкл/мин/(мг белка))**	427	56	13
Саco-2 ВА/АВ***	3,4	1,6	0,6

	Сравнительное соединение № 170	Сравнительное соединение № 173	Соединение примера № 1
			
Относительная IC_{50} *	37	34	8,0
Cl_{int} (мкл/мин/(мг белка))**	329	132	56

	Сравнительное соединение № 170	Сравнительное соединение № 173	Соединение примера № 1
Сасо-2 ВА/АВ***	2,9	1,1	0,7

	Сравнительное соединение № 171	Сравнительное соединение № 174	Соединение примера № 6
			
Относительная IC ₅₀ *	4,3	2,6	1,0
Cl _{int} (мкл/мин/(мг белка))**	497	135	28
Сасо-2 ВА/АВ***	7,7	1,3	1,0

	Соединение примера № 11
	
Относительная IC ₅₀ *	1,1
Cl _{int} (мкл/мин/(мг белка))**	20
Сасо-2 ВА/АВ***	1,3

*IC₅₀/(IC₅₀ соединения № 6)

**Метаболическая стабильность в микросомах печени самцов крыс Wistar по данным публикации *Obach RS Drug Metab. Dispos.* 1999, 11, 1350-1359.

***Сасо-2 ВА/АВ: П_{отн.} (от В к А)/П_{отн.} (от А к В) (П_{отн.} - относительная проницаемость), полученное в исследовании монослая дифференцированных клеток Сасо-2 по данным публикации *Hubatsch I. et al Nat. Protoc.* 2007, 2, 2111-2119.

Как можно видеть из приведенной выше Таблицы 2, соединения общей формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, обладают рядом важных преимуществ, существование которых невозможно было прогнозировать. В отличие от соединений, содержащих структурные элементы, предложенные в предшествующем уровне техники, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обладают:

- высокой антагонистической активностью по отношению к hB2R;
- существенно улучшенным значением соотношения эффлюкса; и

- существенно улучшенной метаболической стабильностью.

Точнее, типичные соединения общей формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, т.е. соединения примеров №№ 1, 6 и 13, обладают улучшенной антагонистической активностью по отношению к hB2R. Так, например, соединение примера № 13 обладает значением относительной IC_{50} , равным 7,6, которое 7,5 раз и в 3,8 раз меньше, чем значения относительной IC_{50} сравнительного соединения № 169 и сравнительного соединения № 172 соответственно, у которых отсутствуют структурные элементы, предлагаемые в настоящем изобретении, а именно, атом фтора, находящийся в мета-положении по отношению к атому хлора, в комбинации с определенной стереохимической конфигурацией стереоцентра бензильного кольца.

Типичные соединения общей формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, т.е. соединения примеров №№ 1, 6 и 13, также обладают лучшим значением соотношения эффлюкса, чем соответствующие сравнительные соединения. В действительности, все соединения примеров обладают крайне благоприятным значением соотношения эффлюкса, составляющим менее 1,5, тогда как сравнительные соединения №№ 169-171 обладают неблагоприятным высоким значением соотношения эффлюкса, равным более 2, которое указывает на то, что соединения подвержены активному эффлюксу.

Типичные соединения общей формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, т.е. соединения примеров №№ 1, 6 и 13, также обладают лучшей метаболической стабильностью, чем соответствующие сравнительные соединения. В действительности, все соединения примеров обладают крайне низким внутренним клиренсом по сравнению с внутренним клиренсом сравнительных соединений, у которых отсутствуют структурные элементы, предлагаемые в настоящем изобретении. Так, например, соединение примера № 6 обладает значением Cl_{int} , равным 28, которое в 17,8 раз и в 4,8 раз меньше, чем значения Cl_{int} сравнительного соединения № 171 сравнительного соединения № 174 соответственно.

