

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037488**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.02

(21) Номер заявки
201892513

(22) Дата подачи заявки
2017.05.04

(51) Int. Cl. *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗАЗЕПИНА, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201610296748.X; 201610589219.9;
201610965360.4; 201710020298.6;
201710054038.0

(56) CN-A-102781933
CN-A-103562186
CN-A-102753542

(32) 2016.05.06; 2016.07.25; 2016.11.04;
2017.01.12; 2017.01.24

(33) CN

(43) 2019.06.28

(86) PCT/CN2017/083031

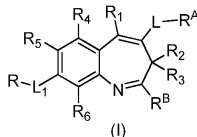
(87) WO 2017/190669 2017.11.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ШАНХАЙ ДЕ НОВО ФАРМАТЕК
КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**Гао Дасинь, Ван Юйсюнь, Чэнь
Шоуцзюнь, Ян Хэпин (CN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Описаны производное бензазепина, способ получения, фармацевтическая композиция и его применение. Соединение, показанное формулой (I) настоящего изобретения, и его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль имеют следующую структуру:



Производное бензазепина согласно изобретению обладает хорошим регулирующим эффектом на семейство TLR и связанный с ним путь передачи сигнала и, в частности, обладает хорошим регулирующим эффектом на TLR8, может эффективно лечить, облегчать и/или предотвращать различные заболевания, опосредованные семейством TLR, и путем передачи сигнала, связанным с TLR, и, в частности, может эффективно лечить, облегчать и/или предотвращать различные заболевания, опосредованные TLR8, такие как раковые заболевания, аутоиммунные заболевания, инфекции, воспаления, отторжение трансплантата, заболевания "трансплантат против хозяина" и т.д.

B1**037488****037488****B1**

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет на основании заявки на патент Китая № CN201610296748.X, поданной 6 мая 2016 г., заявки на патент Китая № CN201610589219.9, поданной 25 июля 2016 г., заявки на патент Китая № CN201610965360.4, поданной 4 ноября 2016 г., заявки на патент Китая № CN201710020298.6, поданной 12 января 2017 г., и заявки на патент Китая № CN201710054038.0, поданной 24 января 2017 г., содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки во всей полноте.

Область техники

Настоящее изобретение относится к производному бензазепина, способу получения, фармацевтической композиции и его применению.

Уровень техники

Toll-подобные рецепторы (TLR) являются важными белками, которые распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, воспринимают и инициируют врожденные иммунные ответы и способствуют развитию адаптивных иммунных ответов. TLR в основном экспрессируются в иммунных клетках, таких как миелоидные дендритные клетки (mDC), плазмацитоидные дендритные клетки (pDC), моноциты, В-клетки и легкие. Полагают, что у человека более 10 видов TLR имеют важные функции. TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6 находятся в клеточной мембране и их основная функция заключается в распознавании внеклеточных макромолекулярных лигандов бактерий и грибов. Напротив, TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9 находятся в эндосомальной мембране клеток, и их основная функция заключается в распознавании экзогенных нуклеиновых кислот патогенных клеток. Хотя большинство TLR работают через специфические сигнальные пути (в основном через MyD88-зависимый путь), различные TLR могут координировать различные молекулы нисходящих сигнальных путей. Добавление специфических TLR приводит к активации различных клеточных популяций и выработки различных цитокинов и других медиаторов воспаления, что приводит к различным иммунным реакциям. Например, когда TLR8 связан с лигандом, он образует димер и конформационные изменения приводят к вовлечению адаптерного белка MyD88, который рекрутирует киназу, связанную с рецептором интерлейкина-1, что приводит к активации нисходящих сигнальных путей, включая митоген-ассоциированные протеинкиназы и фактор транскрипции NF- κ B.

TLR, в основном TLR7, TLR8 и TLR9, расположенные в эндосомах, рассматривались в качестве новых привлекательных мишеней для противораковой иммунотерапии (Kanzler, et al., 2007; Kreig 2008; Smits, et al., 2008; Hennessy, et al., 2010; Kaczanowska, et al., 2013; Beesu, et al., 2016). Например, TLR7 активирует pDC в ответ на вирусные инфекции, индуцирует высокие уровни интерферона альфа и индуцирует адаптивные Т-клеточные ответы основных клеток на эндогенные вирусные антигены (Liu, et al., 2009). По сравнению с TLR7 и TLR9 TLR8 более широко экспрессируется в иммунных клетках разных подтипов. Регуляторные Т-клетки (Treg) обладают высокой ингибирующей активностью в отношении иммунного ответа и являются основными препятствиями для эффективной иммунотерапии рака. Было показано, что сигнальный путь TLR8 необходим и достаточен для изменения подавляющей функции клеток Treg и сильного подавления опухоли. Селективные агонисты TLR8 эффективно активируют различные иммунные клетки, включая mDCs и моноциты (Gorden, et al., 2005), и способствуют адаптивным иммунным ответам на раковые клетки (Krug, et al., 2003; Schnurr, et al., 2005). Активированные mDCs фагоцитируют апоптотические и мертвые опухолевые клетки, а затем более эффективно презентуют ассоциированные с опухолью антигены CD8⁺ CTLs, по сравнению с pDC (Berard, et al., 2000; Dalgaard, et al., 2005). Кроме того, активация mDCs приводит к высвобождению TNF α и интерлейкина 12 (IL-12), который стимулирует активацию Т-клеток и NK-клеток. Активация NK-клеток является основным механизмом антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). Таким образом, усиленное уничтожение опухолевых клеток ADCC может представлять собой важную терапевтическую возможность для селективных ингибиторов TLR8 (Lu, et al., 2011). Некоторые способы лечения моноклональными антителами, такими как ритуксимаб и трастузумаб, широко используются у больных раком, которых можно лечить с помощью ADCC (Ferris, et al., 2010). Фактически, добавление агонистов TLR8 к терапии mAb может усилить ADCC и повысить эффективность терапии mAb (Ferris, et al., 2015). Кроме того, недавние исследования показали, что агонисты TLR8 обладают прямым противоопухолевым эффектом, независимо от их иммуномодулирующей функции (Ignatz-Hoover, et al., 2015). Следовательно, агонисты TLR8 могут не только выступать в качестве единственного лекарственного средства для терапии, но также усиливать иммунный ответ хозяина для повышения эффективности различных химиотерапевтических и нацеленных противоопухолевых лекарственных средств.

Среди членов семейства TLR, которые распознают нуклеиновую кислоту патогенных микроорганизмов, TLR7 и TLR8 обладают высокой гомологией и могут распознавать некоторые синтетические небольшие молекулы с противовирусной активностью, такие как имидазохинолины (лиганды TLR7 и TLR8). Имидазохинолины были изучены на модели генитального герпеса HSV-инфицированных морских свинок, и было обнаружено, что они оказывают небольшое влияние на репликацию вируса *in vitro*, но оказывают сильное влияние *in vivo*, что указывает на то, что эти соединения могут стимулировать провоспалительные цитокины и регулировать цитокины в иммунных клетках, что приводит к противо-

вирусному ответу (Int Immunopharmacol 2002; 2: 443-451). Что еще более важно, TLR7 и TLR8 могут распознавать вирусную оцРНК. Исследования показали, что оц-RNA вирусы являются природными лигандами TLR7 и TLR8, такие как, например, вирус иммунодефицита человека I типа (ВИЧ), вирус гриппа, вирус Сендай, вирус денге, вирус ньюкаслской болезни (NDV), вирус везикулярного стоматита (VSV) и вирус гепатита C (HCV) и т.д. TLR8 распознает противовирусные соединения, оцРНК вирусы, синтетические олигонуклеотиды и т.д., индуцирует Th1, ингибирует секрецию цитокинов Th2 и пролиферацию Tregs через MyD88-зависимый сигнальный путь, опосредует противовирусный иммунитет и оказывает противои инфекционное и противоаллергическое действие.

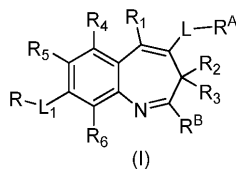
Рентгеновская кристаллическая структура белка TLR8 и связанных с ним членов семейства TLR была хорошо изучена, что будет дополнительно способствовать разработке и оптимизации лекарственных средств на основе структуры.

Таким образом, в настоящее время TLR8 является привлекательной терапевтической мишенью. Хотя было проведено множество исследований TLR, все еще существуют огромные возможности для дальнейшего расширения их применений и преимуществ. Описанные в настоящем документе соединения и применения будут способствовать разработке агонистов TLR8 для удовлетворения клинических потребностей.

Сущность настоящего изобретения

Техническая задача, решаемая в настоящем изобретении, состоит в обеспечении нового производного бензазепина, способа его получения, фармацевтической композиции и его применения. Производное бензазепина согласно настоящему изобретению имеет хороший регуляторный эффект на TLR и может эффективно лечить, облегчать и/или предотвращать различные связанные заболевания, вызванные иммуносупрессией, такие как раковые заболевания, аутоиммунные заболевания, инфекция, воспаление, отторжение трансплантата, болезнь "трансплантат против хозяина" и т.д.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль:



где L представляет собой -C(O)-;

L₁ представляет собой связь;

R представляет собой 9-15-членное бициклическое или трициклическое конденсированное кольцо, одно кольцо из которых является ароматическим кольцом, другие 1-2 кольца являются неароматическими кольцами, и 9-15-членное бициклическое или трициклическое конденсированное кольцо содержит 1-3 атома N, и неароматическое кольцо дополнительно содержит от 1 до 2 N^{O} и/или N^{S} , и 9-15-членное бициклическое или трициклическое конденсированное кольцо является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более чем одним заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, Cy¹, -L₂-Cy¹, -CN, -NO₂, -SR_d, -OR_d, -OC(O)R_d, -OC(O)OR_d, -OC(O)NR_dR_e, -C(O)OR_d, -C(O)R_d, -C(O)NR_dR_e, -C(O)NR_dS(O)₂R_e, -C(O)N(R_d)OR_e, -C(=NH)R_e, -C(=NH)NR_dR_e, -NR_dR_e, -NR_dC(O)R_e, -N(R_d)C(O)OR_e, -N(R_d)C(O)NR_dR_e, -NR_dS(O)₂R_e, -NR_dC(=NH)R_e, -NR_dC(=NH)NR_dR_e, -S(O)₁₋₂R_e, -S(O)₂NR_dR_e и -NR_dS(O)₂NR_dR_e; указанные C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или C₂₋₆ алкинил являются незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более чем одним заместителями, выбранными из группы, состоящей из -CN, -NO₂, -SR_d, -OR_d, -OC(O)R_d, -OC(O)OR_d, -OC(O)NR_dR_e, -C(O)OR_d, -C(O)R_d, -C(O)NR_dR_e, -C(O)NR_dS(O)₂R_e, -NR_dR_e, -NR_dC(O)R_e, -N(R_d)C(O)OR_e, -N(R_d)C(O)NR_dR_e, -NR_dC(=NH)R_e, -NR_dC(=NH)NR_dR_e, -NR_dS(O)₂R_e, -NR_dS(O)₂NR_dR_e, -N(R_d)C(O)N(R_d)S(O)₂R_e, -S(O)₁₋₂R_e, -S(O)₂NR_dR_e, -S(O)(=NCN)R_e, -S(O)(=NR_d)R_e, -S(O)(=NSO₂R_d)R_e, -S(O)₂N(R_d)C(O)R_e, -S(O)₂N(R_d)C(O)NR_dR_e, -P(O)(OR_d)₂, -OP(O)(OR_d)₂ или -B(OR_d)₂;

L₂ представляет собой связь или -(CR_{a1}R_{b1})_m-;

каждый из Cy¹ независимо представляет собой C₃₋₁₀циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или 5-10-членный гетероарил;

Cy¹ является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более чем одним заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃галогеналкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₃аминоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -CN, -NO₂, -SR_{d2}, -OR_{d2}, -OC(O)R_{d2}, -OC(O)OR_{d2}, -OC(O)NR_{d2}R_{e2}, -C(O)OR_{d2}, -C(O)R_{d2}, -C(O)NR_{d2}R_{e2}, -NR_{d2}R_{e2}, -NR_{d2}C(O)R_{e2}, -N(R_{d2})C(O)OR_{e2}, -N(R_{d2})C(O)NR_{d2}R_{e2}, -NR_{d2}S(O)₂R_{e2}, -NR_{d2}C(=NH)R_{e2}, -NR_{d2}C(=NH)NR_{d2}R_{e2}, -S(O)₁₋₂R_{e2}, -S(O)₂NR_{d2}R_{e2} и -NR_{d2}S(O)₂NR_{d2}R_{e2};

R₁, R₂ и R₃ независимо выбраны из водорода;

R₄, R₅ и R₆ независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, амино, циано, нитро, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси, или C₁₋₆алкокси;

R^A представляет собой $-NR_{d1}R_{e1}$;

R^B представляет собой $-NH_2$;

каждый из R_{a1} и R_{b1} независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена или C_{1-6} алкила или

R_{a1} и R_{b1} вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют C_{3-8} циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил;

каждый из R_d , R_e , R_{d1} и R_{e1} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкила, 3-8-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила, фенил- C_{1-6} алкила или 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкила;

R_d , R_e , R_{d1} или R_{e1} являются незамещенными или замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксид, амино, карбоксид, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; или

R_d и R_e или R_{d1} и R_{e1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный гетероциклоалкил; указанный гетероциклоалкил может дополнительно содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; указанный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амино, гидроксид, карбоксид, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-3} алкила, амино C_{1-3} алкила, $-OR_{d2}$, $-OC(O)R_{d2}$, $-OC(O)OR_{d2}$, $-OC(O)NR_{d2}R_{e2}$, $-C(O)OR_{d2}$, $-C(O)R_{d2}$, $-C(O)NR_{d2}R_{e2}$, $-NR_{d2}R_{e2}$, $-NR_{d2}C(O)R_{e2}$, $-N(R_{d2})C(O)OR_{e2}$, $-N(R_{d2})C(O)NR_{d2}R_{e2}$, $-NR_{d2}S(O)_2R_{e2}$, $-NR_{d2}C(=NH)R_{e2}$, $-NR_{d2}C(=NH)NR_{d2}R_{e2}$, $-NR_{d2}S(O)_2NR_{d2}R_{e2}$, $-S(O)_{1-2}R_{d2}$ и $-S(O)_2NR_{d2}R_{e2}$;

каждый из R_{d2} и R_{e2} независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила или

R_{d2} и R_{e2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный гетероциклоалкил;

каждый из m представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

указанный гетероциклоалкил представляет собой неароматическое кольцо, в котором 1, 2, 3 или 4 атома углерода заменены на гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