Кроме того, соединение, обладающее стереохимической конфигурацией стереоцентра бензильного кольца, предлагаемой в настоящем изобретении, обладает более предсказуемыми фармакокинетическими характеристиками, безопасностью, токсичностью и переносимостью, поскольку все соединения

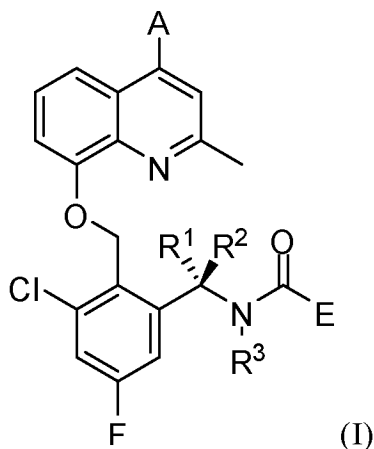
подвергаются метаболизму сходным образом, в отличие от соединений, обладающих разными стереохимическими конфигурациями, которые могут подвергаться метаболизму различным образом или при разных скоростях.

В целом результаты показывают, что соединения общей формулы (I),
5 предлагаемые в настоящем изобретении, превосходят соединения, у которых отсутствует комбинация структурных элементов, предлагаемых в настоящем изобретении (например, атом фтора, находящийся в мета-положении по отношению к атому хлора в фенильном фрагменте, в комбинации со стереохимической конфигурацией содержащего алкил заместителя стереоцентра
10 бензильного кольца, предлагаемые в настоящем изобретении), по активности и фармакокинетическим характеристикам, таким как всасывание и выведение. Кроме того, эти результаты показывают, что соединения общей формулы (I), предлагаемые в настоящем изобретении, являются подходящими для применения в качестве активных средств в пероральных лекарственных
15 средствах.

Особенности настоящего изобретения, раскрытые в описании и/или в формуле изобретения, по отдельности или в любой их комбинации могут являться материалом для реализации настоящего изобретения в различных его формах.

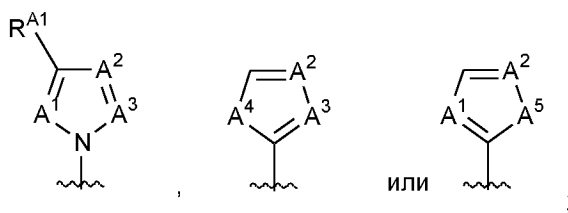
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I):



5 или его соль, где

A обозначает группу:



A¹ обозначает N или CH;

A² обозначает N или C-R^{A2};

10 A³ обозначает N или C-R^{A3};

A⁴ обозначает NH, O или S;

A⁵ обозначает N-R^{A5};

R^{A1} обозначает атом водорода или метильную группу;

R^{A2} и R^{A3} каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода,

15 атом галогена, OH, CN, NH₂; (C₁-C₃)алкил, который может быть замещен одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома галогена,

OH, =O и NH₂; (C₁-C₃)алкоксигруппу, которая может быть замещена одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома галогена, OH, =O и NH₂; (C₂-C₅)алкоксиалкил, который может быть замещен одной или более

20 одинаковыми или разными группами, выбранными из атома галогена, OH, =O и NH₂; C(O)NR^{B1}R^{B2} или NR^{B1}R^{B2};

R^{B1} , R^{B2} и R^{A5} каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу, которая может быть замещена одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома галогена, OH, =O и NH₂;

5 R^1 обозначает (C₁-C₃)алкильную или (C₂-C₅)алкоксиалкильную группу, где алкильная группа или алкоксиалкильная группа может быть замещена одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома дейтерия, атома галогена, OH, =O и NH₂;

R^2 обозначает атом водорода или атом дейтерия;

10 R^3 обозначает атом водорода, (C₁-C₃)алкильную или (C₁-C₃)галогеналкильную группу;

E обозначает $CR^{E1}R^{E2}R^{E3}$ или Hce;

15 Hce обозначает моно- или бициклический, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий от 3 до 10 атомов C и от 1 до 4 гетероатомов, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, O или S, где гетероцикл является незамещенным или может быть моно-, ди- или тризамещенным в каждом случае независимо атомом галогена, OH, G, $NR^{C1}R^{C2}$ и/или =O;