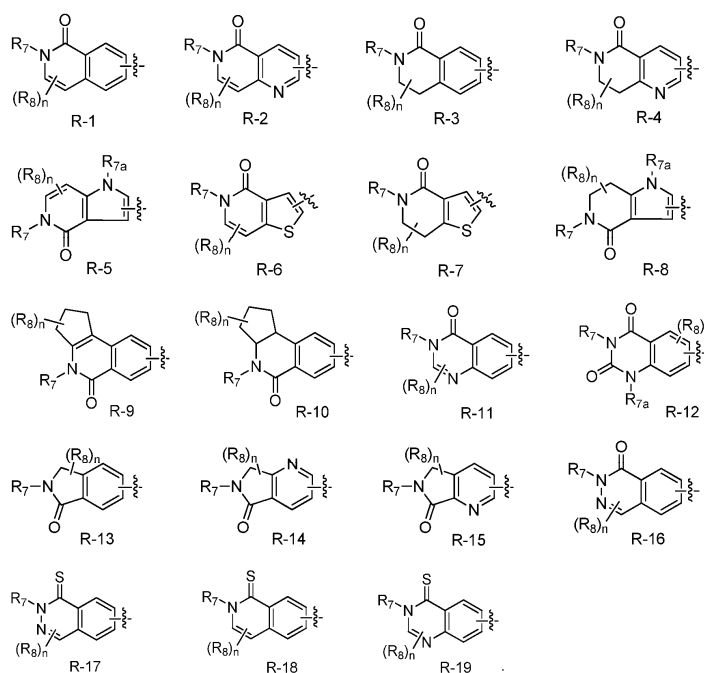
указанный гетероарил представляет собой ароматическое кольцо, в котором по меньшей мере один атом углерода заменен на гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы;

указанное стабильное изотопное производное представляет собой замещенное изотопом производное, в котором любой атом водорода соединения формулы (I) заменен на 1-5 атомов дейтерия.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения каждый из R_1 , R_2 и R_3 представляет собой H; каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из H, D, F, Cl, Br, $-CN$, $-NH_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$ или $-CF_3$;

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения каждый из R_{d1} и R_{e1} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклоалкила; R_{d1} или R_{e1} является незамещенным или замещенным в любом положении одним гидроксидом или R_{d1} и R_{e1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют C_{3-8} гетероциклоалкил; указанный гетероциклоалкил может дополнительно содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; указанный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным в любом положении одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила и C_{1-3} аминоалкила.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения R более предпочтительно выбран из группы, состоящей из R-1 - R-19:



каждый из R₇ и R_{7a} независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, Cy¹, -L₂-Cy¹, -SR_d, -OR_d, -C(O)OR_d, -C(O)R_d, -C(O)NR_dR_e, -C(O)NR_dS(O)₂R_e, -C(=NH)R_e, -C(=NH)NR_dR_e, -S(O)₂R_e и -S(O)₂NR_dR_e; где указанные C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или C₂₋₆алкинил являются незамещенными или замещенными в любом положении одним или более чем одним заместителями, выбранными из группы, состоящей из -CN, -NO₂, -SR_d, -OR_d, -OC(O)R_d, -OC(O)OR_d, -OC(O)NR_dR_e, -C(O)OR_d, -C(O)R_d, -C(O)NR_dR_e, -C(O)NR_dS(O)₂R_e, -NR_dR_e, -NR_dC(O)R_e, -N(R_d)C(O)OR_e, -N(R_d)C(O)NR_dR_e, -NR_dC(=NH)R_e, -NR_dC(=NH)NR_dR_e, -NR_dS(O)₂R_e, -NR_dS(O)₂NR_dR_e, N(R_d)C(O)N(R_d)S(O)₂R_e, -S(O)₁₋₂R_e, -S(O)₂NR_dR_e, -S(O)(=NCN)R_e, -S(O)(=NR_d)R_e, -S(O)(=NSO₂R_d)R_e, -S(O)₂N(R_d)C(O)R_e, -S(O)₂N(R_d)C(O)NR_dR_e, -P(O)(OR_d)₂, -OP(O)(OR_d)₂ или -B(OR_d)₂;

каждый из R₈ независимо представляет собой водород, галоген, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₁₋₆галогеналкокси, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, Cy¹, -L₂-Cy¹, -CN, -NO₂, -SR_d, -OR_d, -OC(O)R_d, -OC(O)OR_d, -OC(O)NR_dR_e, -C(O)OR_d, -C(O)R_d, -C(O)NR_dR_e, -C(O)NR_dS(O)₂R_e, -C(=NH)R_e, -C(=NH)NR_dR_e, -NR_dR_e, -NR_dC(O)R_e, -N(R_d)C(O)OR_e, -N(R_d)C(O)NR_dR_e, -NR_dS(O)₂R_e, -NR_dC(=NH)R_e, NR_dC(=NH)NR_dR_e, -S(O)₁₋₂R_e, -S(O)₂NR_dR_e и -NR_dS(O)₂NR_dR_e; где указанные C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или C₂₋₆алкинил являются незамещенными или замещенными в любом положении одним или более чем одним заместителями, выбранными из группы, состоящей из -CN, -NO₂, -SR_d, -OR_d, -OC(O)R_d, -OC(O)OR_d, -OC(O)NR_dR_e, -C(O)OR_d, -C(O)R_d, -C(O)NR_dR_e, -C(O)NR_dS(O)₂R_e, -NR_dR_e, -NR_dC(O)R_e, -N(R_d)C(O)OR_e, -N(R_d)C(O)NR_dR_e, -NR_dC(=NH)R_e, -NR_dC(=NH)NR_dR_e, -NR_dS(O)₂R_e, -NR_dS(O)₂NR_dR_e, -N(R_d)C(O)N(R_d)S(O)₂R_e, -S(O)₁₋₂R_e, -S(O)₂NR_dR_e, -S(O)₂N(R_d)C(O)R_e или -S(O)₂N(R_d)C(O)NR_dR_e;

каждый из n независимо представляет собой 1, 2 или 3;

L₂, Cy¹, R_d и R_e такие, как определено выше.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения

R предпочтительно выбран из группы, состоящей из R-1 - R-19;

каждый из R₇ независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, C₁₋₆галогеналкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆алкинил, Cy¹, -L₂-Cy¹, -SR_d, -OR_d, -C(O)OR_d, -C(O)R_d, -C(O)NR_dR_e, -C(=NH)R_e, -C(=NH)NR_dR_e, -S(O)₂R_e или -S(O)₂NR_dR_e;

где указанные C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или C₂₋₆алкинил являются незамещенными или замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из -CN, -NO₂, -CN, -SR_d, -OR_d, -OC(O)R_d, -OC(O)OR_d, -OC(O)NR_dR_e, -C(O)OR_d, -C(O)R_d, -C(O)NR_dR_e, -NR_dR_e, -NR_dC(O)R_e, -N(R_d)C(O)OR_e, -N(R_d)C(O)NR_dR_e, -NR_dS(O)₂R_e, -NR_dC(=NH)R_e, -NR_dC(=NH)NR_dR_e, -S(O)₁₋₂R_e, -S(O)₂NR_dR_e, -S(O)(=NCN)R_e, -S(O)(=NR_d)R_e, -S(O)(=NSO₂R_d)R_e, -NR_dS(O)₂NR_dR_e или -P(O)(OR_d)₂, -OP(O)(OR_d)₂ или -B(OR_d)₂; и/или

каждый из R_{7a} независимо представляет собой водород или C₁₋₆алкил; и/или

каждый из R₈ независимо представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, трет-бутил, изопропил, изобутил, н-бутил, -CN, -NO₂, -NH₂, -CF₃, -OCF₃, -CH₃, -OCH₃, F, Cl или Br; и/или

L₂ представляет собой связь, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂- или -CH₂CH(CH₃)CH₂-;

и/или каждый из Cy¹ независимо представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил или 5-10-членный гетероарил;

указанный Cy¹ является незамещенным или замещенным в любом положении 1-3 заместителями,

выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃галогеналкокси, C₁₋₃гидроксиалкила, C₁₋₃ аминоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -CN, -NO₂, -SR_{d2}, -OR_{d2}, -OC(O)R_{d2}, -OC(O)OR_{d2}, -OC(O)NR_{d2}R_{e2}, -C(O)OR_{d2}, -C(O)R_{d2}, -C(O)NR_{d2}R_{e2}, -NR_{d2}R_{e2}, -NR_{d2}C(O)R_{e2}, -N(R_{d2})C(O)OR_{e2}, -N(R_{d2})C(O)NR_{d2}R_{e2}, -NR_{d2}S(O)₂R_{e2}, -NR_{d2}C(=NH)R_{e2}, -NR_{d2}C(=NH)NR_{d2}R_{e2}, -S(O)₁₋₂R_{e2}, -S(O)₂NR_{d2}R_{e2} и -NR_{d2}S(O)₂NR_{d2}R_{e2}; и/или

каждый из R_d или R_e независимо выбран из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₃₋₈циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₈циклоалкил-C₁₋₆алкила, 3-8-членного гетероциклоалкил-C₁₋₆алкила, фенил-C₁₋₆ алкила или 5-6-членного гетероарил-C₁₋₆алкила;

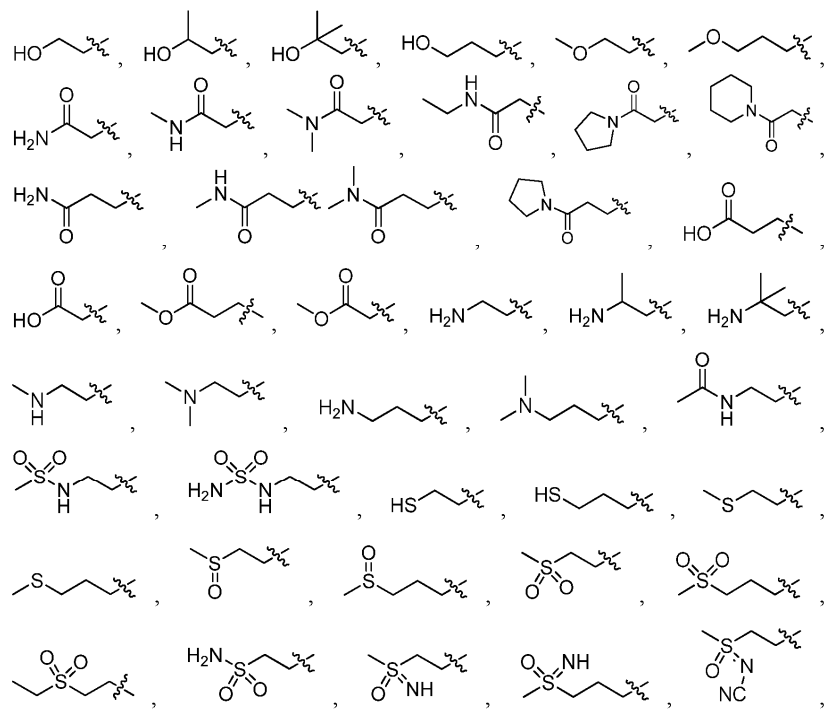
R_d или R_e является незамещенным или замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, amino, карбоксила, C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₁₋₃галогеналкокси, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкиламино, C₂₋₆алкенила и C₂₋₆алкинила; и/или каждый из R_{d2} и R_{e2} независимо выбран из водорода или C₁₋₆алкила; или

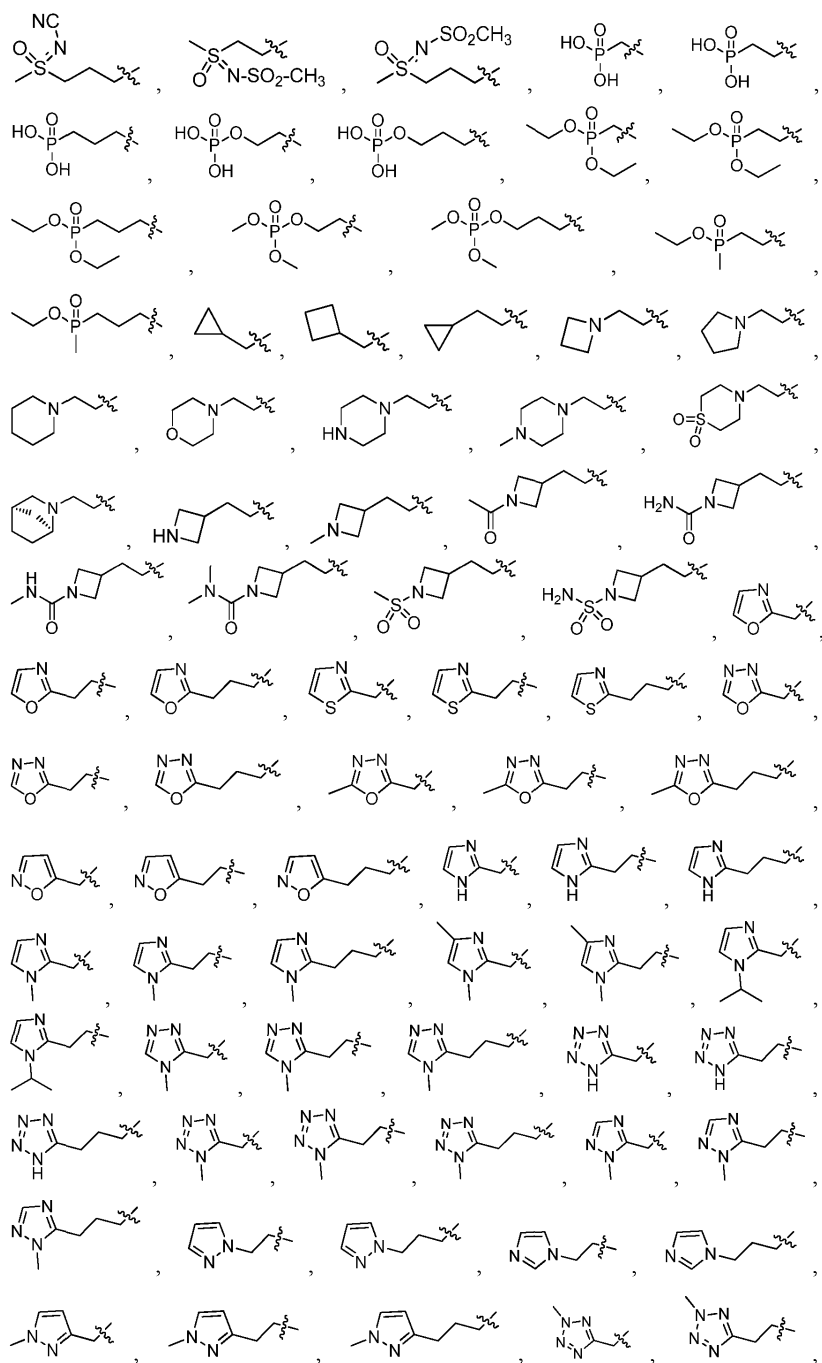
R_d и R_e вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный гетероциклоалкил;

указанный гетероциклоалкил может дополнительно содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

R_{d2} и R_{e2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный гетероциклоалкид.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения каждый из R₇ независимо представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, трет-бутил, изопропил, изобутил, н-бутил, неопентил, трет-амил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, пиридил, пиримидинил, бензил,

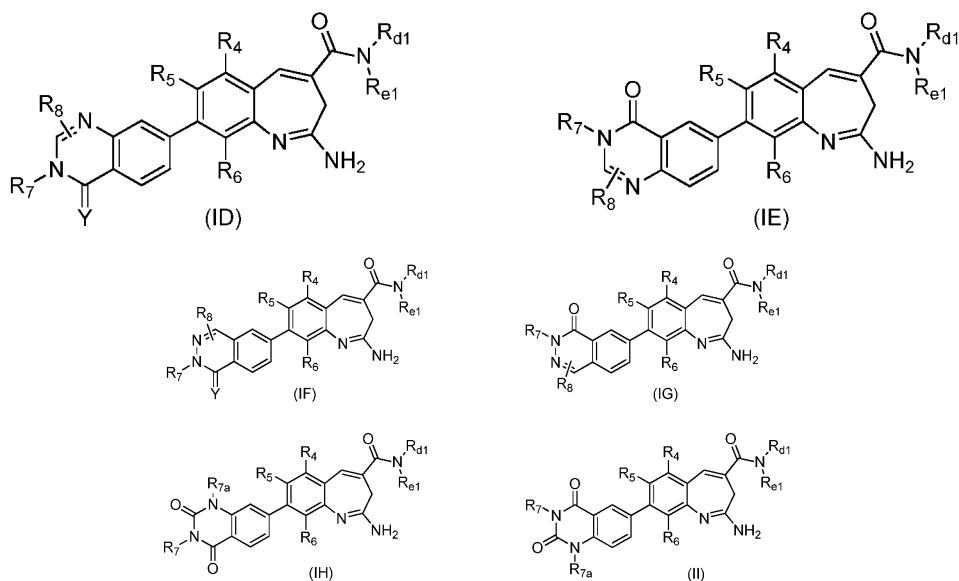




(IB)

(IC)

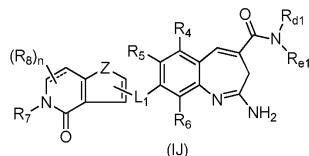
- 7 -



где R_{d1}, R_{e1}, R₄, R₅, R₆, R₇, R_{7a}, R₈ и Y такие, как определено выше.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения в соединении формулы (ID) или (IF), стабильном изотопном производном или фармацевтически приемлемой соли Y предпочтительно представляет собой O.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль предпочтительно представляет собой соединение формулы (IJ), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемую соль:



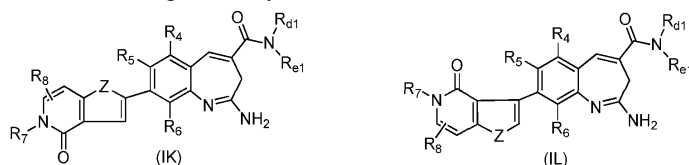
где представляет собой одинарную связь или двойную связь;

Z представляет собой N(R_{7a}) или S;

n представляет собой 1 или 2;

L₁, R_{d1}, R_{e1}, R₄, R₅, R₆, R₇, R_{7a} и R₈ такие, как определено выше.

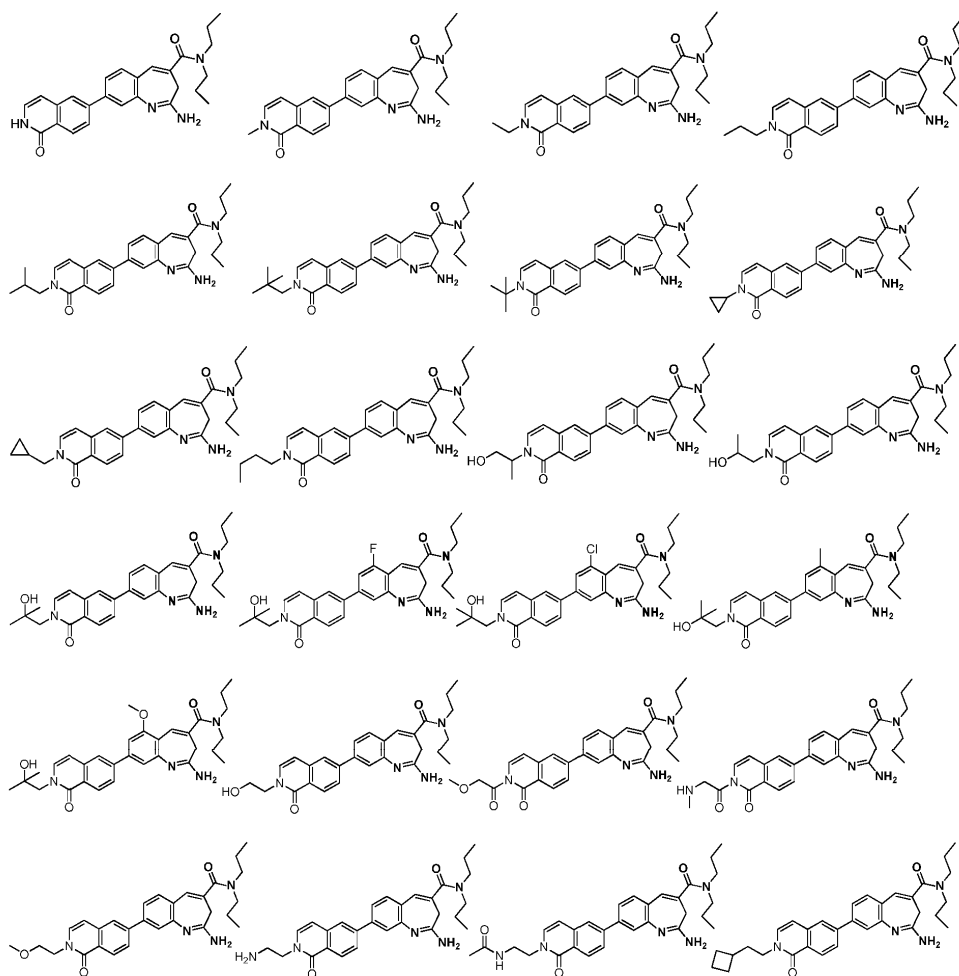
Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль предпочтительно представляет собой соединение формулы (IK) или (IL), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемую соль:

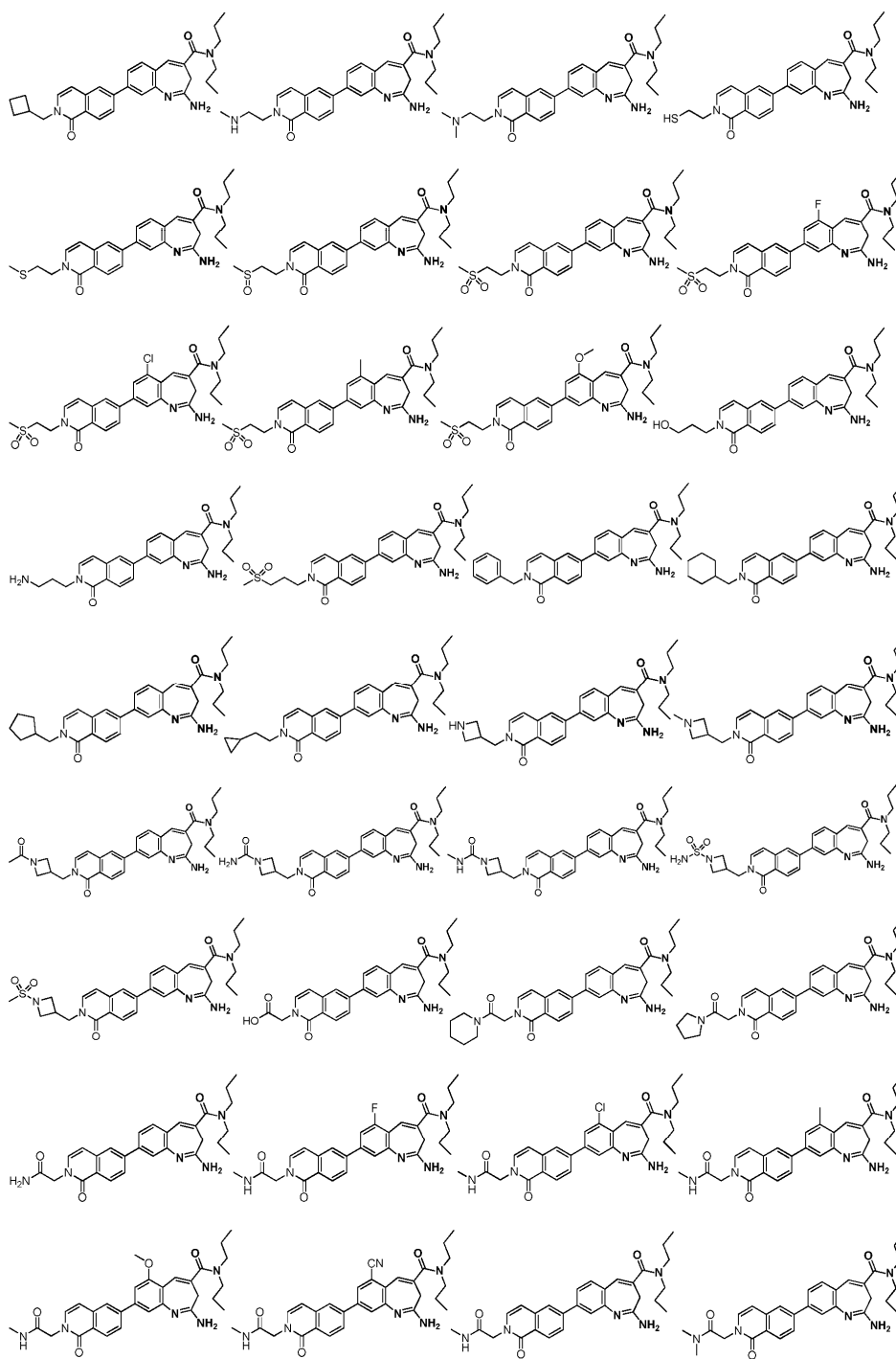


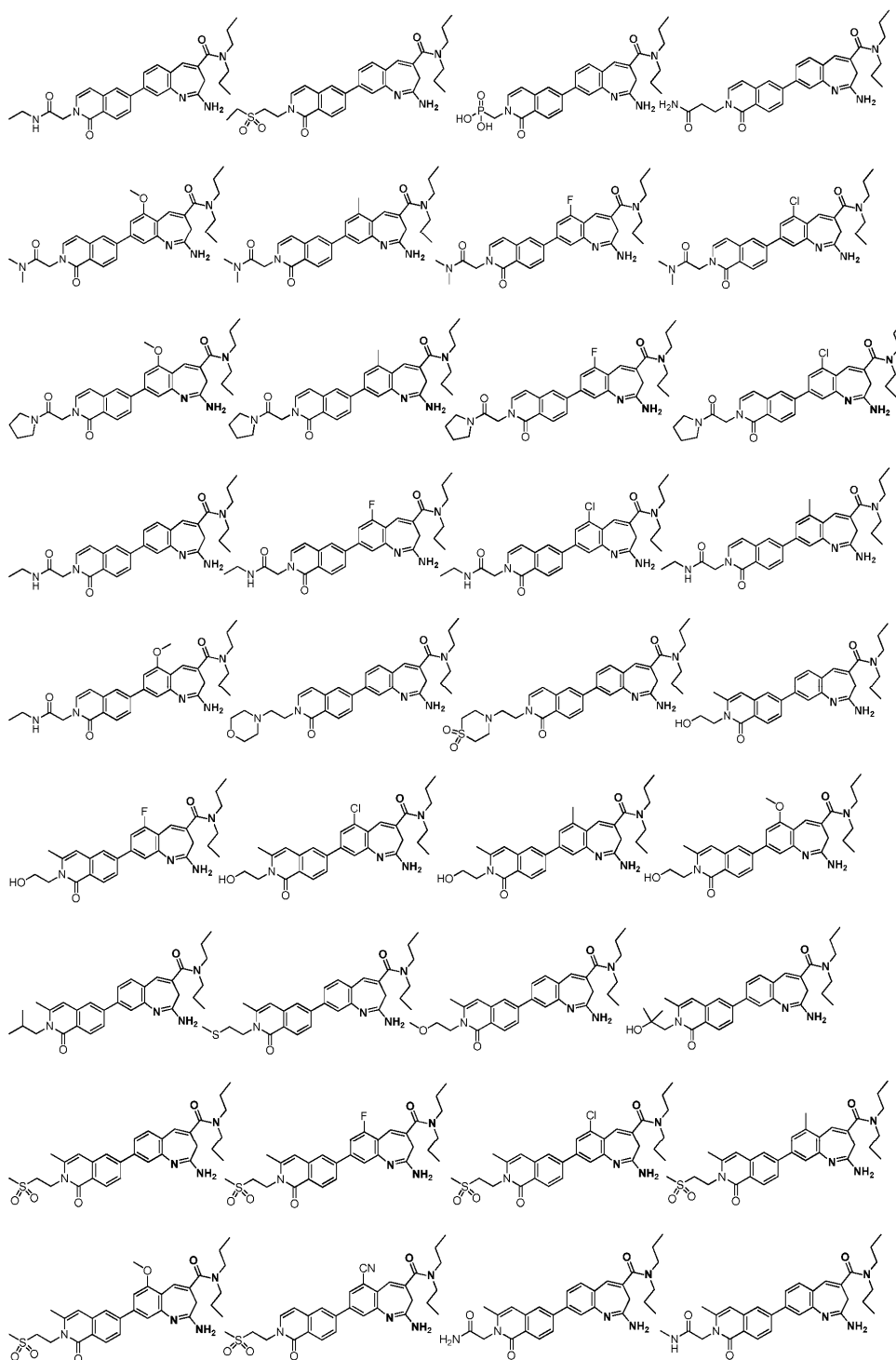
где Z представляет собой NH, N(CH₃) или S;

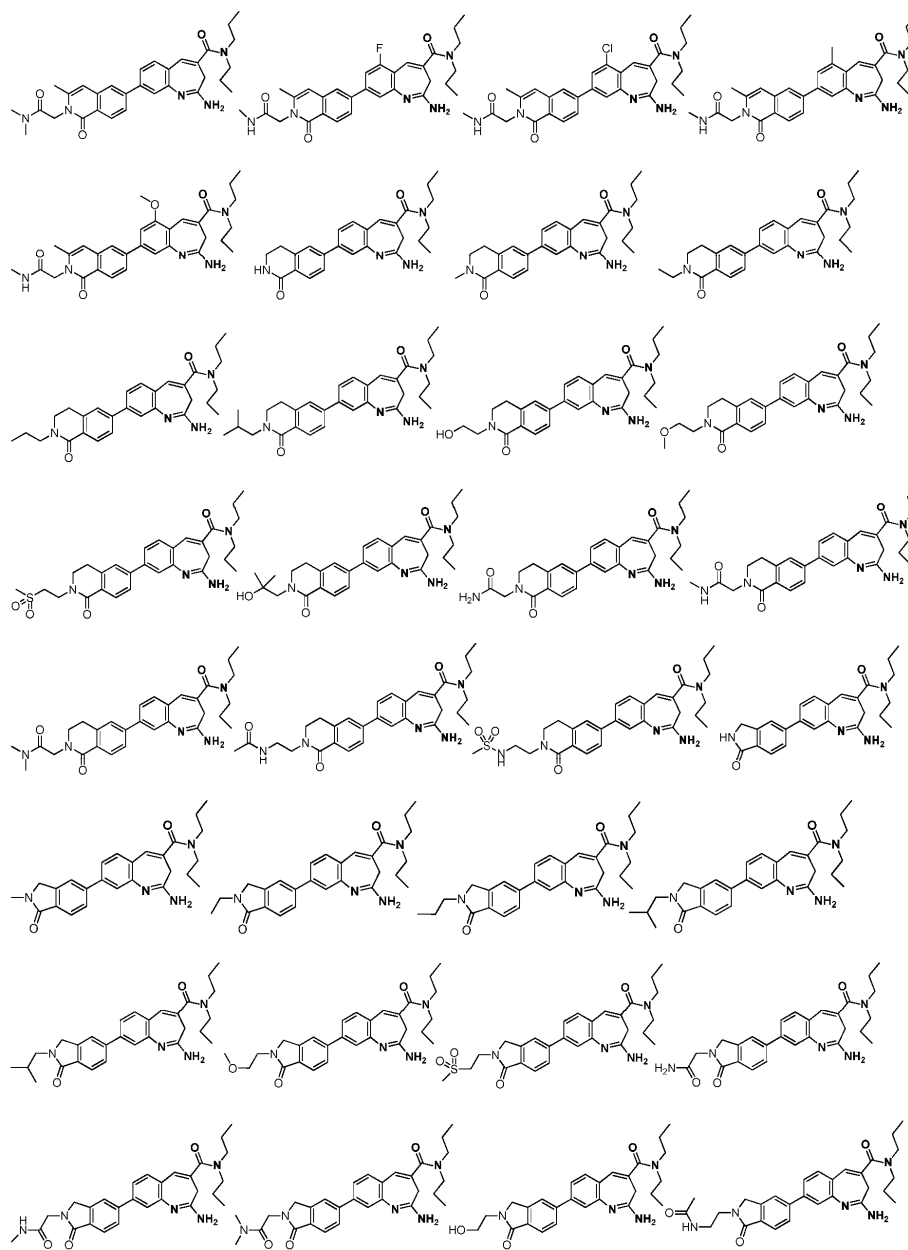
R_{d1}, R_{e1}, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ такие, как определено выше.