20 R^{C1} и R^{C2} каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода или (C₁-C₃)алкильную группу;

G обозначает (C₁-C₆)алкильную группу, в которой от 1 до 7 атомов H в каждом случае независимо могут быть заменены на атом галогена, OR^{G1} , CN, $NR^{G2}R^{G3}$ или (C₃-C₆)циклоалкил, и/или в которой одна группа CH₂ или две не являющиеся соседними группы CH₂ могут быть заменены на O, C(O), OC(O),
25 C(O)O, C(O)NH, NH, S, SO, SO₂ и/или группу CH=CH;

R^{G1} , R^{G2} и R^{G3} каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода, (C₁-C₄)алкильную, (C₁-C₄)галогеналкильную, (C₁-C₄)гидроксиалкильную, (C₁-C₄)гетероалкильную или (C₃-C₆)циклоалкильную группу;

30 R^{E1} и R^{E2} каждый независимо друг от друга обозначает атом водорода, атом галогена или G; или R^{E1} и R^{E2} , взятые вместе, образуют =O или Cус;

R^{E3} обозначает атом водорода, атом галогена, G, OG или OH; и

Сус обозначает моно- или бициклическую, насыщенную или частично ненасыщенную 3-10-членную циклоалкильную группу или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, каждый из которых независимо друг от друга выбран из N, O или S, где циклоалкильная или гетероциклоалкильная группа является незамещенной или может быть моно-, ди-, три- или тетразамещенной в каждом случае независимо атомом галогена, OH, G, $NR^{C1}R^{C2}$ и/или =O.

10 2. Соединение или соль по п. 1, где R^1 обозначает (C_1 - C_2)алкильную или (C_2 - C_4)алкоксиалкильную группу, где алкильная группа или алкоксиалкильная группа может быть замещена одной или более одинаковыми или разными группами, выбранными из атома дейтерия, атома галогена и OH.

15 3. Соединение или соль по п. 1 или п. 2, где R^3 обозначает атом водорода или метильную группу.

4. Соединение или соль по любому из п.п. 1-3, где E обозначает $CR^{E1}R^{E2}R^{E3}$; R^{E1} обозначает атом водорода, атом фтора, метил или этил; и
20 каждый из R^{E2} и R^{E3} является таким, как определено в п. 1.

5. Соединение или соль по любому из п.п. 1-4, где R^{E2} обозначает атом водорода, атом фтора, (C_1 - C_6)алкильную группу, предпочтительно (C_1 - C_3)алкильную группу, в которой от 1 до 4 атомов H в каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH, =O или $NR^{C1}R^{C2}$; (C_1 - C_6)алкоксигруппу, предпочтительно (C_1 - C_3)алкоксигруппу, в которой от 1 до 4 атомов H в каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ или циклопропил; или (C_2 - C_5)алкоксиалкильную группу, в которой от 1 до 5 атомов H в каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ или циклопропил; и каждый из R^{C1} и R^{C2} является
30 таким, как определено в п. 1.

6. Соединение или соль по любому из п.п. 1-5, где R^{E3} обозначает атом водорода, атом фтора, OH, (C_1-C_6) алкильную группу, предпочтительно (C_1-C_3) алкильную группу, в которой от 1 до 5 атомов H в каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH, =O или $NR^{C1}R^{C2}$; (C_1-C_6) алкоксигруппу, в которой от 1 до 5 атомов H в каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ или циклопропил; (C_2-C_5) алкоксиалкильную группу, в которой от 1 до 5 атомов H в каждом случае независимо могут быть заменены на атом фтора, OH, =O, $NR^{C1}R^{C2}$ или циклопропил; и каждый из R^{C1} и R^{C2} является таким, как определено в п. 1.