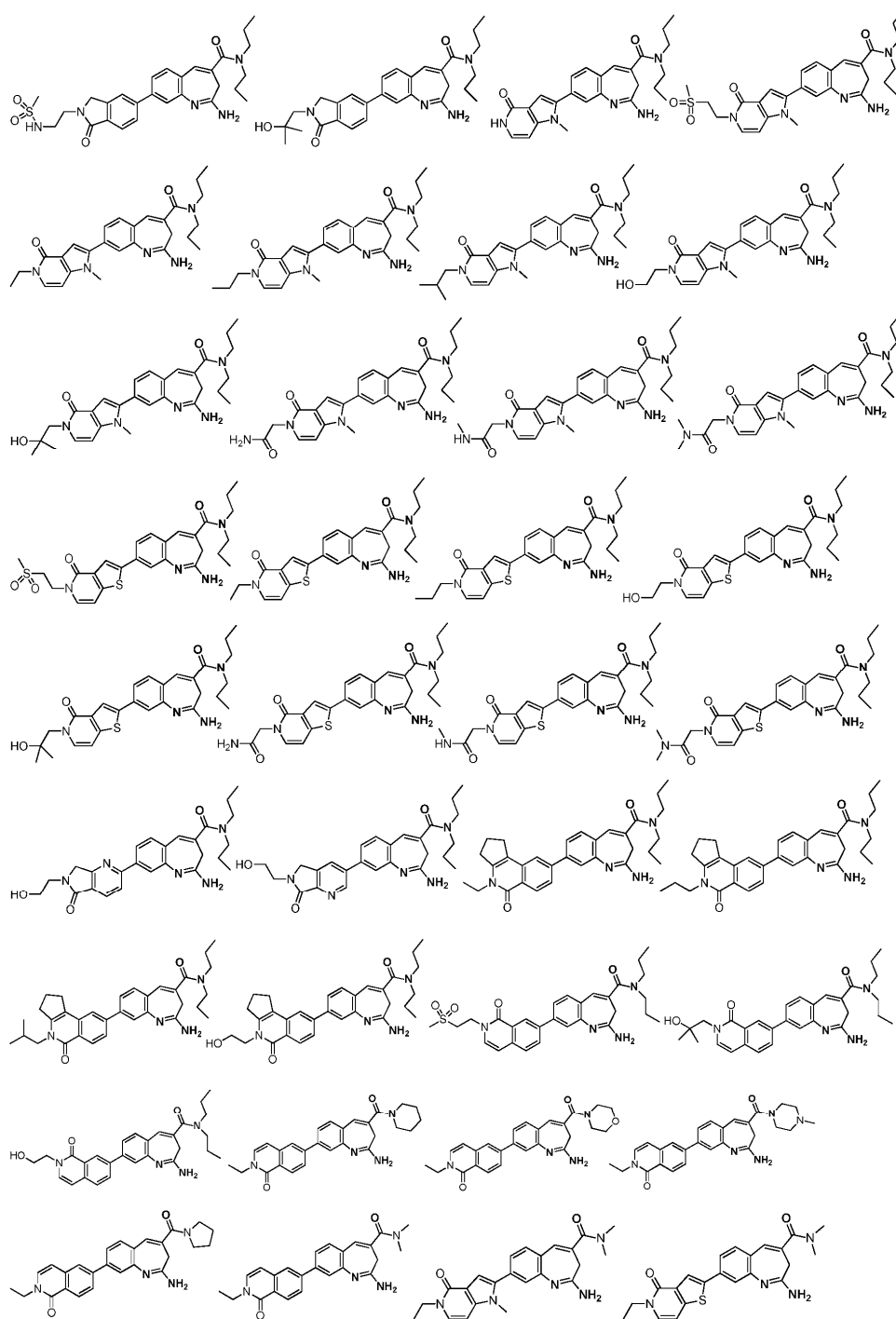
Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль предпочтительно выбрано из группы, состоящей из:

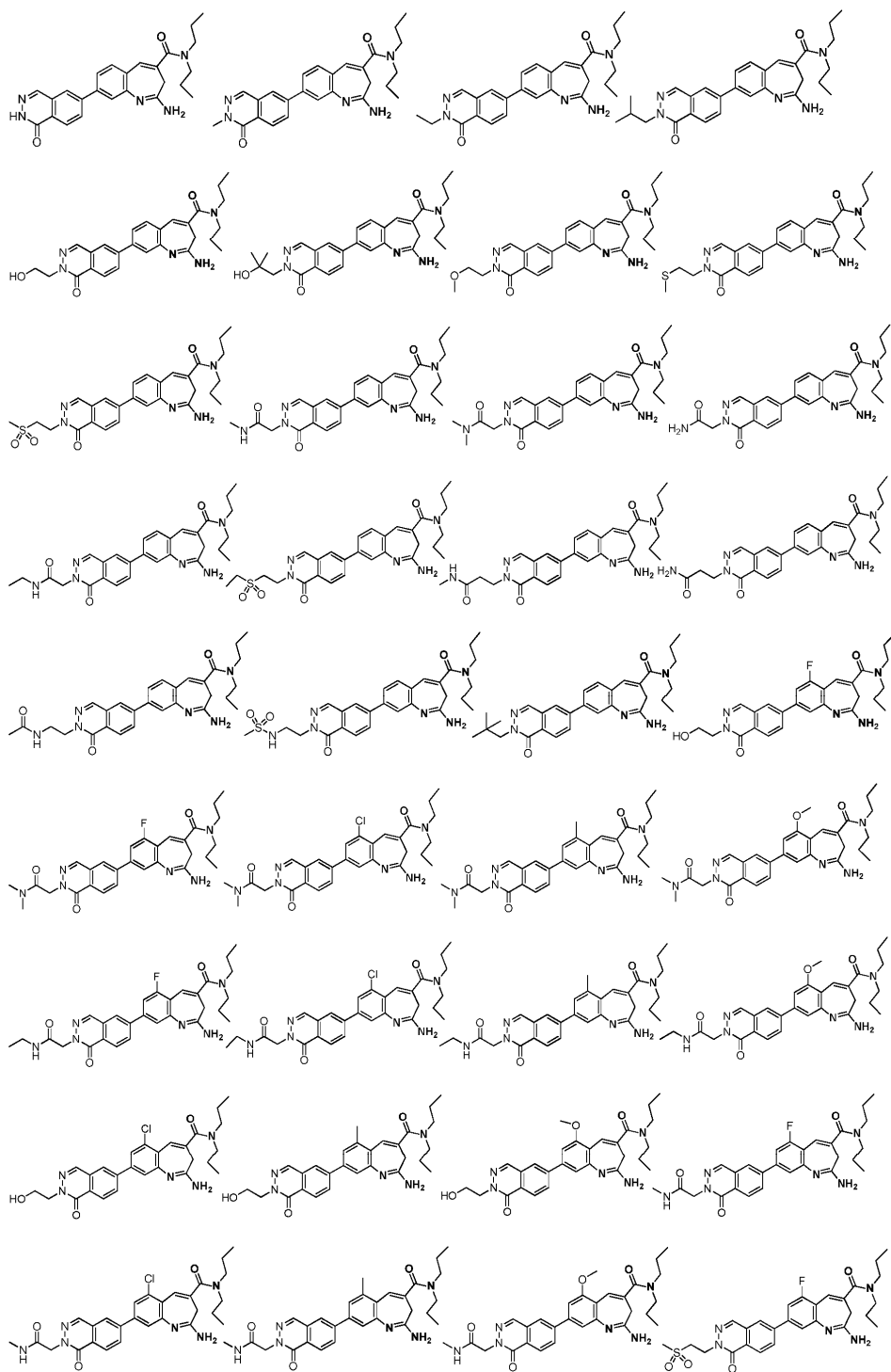


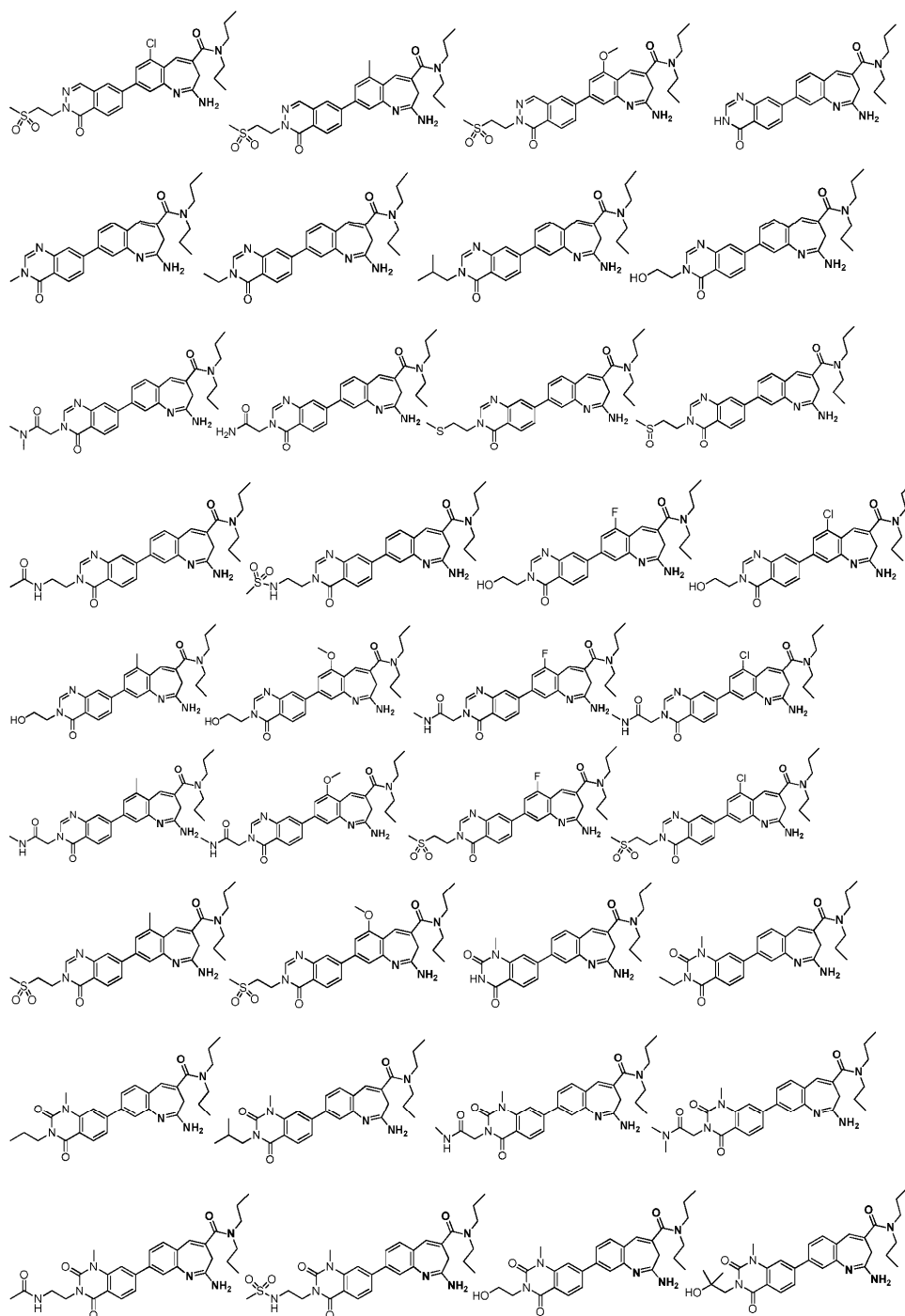


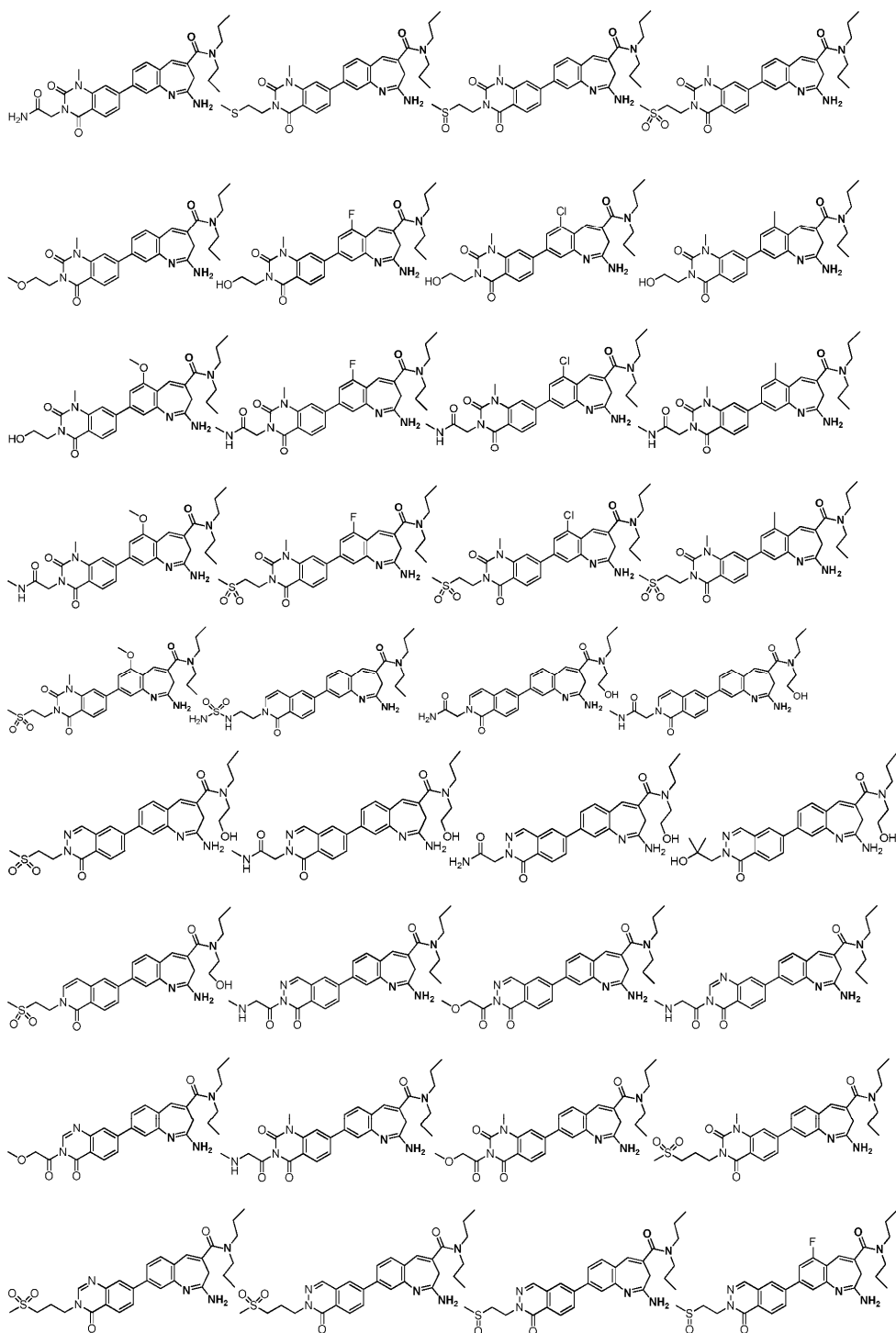


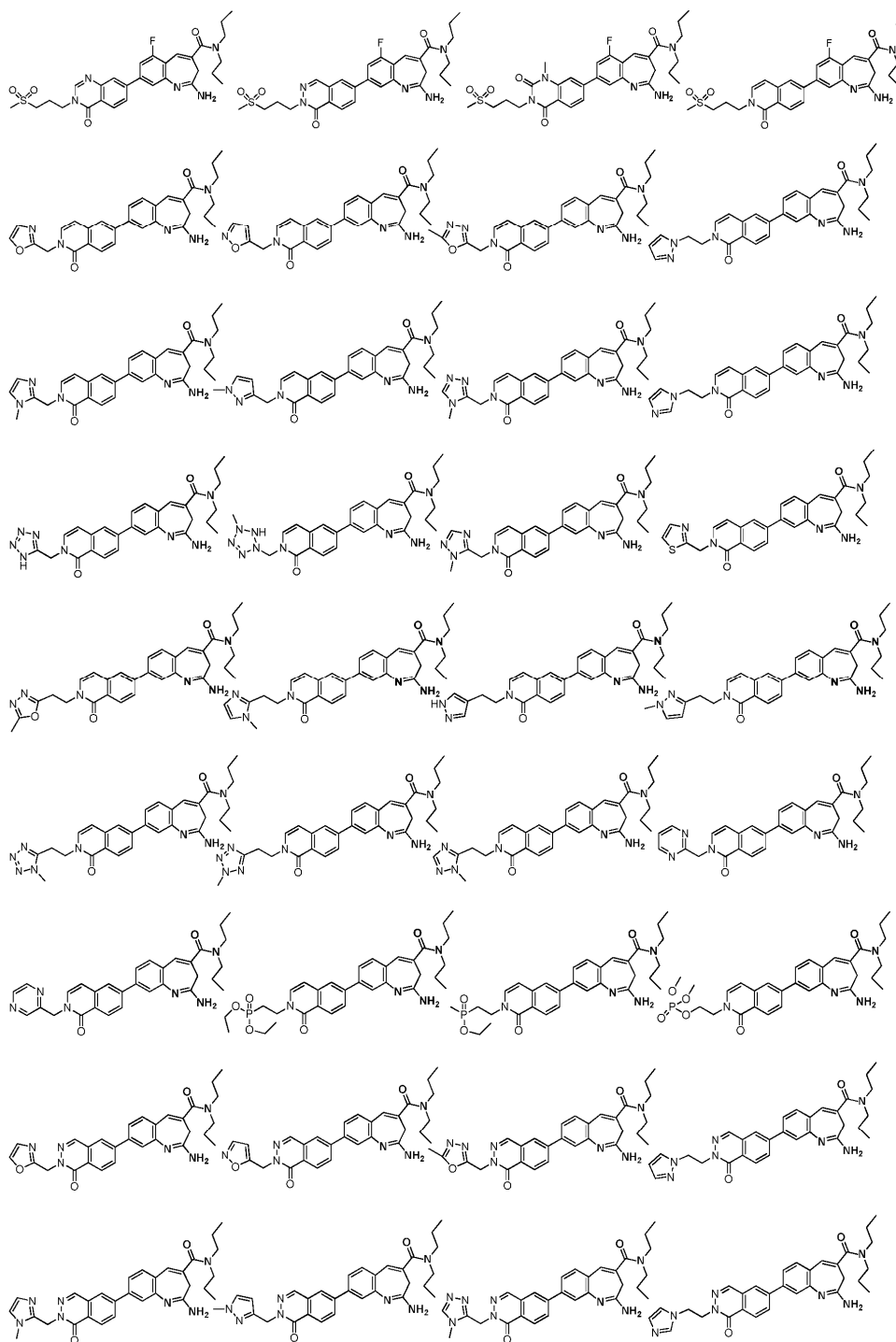


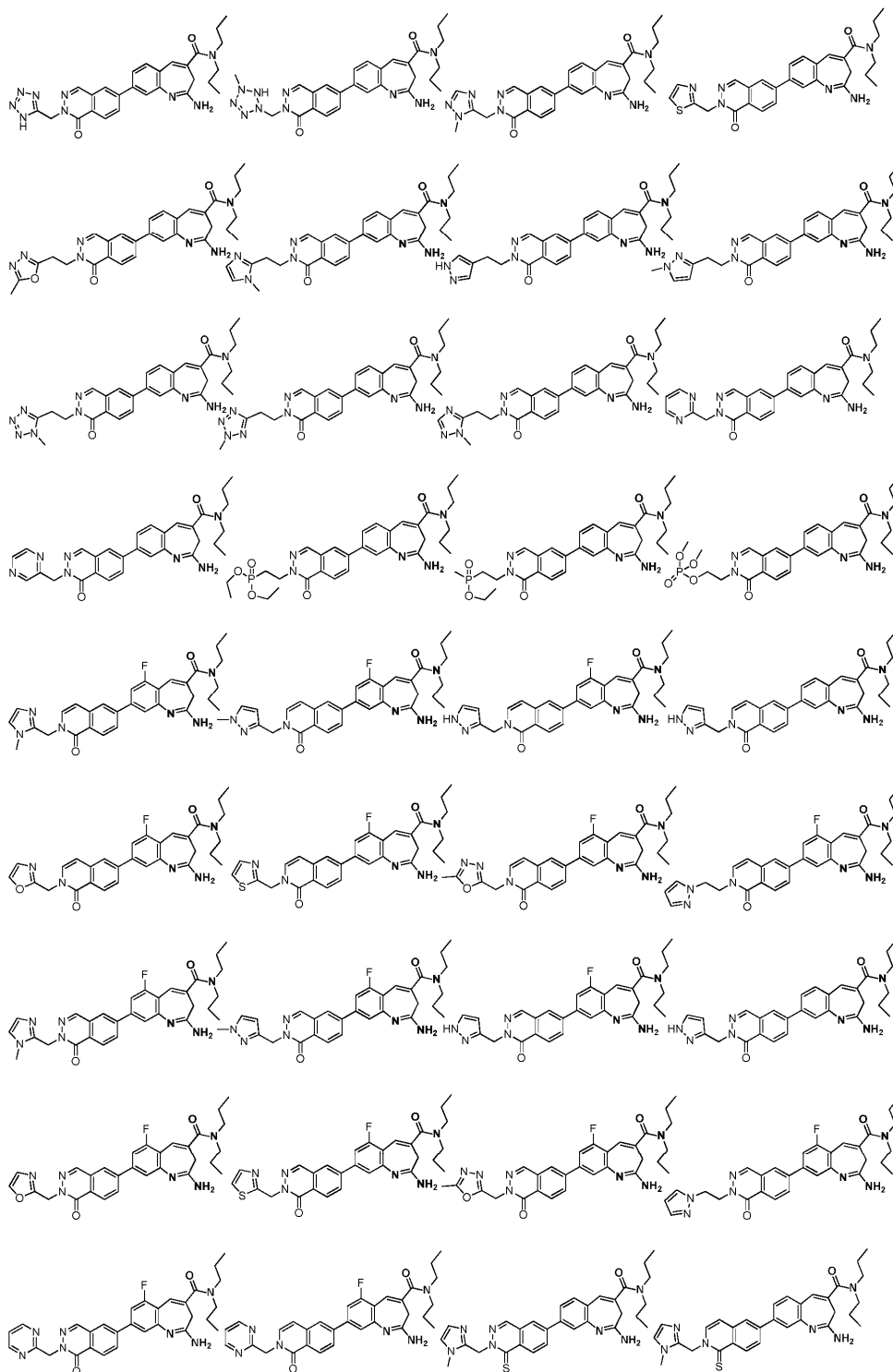


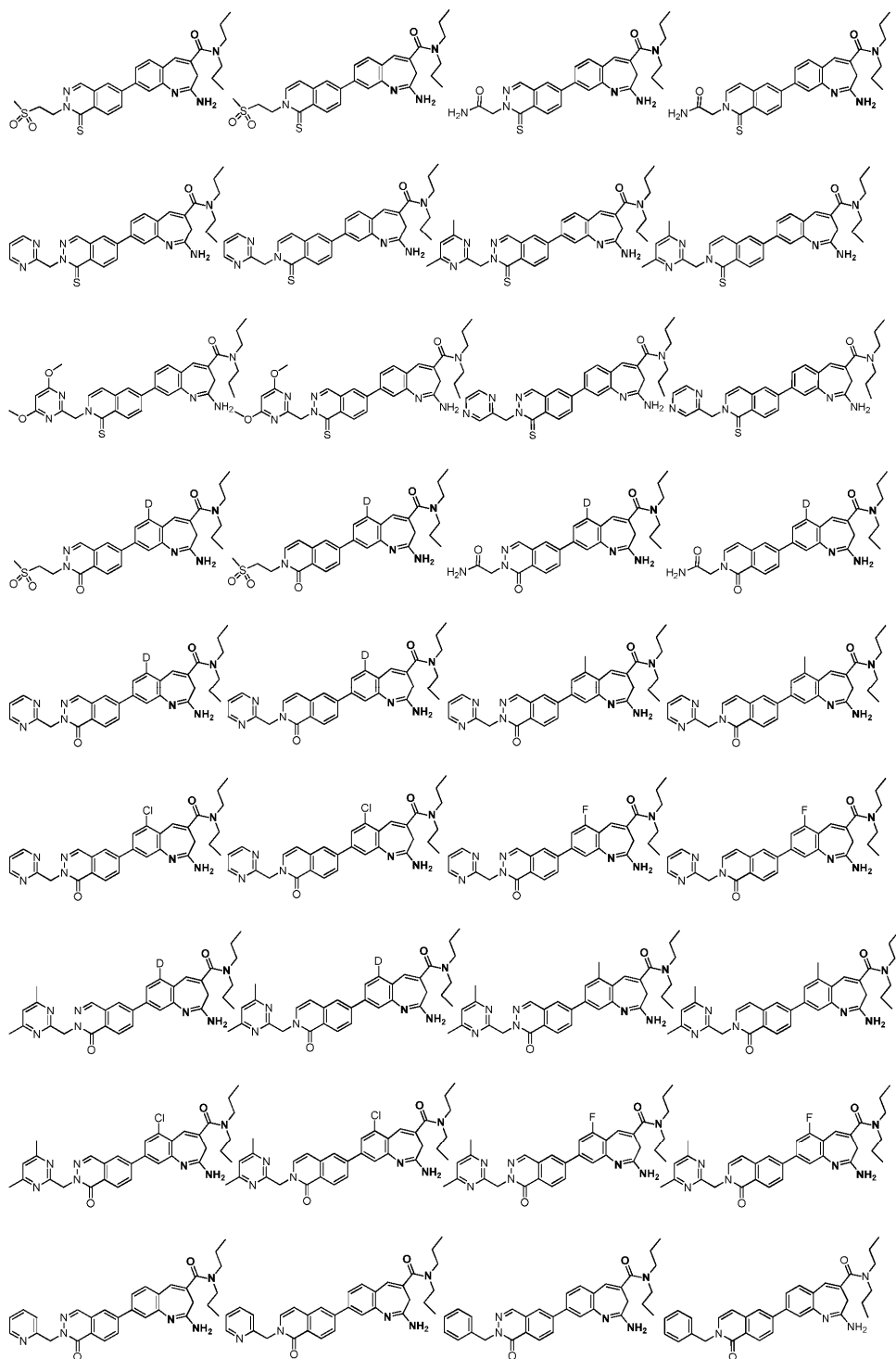


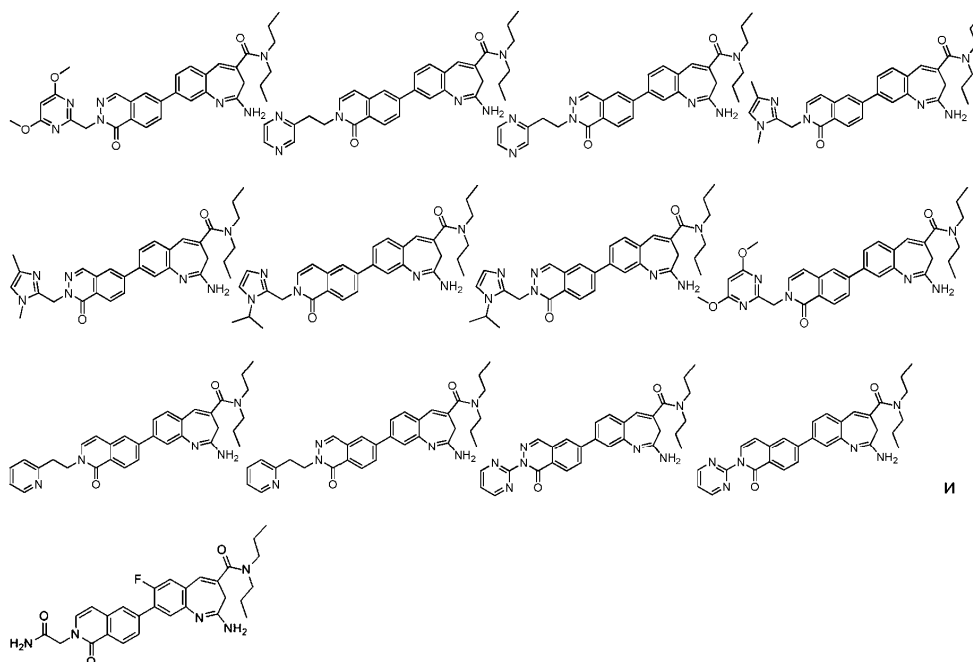






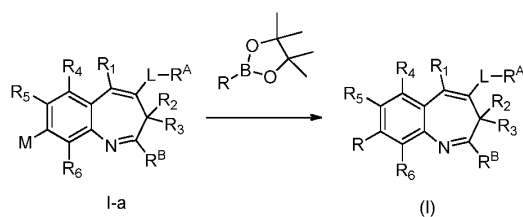




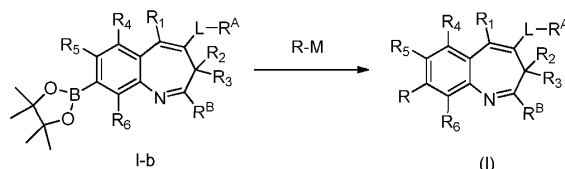


В настоящем изобретении также предложен способ получения соединения формулы (I), где способ получения представляет собой один из следующих способов:

Способ 1, включающий проведение реакции сочетания Сузуки с соединением (I-a) и $R^A-B(OH)_2$ с получением соединения формулы (I)



Способ 2, включающий проведение реакции сочетания Сузуки с соединением (I-b) и R-M с получением соединения формулы (I)



где M представляет собой бром, хлор, йод или $-OS(O)_2CF_3$;

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R^A, R^B, R$ и L такие, как определено выше.