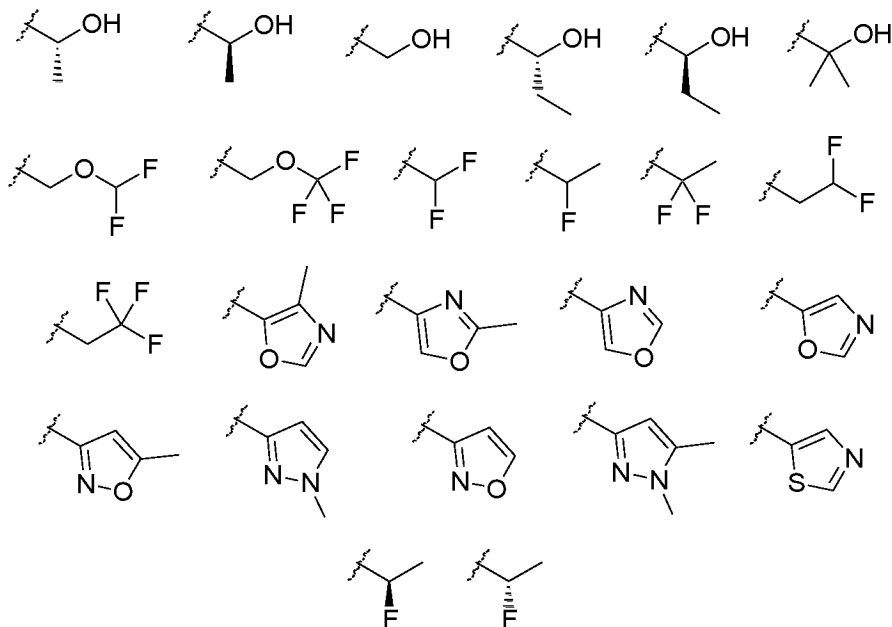
7. Соединение или соль по любому из п.п. 1-3, где E обозначает $CR^{E1}R^{E2}R^{E3}$; и R^{E1} и R^{E2} связаны вместе с образованием =O или Cус, где Cус выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидро-2H-пиранила, 1,3-диоксоланила, морфолинила, азетидинила пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, (имидазолидин-2-он)ила и (оксазолидин-2-он)ила, и является незамещенным или может быть моно-, ди- или тризамещенным в каждом случае независимо атомом галогена, OH, G, $NR^{C1}R^{C2}$ и/или =O; и каждый из R^{C1} , R^{C2} и R^{E3} является таким, как определено в п. 1.

8. Соединение или соль по п. 7, где R^{E3} обозначает атом водорода, атом фтора, OH или (C_1-C_3) алкильную группу.

9. Соединение или соль по любому из п.п. 1-3, где E обозначает Hсе и Hсе обозначает моноциклический, частично ненасыщенный или ароматический гетероцикл, содержащий от 3 до 5 атомов C и от 1 до 3 атомов N; от 3 до 5 атомов C, 1-2 атома N и 1 атом O; или от 3 до 5 атомов C, 1-2 атома N и 1 атом S; где гетероцикл является незамещенным или может быть моно-, ди- или тризамещенным в каждом случае независимо атомом галогена, OH, $(C_1-$

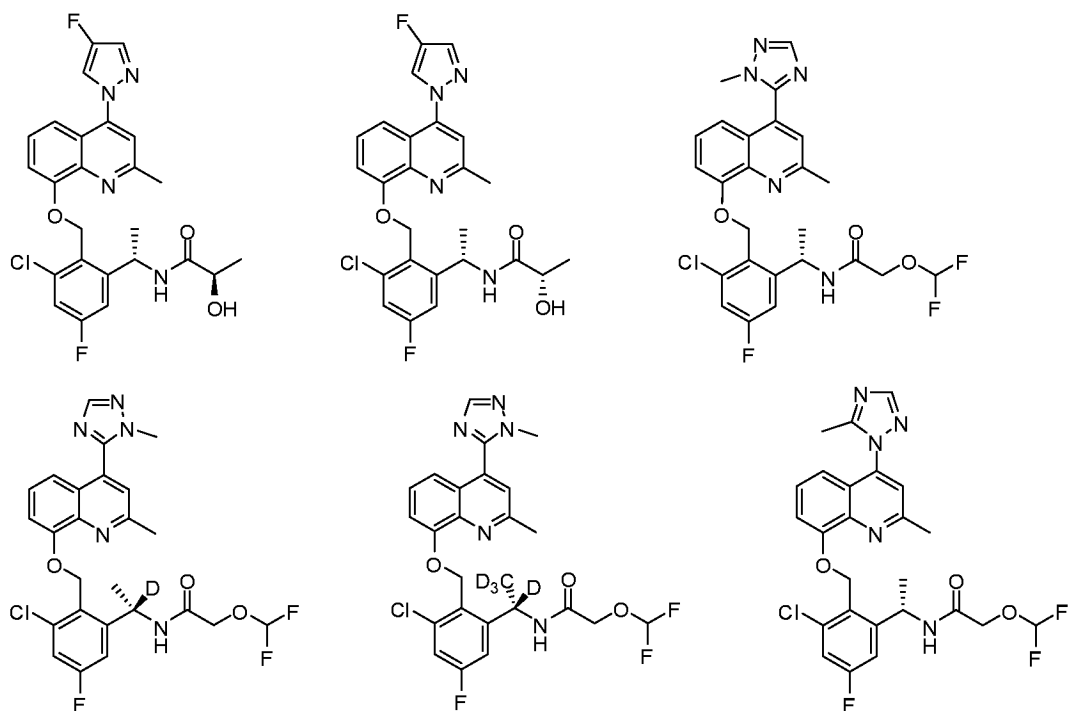
C₃)алкилом, (C₁-C₃)галогеналкилом, (C₁-C₃)алкоксигруппой, (C₁-C₃)галогеналкоксигруппой и/или =O.