В способе 1 и способе 2 условия для реакции сочетания Сузуки могут быть такими же, как традиционные условия для данного типа реакции в данной области техники, и следующие условия реакции являются особенно предпочтительными в настоящем изобретении: в атмосфере азота, в смешанном растворителе (таком как тетрагидрофуран/вода, ацетонитрил/вода или N,N-диметилформамид/вода), основание (карбонат калия, карбонат цезия или диэтилизопропиламин) и катализатор (предпочтительно [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид ($Pd(dppf)Cl_2$) или комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия хлорида с дихлорметаном ($Pd(dppf)_2Cl_2$), смешанный растворитель предпочтительно используют в количестве от 1 до 50 мл/ммоль соединения I-a или I-b, и время реакции предпочтительно составляет от 0 до 24 ч, и температура предпочтительно составляет от комнатной температуры до температуры кипения, более предпочтительно от 60 до 90°C, и молярное отношение соединения I-a или I-b к катализатору предпочтительно составляет от 1:0,01 до 1:0,1.

На конечной стадии способа получения используют кислотную систему, такую как п-толуолсульфоновая кислота, соляная кислота, хлористый водород или трифторуксусная кислота и т.д., или в процессе очистки, например, когда вышеупомянутая кислотная система присутствует в подвижной фазе препаративной ВЭЖХ, соединение I-1 будет представлять собой соответствующий п-толуолсульфонат, гидрохлорид или трифторацетат и т.д.



В указанном выше способе, когда в соединении формулы I-a, I-b R^1 или R-M присутствует amino, гидроксил или карбоксил, указанные amino, гидроксил или карбоксил могут быть защищены защитной группой, чтобы избежать каких-либо побочных реакций. Если присутствует аминокзащитная группа или гидроксизащитная группа, необходимо провести последующую стадию снятия защиты, чтобы получить соединение I-1. Любая подходящая аминокзащитная группа, например, трет-бутоксикарбонил (Boc), может быть использована для защиты аминокзащитной группы. Если Boc используется в качестве защитной группы, последующие реакции снятия защиты можно проводить в стандартных условиях, например, в системе п-толуолсульфоновая кислота/метанол, системе дихлорметан/трифторуксусная кислота, насыщенном эфирном растворе соляной кислоты или системе триметилсилилтрифторметансульфонат/2,6-лутидин/дихлорметан; любая подходящая гидроксизащитная группа, такая как бензил, может быть использована для защиты аминокзащитной группы, и последующие реакции снятия защиты могут быть проведены в стандартных условиях, таких как палладий на углеороде/водороде; любая подходящая карбоксизащитная группа, например, для образования карбоксилатной группы (такой как метилкарбоксилат, этилкарбоксилат), может быть использована для защиты карбоксилатной группы, и последующее снятие защиты может быть осуществлено в стандартных условиях, таких как использование гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития для снятия защиты в тетрагидрофуране, воде и/или метаноле. Указанное выше снятие защиты предпочтительно проводят на последней стадии.

Соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемая соль могут быть синтезированы в соответствии с общим методом химического синтеза.

В целом, получение соли может быть осуществлено путем взаимодействия свободного основания или кислоты с эквивалентным химическим эквивалентом или избытком кислоты (неорганическая или органическая кислота) или основания (неорганическое или органическое основание) в подходящем растворителе или смеси растворителей.

В настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, которая содержит компонент, выбранный из группы, состоящей из терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного и фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Фармацевтическая композиция может также включать другие терапевтические агенты для лечения, облегчения и/или предотвращения раковых заболеваний, вирусных инфекций или аутоиммунных заболеваний.

В фармацевтической композиции фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может включать фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество.

В соответствии с целью лечения фармацевтическая композиция может быть получена в виде различных типов стандартных дозированных форм, таких как таблетки, пилюли, порошки, жидкости, суспензии, эмульсии, гранулы, капсулы, суппозитории и инъекции (растворы и суспензии) и т.п., и предпочтительно жидкости, суспензии, эмульсии, суппозитории и инъекции (растворы и суспензии) и т.д.

Для придания фармацевтической композиции формы таблетки можно использовать любое вспомогательное вещество, известное и широко используемое в данной области. Например, можно использовать носители, такие как лактоза, белый сахар, хлорид натрия, глюкоза, мочеви́на, крахмал, карбонат кальция, каолин, кристаллическая целлюлоза и кремниевая кислота; связующие вещества, такие как вода, этанол, пропанол, общий сироп, раствор декстрозы, раствор крахмала, раствор желатина, карбоксиметилцеллюлоза, шеллак, метилцеллюлоза и фосфат калия, поливинилпирролидон и т.д.; разрыхлители, такие как сухой крахмал, альгинат натрия, порошок агара, порошок бурых водорослей, бикарбонат натрия, карбонат кальция, полиэтиленсорбитан, лаурилсульфат натрия, моноглицерилстеарат, крахмал и лактоза; ингибиторы разрыхления, такие как белый сахар, глицерилтристеарат, кокосовое масло и гидрогенизированное масло; промоторы адсорбции, такие как четвертичные аммониевые основания и лаурилсульфат натрия; смачивающие агенты, такие как глицерин, крахмал и т.д.; адсорбенты, такие как крахмал, лактоза, каолин, бентонит и коллоидная кремниевая кислота; например, чистый тальк, стеарат, порошок борной кислоты и полиэтиленгликоль. Также можно использовать обычный материал покрытия для получения таблетки с сахарным покрытием, таблетки с желатиновой пленкой, таблетки с оболочкой, таблетки с пленочным покрытием, таблетки с двухслойным пленочным покрытием и многослойной таблетки.

Для придания фармацевтической композиции формы пилюль можно использовать любое вспомогательное вещество, известное и широко используемое в данной области, например носители, такие как лактоза, крахмал, кокосовое масло, гидрогенизированное растительное масло, каолин и тальк и т.д.; связующие, такие как порошок гуммиарабика, порошок трагаканта, желатин и этанол и т.д.; разрыхлители, такие как агар и порошок из бурых водорослей.

Для придания фармацевтической композиции формы суппозитория можно использовать любое вспомогательное вещество, известное и широко используемое в данной области, например полиэтиленгликоль, кокосовое масло, высшие спирты, сложные эфиры высших спиртов, желатин и полусинтетические глицериды и т.д.

Для получения фармацевтической композиции в форме инъекции раствор или суспензию можно стерилизовать (предпочтительно, путем добавления соответствующего количества хлорида натрия, глюкозы или глицерина и т.д.) с получением инъекции, которая является изотонической с кровью. Также может быть использован любой из обычно используемых носителей в данной области техники. Например, вода, этанол, пропиленгликоль, этоксилированный изостеариловый спирт, полиоксилированный изостеариловый спирт и сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленсорбитана. Кроме того, могут быть добавлены обычные солюбилизаторы, буферы, анальгетики и т.д.

В настоящем изобретении содержание соединения формулы (I), стабильного изотопного производного и его фармацевтически приемлемой соли и/или другого терапевтического агента, содержащегося в фармацевтической композиции, не имеет конкретного ограничения и может быть выбрано в широком диапазоне, обычно от 5 до 95 мас.%, предпочтительно от 30 до 80 мас.%.

В настоящем изобретении способ введения фармацевтической композиции конкретно не ограничен. Составы различных лекарственных форм могут быть выбраны в зависимости от возраста, пола и других состояний и симптомов пациента. Например, таблетки, пилюли, растворы, суспензии, эмульсии, гранулы или капсулы вводят перорально; инъекции можно вводить отдельно или в комбинации с растворами для инъекций (например, раствором глюкозы и раствором аминокислоты); суппозитории вводят в прямую кишку.

В изобретении также предложено применение соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли для получения модулятора TLR. Модулятор TLR предпочтительно представляет собой агонист TLR или частичный агонист TLR. TLR предпочтительно выбирают из группы, состоящей из TLR7, TLR8 и TLR9.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для модуляции Т-клеток и других иммунных клеток.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения, облегчения и/или предотвращения заболевания, опосредованного TLR; в настоящем изобретении предпочтительно предложено применение соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения, облегчения и/или предотвращения связанных заболеваний, опосредуемых TLR8; заболевания включают опухоли и неопухолевые заболевания. Такие заболевания включают, но не ограничиваются ими, раковые заболевания, вирусные и другие инфекции, заболевания, вызванные иммуносупрессией, аутоиммунные заболевания и т.д.

В настоящем изобретении предпочтительно предложено применение соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения и/или облегчения раковых заболеваний. Раковые заболевания предпочтительно связаны с иммунологическим ингибированием, которое относится к опухолеспецифической иммуносупрессии.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения раковых заболеваний, вирусных и других инфекций, аутоиммунных заболеваний с применением соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли, который включает введение терапевтически необходимого количества соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции млекопитающему.

Млекопитающее предпочтительно является человеком.

В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами и/или терапевтическими способами лечения, облегчения и/или предотвращения связанных заболеваний, опосредованных TLR, в частности TLR8. Связанное с TLR8 заболевание относится к заболеванию, вызванному иммуносупрессией, опосредованной TLR8, которое может включать раковые заболевания, вирусные инфекции, воспаления, аутоиммунные заболевания, отторжение трансплантата, заболевания "трансплантат против хозяина" и т.д.

В настоящем изобретении предпочтительно предложено применение соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более другими терапевтическими агентами и/или терапевтическими способами лечения и/или облегчения заболеваний, опосредованных TLR8, предпочтительно раковых заболеваний.

Другой терапевтический агент (например, другие терапевтические агенты для лечения раковых заболеваний) может быть получен в одной лекарственной форме с соединением формулы (I) или вводиться последовательно.

Вирусные инфекции могут включать инфекции, вызванные вирусом гриппа, вирусом Сендай, вирусом Коксаки, вирусом денге, вирусом ньюкаслской болезни (NDV), вирусом везикулярного стоматита (VSV), вирусом гепатита С (HCV), папиллярной вирусной инфекцией человека, инфекцией, вызванной вирусами, такими как неопластический вирус (HPV), цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барра

(EBV), полиовирус, вирус ветряной оспы или вирус иммунодефицита человека I типа (ВИЧ) и т.д.

Такие раковые заболевания включают метастатические и неметастатические раковые заболевания, а также семейные наследственные и спорадические раковые заболевания и могут также включать солидные опухоли и несолидные опухоли.

Конкретные варианты реализации солидной опухоли могут включать, но не ограничиваются ими, раковые заболевания, выбранные из группы, состоящей из рака глаза, рака кости, рака легкого, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака головного мозга (включая злокачественную глиому, медуллобластому), рака яичника, рака мочевого пузыря, рака шейки матки, рака яичка, рака почки (включая аденокарциному и рак нефробластому), рака ротовой полости (включая плоскоклеточный рак), рака языка, рака гортани, рака носоглотки, рака головы и шеи, рака толстой кишки, рака тонкой кишки, рака прямой кишки, рака паращитовидной железы, рака щитовидной железы, рака пищевода, рака желчного пузыря, холангиокарциномы, рака шейки матки, рака печени, рака легких, саркомы и рака кожи.

Конкретные варианты реализации несолидных опухолей (включая гематологические опухоли) могут включать, но не ограничиваются ими, один или более лимфоцитарных лейкозов (включая острый лимфоцитарный лейкоз, лимфому, миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, Т-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз, В-клеточный лимфоцитарный лейкоз), миелоидно-ассоциированный лейкоз (включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз) и СПИД-ассоциированный лейкоз.

Аутоиммунные заболевания могут включать, но не ограничиваются ими, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), системную склеродермию (в том числе: синдром CREST), дерматомиозит, сегментарный васкулит, нефропатию (в том числе легочный геморрагический нефритный синдром, острый гломерулонефрит, первичный мембранный пролиферативный гломерулонефрит и т.д.), эндокринные заболевания (в том числе диабет I типа, гонадную недостаточность, пернициозную анемию, гипертиреоз и т.д.), заболевания печени (в том числе первичный билиарный цирроз, аутоиммунный холангит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит и т.д.) и аутоиммунный ответ вследствие инфекции (например, один или несколько из СПИДа, малярии и т.д.).

В настоящем изобретении, если не указано иное, термин "селективно замещенный в любом положении заместителем, выбранным из группы, состоящей из", относится к тому, что один или более чем один атом водорода, присоединенный к одному или более указанным атомам, заменен указанным заместителем при условии, что связь, присоединенная к атому, не превышает валентность указанного атома, положение замещения является любым разумным положением в данной области техники.

В настоящем изобретении, если не указано иное, химическая связь, представленная пунктирной линией, указывает на то, что связь необязательно присутствует или отсутствует. Например, пунктирная линия, проведенная параллельно сплошной одинарной связи, обозначает одинарную связь или двойную связь.

В настоящем изобретении, когда связь заместителя пересекается со связью, образованной двумя кольцевыми атомами, такой заместитель может быть связан с любым связываемым кольцевым атомом.

Если не указано иное, следующие термины при использовании в описаниях и формуле настоящего изобретения имеют следующие значения.

Термин "алкил" относится к насыщенным разветвленным или линейным углеводородным группам, содержащим от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8, от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3 атомов углерода, таким как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, 4,4-диметилпентил, 2,2,4-триметилпентил, ундецил, додецил и их различные изомеры. Когда "алкил" используется в качестве связующей группы для других групп, например $-(CH_2)_m-$, он может быть с разветвленной или прямой цепью, варианты реализации включают, но не ограничиваются ими, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи) моноциклической или полициклической группе, содержащей от 3 до 20 атомов углерода. "Моноциклоалкил" предпочтительно представляет собой 3-10-членный моноциклоалкил, более предпочтительно 3-8-членный моноциклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил, циклогексенил. "Полициклоалкил" включает "мостиковое кольцо", "конденсированный циклоалкил" и "спироциклоалкил", и типичные варианты реализации "мостикового циклоалкила" включают, но не ограничиваются ими, борнеол, бицикло[2,2,1]гептенил, бицикло[3,1,1]гептил, бицикло[2,2,1]гептил, бицикло[2,2,2]октил, бицикло[3,2,2]нонил, бицикло[3,3,1]нонил, бицикло[4,2,1]нонанил, адамантил и др. "Конденсированный циклоалкил" включает циклоалкил, конденсированный с фенилом, циклоалкилом или гетероариллом, включая, но не ограничиваясь этим, бензоциклобутен, 2,3-дигидро-1-Н-оксим, 2,3-циклопентенопирин, 5,6-дигидро-4Н-циклопента[В]тиофен, нафтан и т.п. Моноциклоалкил или полициклоалкил могут быть присоединены к исходному молекулярному фрагменту через любой атом углерода в кольце.