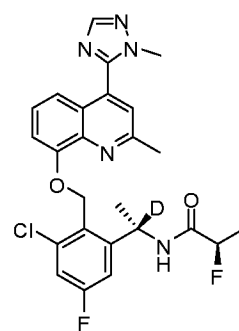
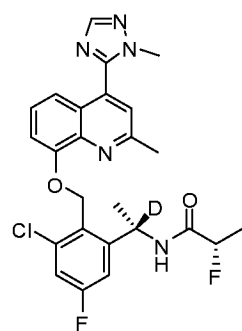
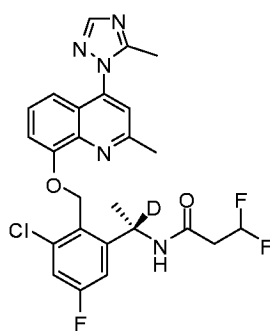
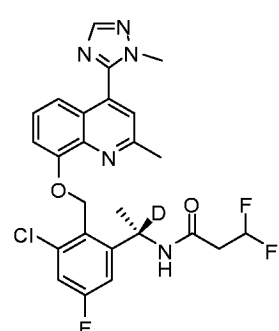
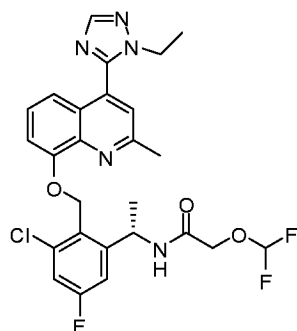
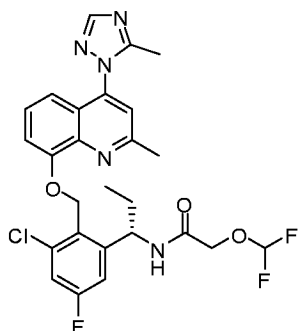
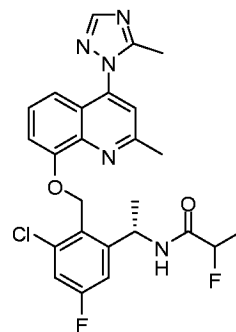
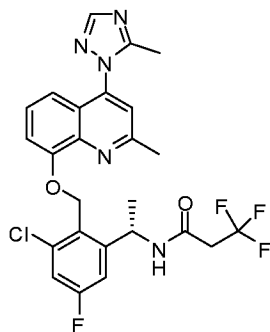
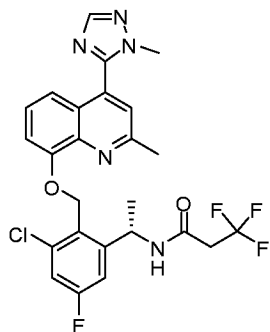
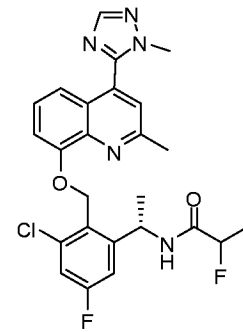
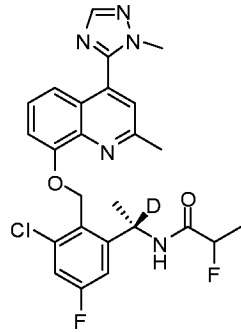
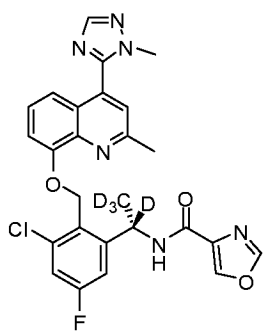
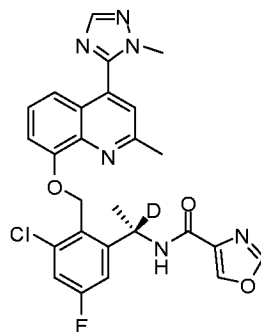
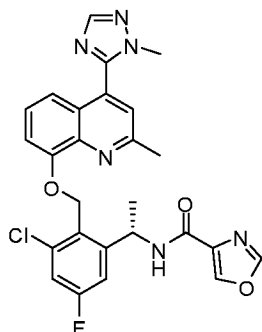
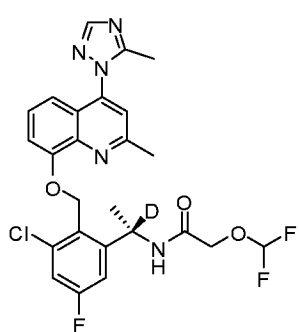
10. Соединение или соль по любому из п.п. 1-6 и 9, где E обозначает группу:

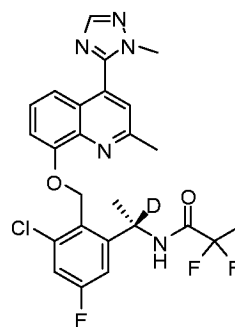
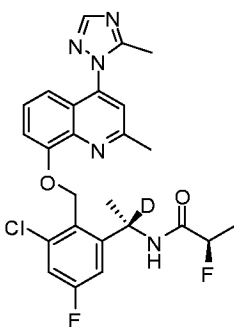
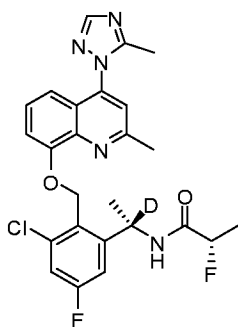


10

11. Соединение или соль по любому из п.п. 1-10, где соединение выбрано из группы:







12. Фармацевтическая композиция, которая содержит одно или более соединений по любому из п.п. 1-11 и необязательно по меньшей мере один носитель, инертный наполнитель и/или вспомогательное вещество.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где фармацевтическая композиция приготовлена в виде аэрозоля, крема, геля, пилюли, капсулы, сиропа, раствора, чрескожного пластыря или в виде устройства для доставки фармацевтического средства.

14. Комбинированный продукт, содержащий по меньшей мере одно соединение по любому из п.п. 1-11 и по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент.

15. Соединение по любому из п.п. 1-11, фармацевтическая композиция по п. 12 или комбинированный продукт по п. 14 для применения в качестве лекарственного средства.