Термин "гетероциклоалкил" относится к насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим циклическим группам, содержащим атомы углерода и гетероатомы, выбранные из азота, кислорода или серы и т.д. Циклическая группа может быть моноциклической или полициклической. В настоящем изобретении количество гетероатомов в гетероциклоалкиле предпочтительно составляет 1, 2, 3 или 4, и атом азота, углерода или серы в гетероциклоалкильной группе может быть необязательно окислен. Атом азота может быть необязательно дополнительно замещен другими группами с образованием третичного амина или соли четвертичного аммония. "Моноциклический гетероциклоалкил" предпочтительно представляет собой 3-10-членный моноциклический гетероциклоалкил, более предпочтительно 3-8-членный моноциклический гетероциклоалкил. Например, азиридины, тетрагидрофуран-2-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, тиоморфолин-S-оксид-4-ил, пиперидин-1-ил, N-алкилпиперидин-4-ил, пирролидин-1-ил, N-алкилпирролидин-2-ил, пиперазин-1-ил, 4-алкилпиперазин-1-ил и т.п. "Полициклогетероциклоалкил" включает "конденсированный гетероциклоалкил", "спирогетероциклил" и "мостиковый гетероциклоалкил". "Конденсированный гетероциклоалкил" включает моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, конденсированное с фенилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом или гетероариллом, включая, но не ограничиваясь ими: 2,3-дифторбензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, инданил, 2,3-дигидробензо[b]тиенил, дигидробензопиранил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил и т.п. Моноциклический гетероциклоалкил и полициклический гетероциклоалкил могут быть присоединены к исходному молекулярному фрагменту через любой атом в кольце. Вышеуказанные атомы кольца конкретно относятся к атомам углерода и/или атомам азота, составляющим кольцо.

Термин "циклоалкилалкил" относится к алкильной связи между циклоалкилом и исходным молекулярным фрагментом. Таким образом, "циклоалкилалкил" включает определение алкила и циклоалкила, как описано выше.

Термин "гетероциклоалкилалкил" относится к алкильной связи между гетероциклоалкильной группой и исходным молекулярным фрагментом. Таким образом, "гетероциклоалкилалкил" включает определения алкила и гетероциклоалкила, как описано выше.

Термин "алкокси" относится к циклическому или ациклическому алкилу, имеющему указанные атомы углерода, присоединенные через кислородный мостик, и включает алкилокси, циклоалкилокси и гетероциклоалкилокси. Таким образом, "алкокси" включает определения алкила, гетероциклоалкила и циклоалкила, как описано выше.

Термин "гидроксиалкил" относится к любому из атомов водорода на алкиле, замещенному гидроксильной группой, включая, но не ограничиваясь ими, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$.

Термин "алкенил" относится к прямому, разветвленному или циклическому неароматическому углеводороду, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, может быть от 1 до 3 двойных связей углерод-углерод, предпочтительно одна двойная связь углерод-углерод. Термин " C_{2-4} алкенил" относится к алкенилу, содержащему от 2 до 4 атомов углерода, и термин " C_{2-6} алкенил" относится к алкенильной группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода, включая винил, пропенил и бутенил, 2-метилбутенил и циклогексенил. Алкенил может быть замещен.

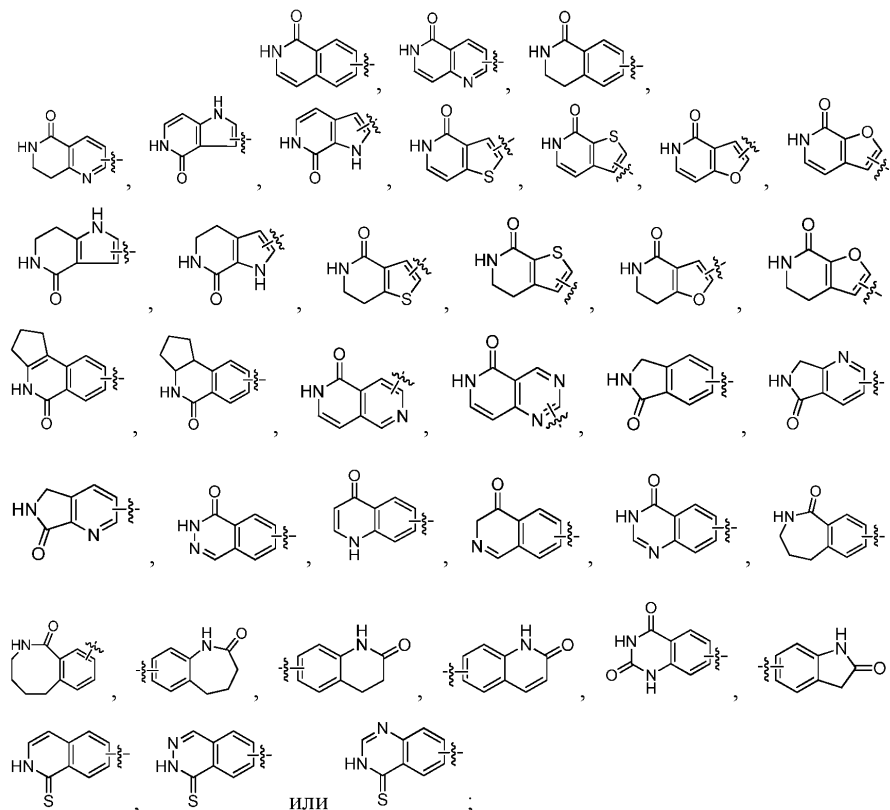
Термин "алкинил" относится к прямому, разветвленному или циклическому углеводороду, содержащему по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Может быть от 1 до 3 тройных связей углерод-углерод, предпочтительно одна тройная связь углерод-углерод. Термин " C_{2-6} алкинил" относится к алкинилу, содержащему от 2 до 6 атомов углерода, и включает этинил, пропинил, бутинил и 3-метилбутинил.

Термин "арил" относится к любым стабильным 6-20-членным моноциклическим или полициклическим ароматическим группам, таким как фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил или бифенил.

Термин "гетероарил" относится к ароматическому кольцу, в котором по меньшей мере один атом углерода замещен гетероатомом, выбранным из азота, кислорода или серы, который может представлять собой 5-7-членное моноциклическое кольцо или 7-20-членное конденсированное кольцо, предпочтительно 5-6-членный гетероарил. В настоящем изобретении количество гетероатомов предпочтительно составляет 1, 2 или 3, и гетероарил включает: пиридил, пиримидинил, пиперазинил, пиридазин-3(2H)-он, фурил, тиенил, тиазолил, пирролил, имидазолил, пиазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазол, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, флуоренил, изоиндолил, бензофуранил, бензотиенил, бензо[d][1,3]диоксоланил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолил, изохинолинил, изохинолинон, хиназолинил, 4-гидрокситиено[3,2-c]пиридил, 4,5-дигидро-4-оксофурано[3,2]пиридинил, 4-гидроксил-5-азаиндолил, фурано[2,3-c]пиридин-7(6H)-он, тиено[2,3-c]пиридин-7(6H)-он и т.п.

Термин "конденсированное кольцо" относится к циклической структуре, в которой два, три или четыре кольца имеют два общих соседних атома, и каждая из которых может представлять собой моноциклический арил, моноциклический гетероарил, моноциклоалкил или моноциклический гетероциклоалкил. Конденсированное кольцо, упомянутое в настоящем изобретении, представляет собой насыщенную, ненасыщенную или частично насыщенную конденсированную кольцевую структуру, и предпочтительно по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо, более предпочтительно бициклическое или трициклическое конденсированное кольцо, и по меньшей мере одно кольцо представляет со-

бой ароматическое кольцо. Неароматическое кольцо в конденсированном кольце может дополнительно содержать от 1 до 2 оксо- или тиогрупп. В настоящем изобретении конденсированное кольцо представляет собой 8-20-членное конденсированное кольцо, предпочтительно 8-15-членную конденсированную группу. Конкретные варианты реализации конденсированного кольца включают, но не ограничиваются ими, бензоциклобутенил, 2,3-дигидро-1-Н-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннуленил, 6,9-дигидро-5Н-бензо[7]аннуленил, 5,6,7,8,9,10-гексагидробензо[8]аннуленил, 2,3-циклопентенопиридил, 5,6-дигидро-4Н-циклопента[В]тиенил, 5,6-дигидро-4Н-циклопента[В]фуранил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, инданил, 2,3-дигидробензо[б]тиенил, дигидробензопипенил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксил, 3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазинил, нафтиридилил, нафтил, бензофуранил, бензотиенил, бензопирролил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, бензопиридазинил, бензимидазолил, индолил, хинолил, изохинолил, пуринил, птеридинил,



Конденсированное кольцо может быть присоединено к исходному молекулярному фрагменту через кольцевой атом углерода, предпочтительно через атом углерода, содержащийся в ароматическом кольце. Конденсированное кольцо может быть незамещенным или необязательно замещенным в любом положении одним или несколькими заместителями.

Термин "ароматическое кольцо" включает "арил" и "гетероарил".

Термин "арилалкил" относится к арилу, присоединенному к исходному молекулярному фрагменту через алкил. Таким образом, "арилалкил" включает определение алкила и арила, как определено выше.

Термин "гетероарилалкил" относится к гетероциклоалкилу, присоединенному к исходному молекулярному фрагменту через алкил. Таким образом, "гетероарилалкил" включает определения алкила и гетероарила, как определено выше.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "галогеналкил" относится к алкилу, необязательно замещенному галогеном. Таким образом, "галогеналкил" включает определения галогена и алкила, как определено выше.

Термин "галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, необязательно замещенной галогеном. Таким образом, "галогеналкокси" включает определения галогена и алкокси, как определено выше.

Термин "амино" относится к $-NH_2$, а термин "алкиламино" относится к тому, что по меньшей мере один атом водорода в аминогруппе замещен алкилом, включая, но не ограничиваясь ими, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$.

Термин "аминоалкил" означает, что любой из атомов водорода в алкиле замещен аминогруппой, включая, но не ограничиваясь ими, $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$. Таким образом, "аминоалкил" и "алкиламино" включают определение алкила и amino, как определено выше.

Термин "нитро" относится к $-NO_2$. Термин "циано" относится к $-CN$.

Символ " $=$ " относится к двойной связи; символ " $---$ " обозначает двойную связь или одинарную

связь.

"Комнатная температура", используемая в настоящем документе, означает от 15 до 30°C.

Замещенное изотопом производное включает замещенное изотопом производное, в котором любой атом водорода соединения формулы I заменен на 1-5 атомов дейтерия, или любой атом углерода соединения формулы I заменен на 1-3 атома C^{14} или любой атом кислорода в соединении формулы I заменен на 1-3 атома O^{18} .

"Фармацевтически приемлемые соли", описанные в настоящем документе, обсуждаются в Berge, et al., "Pharmaceutically acceptable salts", J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977), и для химиков в области фармации очевидно, что указанные соли по существу нетоксичны и могут обеспечивать желаемые фармакокинетические свойства, вкусовые качества, абсорбцию, распределение, метаболизм или выведение и т.п. Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь кислотную группу, основную группу или амфотерную группу, и типичные фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные путем взаимодействия соединения согласно настоящему изобретению с кислотой, например гидрохлоридом, гидробромидом, сульфатом, пиросульфатом, бисульфатом, сульфитом, бисульфитом, фосфатом, моногидрофосфатом, дигидрофосфатом, метафосфатом, пирофосфатом, нитратом, ацетатом, пропионатом, цитратом, октаноатом, формиатом, акрилатом, изобутиратом, гексаноатом, гептаноатом, оксалатом, малонатом, сукцинатом, субератом, бензоатом, метилбензоатом, фталатом, малеатом, метансульфонатом, п-толуолсульфонатом, (D,L)-винной кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой, (D,L)-яблочной кислотой, фумаровой кислотой, янтарной кислотой, сукцинатом, лактатом, трифлатом, нафталин-1-сульфонатом, манделатом, пируватом, стеаратом, аскорбатом, салицилатом. Когда соединение согласно настоящему изобретению содержит кислотную группу, его фармацевтически приемлемая соль может дополнительно включать соль щелочного металла, такую как соль натрия или калия; соль щелочноземельного металла, такую как соль кальция или магния; соль органического основания, такую как соль, образованная аммиаком, алкиламинами, гидроксильными алкиламинами, аминокислотами (лизин, аргинин) или N-метилглутамином и т.д.

Указанные выше предпочтительные условия настоящего изобретения могут быть произвольно объединены без отклонения от общих знаний в данной области техники для получения предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения.

Реагенты и сырье, используемые в настоящем изобретении, коммерчески доступны.

Подробное описание предпочтительного варианта реализации

Все структуры соединений в настоящем описании были подтверждены с помощью ядерного магнитного резонанса (1H ЯМР) и/или масс-спектров (MS).

Химические сдвиги 1H ЯМР (δ) были записаны в ppm (10^{-6}). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AVANCE-400. Подходящими растворителями являются хлороформ-d ($CDCl_3$), метанол- D_4 (CD_3OD), диметилсульфоксид- D_6 ($DMCO-d_6$). Тетраметилсилан в качестве внутреннего стандарта (TMS).

Аналитические масс-спектры низкого разрешения (MS) записывали на Agilent 1200 ВЭЖХ/6120 с использованием XBridge C18, 4,6×50 мм, 3,5 мкм. Метод градиентного элюирования 1: 80-5% растворителя A_1 и 20-95% растворителя B_1 (1,8 мин), а затем 95% растворителя B_1 и 5% растворителя A_1 (за 3 мин). Используемый в настоящем документе термин "%" представляет собой объемный процент объема растворителя в общем объеме растворителей. Растворитель A_1 : 0,01% водный раствор трифторуксусной кислоты (TFA); Растворитель B_1 : 0,01% раствор ацетонитрила и трифторуксусной кислоты. "%" представляет собой объем растворителя в общем объеме растворителей. Метод градиентного элюирования 2: 80-5% растворителя A_2 и 20-95% растворителя B_2 (1,5 мин), а затем 95% растворителя B_2 и 5% растворителя A_2 (за 2 мин), "%" представляет собой объем растворителя в общем объеме растворителей. Растворитель A_2 : 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония; Растворитель B_2 : ацетонитрил.

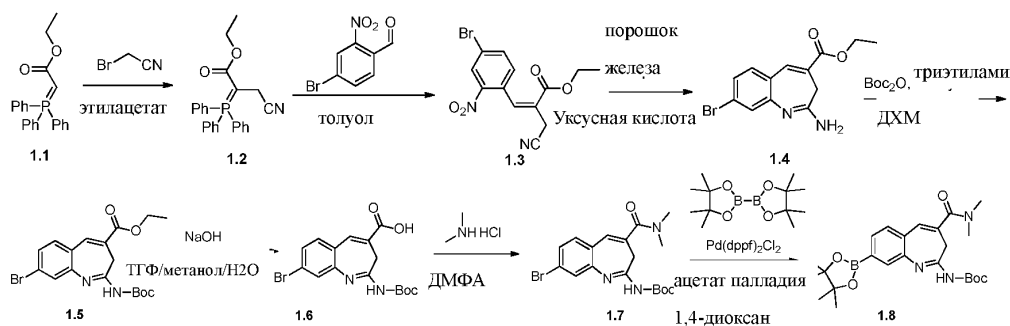
Все соединения в настоящем описании были разделены препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией, колоночной хроматографией или колоночной флэш-хроматографией.

Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографическую очистку (препаративная ВЭЖХ) проводили на ВЭЖХ Shimadzu LC-20, хроматографическая колонка: xbridge Pre C18, 10 мкм, 19×250 мм. Препаративный метод: подвижная фаза А: 0,05% водный раствор трифторуксусной кислоты (% от объема), подвижная фаза В: ацетонитрил; метод градиентного элюирования: 25-75% растворителя А и 75-25% растворителя В; длина волны детектирования: 214, и/или 254, и/или 262 нМ. скорость потока: 10,0 мл/мин.

Колоночную флэш-хроматографию (флэш-система/CheetahTM) проводили на Agela Technologies MP200, в качестве разделительной колонки использовали флэш-колонку Silica-CS (80 г), № по каталогу CS140080-0.

Использовали тонкослойную хроматографию Yantai xinnuo chemical, толщина покрытия 0,2±0,03 мм. В колоночной хроматографии обычно использовали силикагель Yantai Huanghai 200-300 меш силикагель в качестве носителя.

Вариант реализации 1. Синтез соединений 1.7 и 1.8.



Стадия 1. Синтез соединения 1.2.

Соединение 1.1 (20 г, 57,4 ммоль) и бромацетонитрил (6,9 г, 57,4 ммоль) растворяли в этилацетате (200 мл), реакционную систему нагревали до температуры кипения и перемешивали в течение 3 ч, твердое вещество удаляли путем фильтрования. Фильтрационный осадок дважды промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и с получением соединения 1.2 (17 г, выход: 76%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое можно непосредственно использовать на следующей стадии.

Стадия 2. Синтез соединения 1.3.

Раствор смеси 4-бром-2-нитробензальдегида (10 г, 43,9 ммоль), соединения 1.2 (17 г, 43,9 ммоль) и толуола (170 мл) перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч, полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через небольшой слой силикагеля, элюировали 25% растворе этилацетата в петролейном эфире до тех пор, пока продукт не мог быть обнаружен с помощью ТСХ, большую часть элюента удаляли путем концентрирования при пониженном давлении, остаточный раствор оставляли при -18°C в течение 16 ч. Фильтровали, фильтрационный осадок сушили с получением соединения 1.3 (8,2 г, выход: 55%) в виде беловатого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез соединения 1.4.

Смесь соединения 1.3 (4,2 г, 12,4 ммоль) и уксусной кислоты (80 мл) нагревали до 80°C , к указанной смеси добавляли порошок железа (4,1 г, 74,3 ммоль) за 15 мин, температуру реакции поддерживали не более 90°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали 3 раза этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток разбавляли охлажденной водой и доводили до $\text{pH} > 8$ водным раствором насыщенного бикарбоната натрия, объединенные органические слои промывали соевым раствором, отделяли органический слой и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток растирали с 10% раствором этилацетата в петролейном эфире, фильтровали, фильтрационный осадок сушили с получением соединения 1.4 (3,0 г, выход: 78%) в виде беловатого твердого вещества.

Стадия 4. Синтез соединения 1.5.

К раствору соединения 1.4 (3,0 г, 9,7 ммоль) и триэтиламин (1,47 г, 14,6 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат ($(\text{Boc})_2\text{O}$, 3,2 г, 14,6 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и затем разбавляли дихлорметаном (100 мл), органический слой последовательно промывали соляной кислотой (3,0 М), водным насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, отделяли органический слой и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток растирали с 10% раствором этилацетата в петролейном эфире, фильтровали, фильтрационный осадок сушили с получением соединения 1.5 (1,6 г, выход: 40%) в виде беловатого твердого вещества.

m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.

Стадия 5. Синтез соединения 1.6.

К ледяному раствору соединения 1.5 (1,6 г, 3,91 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (50 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (1,0 М, 5,9 мл, 5,9 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем доводили pH до 6 соляной кислотой (0,5 М), полученную смесь экстрагировали дважды этилацетатом, объединенные органические слои промывали соевым раствором, отделяли органическую фазу и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 1.6 (1,1 г, выход: 74%) в виде светло-желтой пены.

m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.

Стадия 6. Синтез соединения 1.7.

Смесь соединения 1.6 (1,1 г, 2,8 ммоль), 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (1,6 г, 4,33 ммоль), гидрохлорида диметиламина (470 мг, 5,77 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (560 мг, 4,37 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную систему разбавляли этилацетатом (100 мл) и последовательно промывали водой и соевым раствором, отделяли органическую фазу и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/дихлорметан (ДХМ) = 1/20) с получением соединения 1.7

(400 мг, выход: 34%) в виде светло-желтого твердого вещества.

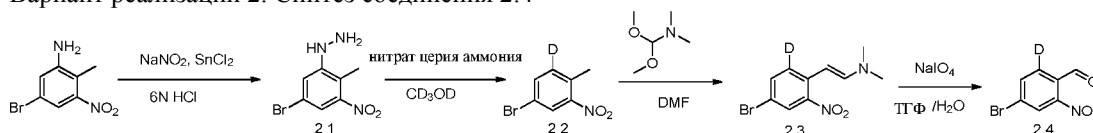
m/z : $[M+H]^+$ 408.

Стадия 8. Синтез соединения 1.8.

Смесь соединения 1.7 (380 мг, 0,93 ммоль), ацетата калия (274 мг, 2,79 ммоль), бис-(пинаcolato)дибора (354 мг, 1,40 ммоль) и $Pd(dppf)_2Cl_2$ в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 ч в защитной атмосфере N_2 . Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, целит промывали 10% раствором метанола в ДХМ, фильтрат концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/ ДХМ = 1/20-1/10) с получением соединения 1.8 (208 мг, выход: 49%) в виде красного твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 456.

Вариант реализации 2. Синтез соединения 2.4



Стадия 1. Синтез соединения 2.1.

К ледяной суспензии 5-бром-2-метил-3-нитроанилина (2,0 г, 8,66 ммоль), воды (8 мл) и соляной кислоты (6 N, 8 мл) добавляли водный раствор нитрита натрия (627 мг, 9,09 ммоль, 5 мл) и затем добавляли концентрированный раствор хлорида олова в соляной кислоте (5,4 г, 25,9 ммоль, 5 мл), реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционный раствор нейтрализовали концентрированным раствором аммиака до pH 8 и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали с трет-бутилметилловым эфиром, фильтровали с получением соединения 2.1 (700 мг, выход: 33%) в виде светло-желтого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 246.

Стадия 2. Синтез соединения 2.2.

К раствору нитрата церия аммония (3,28 г, 5,97 ммоль) в метаноле- D_4 (7 мл) добавляли соединение 2.1 (700 мг, 2,84 ммоль) одной порцией. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (100% петролейный эфир) с получением соединения 2.2 (300 мг, выход: 49%) в виде светло-желтого масла.

Стадия 3. Синтез соединения 2.3.

Соединение 2.2 (0,85 г, 3,92 ммоль) и N,N -диметилформамида диметилацеталь (5 мл) растворяли в ДМФА (10 мл), реакционную систему перемешивали при 105°C в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 2.3 (1,0 г, выход: 94%) в виде красного твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 272.

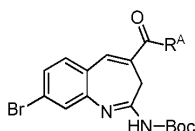
Стадия 4. Синтез соединения 2.4.

К раствору соединения 2.3 (1,0 г, 3,93 ммоль) в смешанном растворителе ТГФ и H_2O (5 мл/5 мл) добавляли периодат натрия (2,5 г, 11,8 ммоль), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, нерастворенное вещество фильтровали, фильтрат экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1-5/1) с получением соединения 2.4 (200 мг, выход: 22%) в виде светло-желтого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

Вариант реализации 3. Синтез соединений 1.9-1.13.

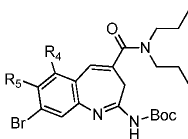
Соединения 1.9-1.13 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 1 соединение 1.7, путем замены диметиламина гидрохлорида на соответствующие амины на стадии 6



№	R ^A	MS
1 9		m/z [M+H] ⁺ 448
1 10		m/z [M+H] ⁺ 464
1 11		m/z [M+H] ⁺ 434
1 12		m/z [M+H] ⁺ 450
1 13		m/z [M+H] ⁺ 463

Вариант реализации 4. Синтез соединений 1.14-1.17.

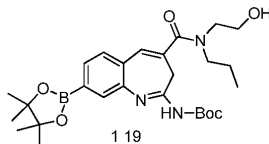
Соединения 1.14-1.17 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 1 соединение 1.7, путем замены 4-бром-2-нитробензальдегида на 4-бром-2-метокси-6-нитробензальдегид, 4-бром-2-метил-6-нитробензальдегид, 4-бром-2-хлор-6-нитробензальдегид или соединение 2.4 на стадии 2



№	R ₄	R ₅	MS
1 14	-OCH ₃	H	m/z [M+H] ⁺ 494
1 15	-CH ₃	H	m/z [M+H] ⁺ 478
1 16	-Cl	H	m/z [M+H] ⁺ 498
1 17	-D	H	m/z [M+H] ⁺ 465

Вариант реализации 5. Синтез соединения 1.19.

Соединение 1.19 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 1 соединение 1.8, путем замены диметиламина гидрохлорида на 2-(пропиламино)этанол на стадии 6

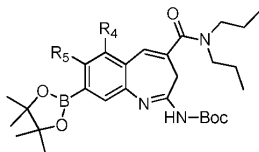


m/z [M+H]⁺ 514.

Вариант реализации 6. Синтез соединений 1.20-1.22.

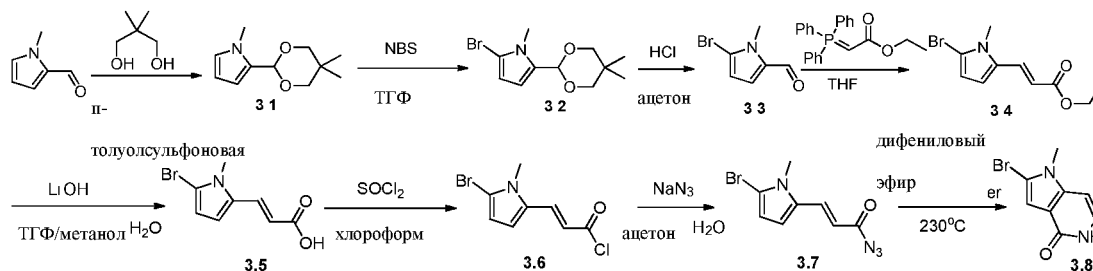
Соединение 1.20 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 1 соединение 1.8, путем замены соединения 1.7 на соединение 1 10 на стадии 7.

Соединения 1 21 и 1 22 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 1 соединение 1.8, путем замены 4-бром-2-нитробензальдегида на 4-бром-5-фтор-2-нитробензальдегид или 4-бром-2-фтор-6-нитробензальдегид на стадии 2



№	R ₄	R ₅	MS
1 20	H	H	m/z [M+H] ⁺ 512
1 21	H	F	m/z [M+H] ⁺ 530
1 22	F	H	m/z [M+H] ⁺ 530

Вариант реализации 7. Синтез соединения 3.8



Стадия 1. Синтез соединения 3.1.

1, Синтез катализатора на основе п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (100 мг) и бензол (20 мл) нагревали до температуры кипения в течение 2 ч в аппарате Дина-Старка до того, как раствор стал прозрачным

2, Раствор 1-метил-1H-пиррол-2-карбальдегида (2,0 г, 18,3 ммоль) и 2,2-диметилпропан-1,3-диола (4,9 г, 47,6 ммоль) в бензоле (20 мл) нагревали до температуры кипения в течение 15 мин в аппарате Дина-Старка, полученный катализатор на основе п-толуолсульфоновой кислоты медленно добавляли по каплям к указанному выше раствору, после добавления реакцию перемешивали при 85°C в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир = 1/100) с получением соединения 3.1 (1,0 г, выход: 28%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,59-6,58 (m, 1H), 6,25-6,23 (m, 1H), 6,06-6,05 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,78 (d, J=11,2 Гц, 2H), 3,63 (d, J=10,8 Гц, 2H), 1,33 (s, 3H), 0,82 (s, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения 3.2.

К раствору соединения 3.1 (1,0 г, 5,12 ммоль) в ТГФ (10 мл) небольшими порциями добавляли N-бромсукцинимид (NBS) (960 мг, 5,38 ммоль), реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем разбавляли этилацетатом (100 мл), органический слой промывали водным раствором гидроксида натрия (2,0 М) и соевым раствором, отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/ петролейный эфир = 1/100-1/10) с получением соединения 3.2 (800 мг, выход: 57%) в виде бесцветного масла, которое можно непосредственно использовать на следующей стадии.

Стадия 3. Синтез соединения 3.3.

К раствору соединения 3.2 (800 мг, 2,92 ммоль) в ацетоне (4 мл) добавляли концентрированную соляную кислоту (1 мл), реакцию перемешивали при 40°C в течение 1 ч и затем разбавляли водой (50 мл), смесь экстрагировали 3 раза этилацетатом, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат/ петролейный эфир = 1/9) с получением соединения 3.3 (145 мг, выход: 26%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,45 (s, 1H), 6,90 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,23 (d, J= 4,4 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез соединения 3.4.

К раствору соединения 3.3 (145 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ (10 мл) небольшими порциями добавляли этил(трифенилфосфоранилиден)ацетат (537 г, 1,54 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, пока ТСХ не показала завершение реакции, реакцию гасили путем добавления воды (30 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением соединения 3.4 (200 мг, выход: 100%) в виде беловатого твердого вещества.

Стадия 5. Синтез соединения 3.5.

К раствору соединения 3.4 (200 мг, 0,77 ммоль) в смешанном растворителе метанола (2 мл), ТГФ (0,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (162 мг, 3,87 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем гасили путем добавления соляной кислоты (3,0 М) и доводили pH до 5. Смесь дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соевым раствором, отделяли органическую фазу, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 3.5 (170 мг, выход: 95%) в виде желтоватого твердого вещества, которое можно непосредственно использовать на следующей стадии.

Стадия 6. Синтез соединения 3.6.

К раствору соединения 3.5 (170 мг, 0,74 ммоль) в хлороформе (2 мл) добавляли тионилхлорид (1 мл) и каплю ДМФА в защитной атмосфере N₂, после добавления реакцию перемешивали и нагревали до

температуры кипения и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 3.6 (165 мг, выход: 90%) в виде коричневого твердого вещества, которое можно непосредственно использовать на следующей стадии.

Стадия 7. Синтез соединения 3.7.

К ледяному раствору соединения 3.6 (165 мг, 0,66 ммоль) в ацетоне (5,0 мл) добавляли водный раствор насыщенного азид натрия (1 мл). Реакционную систему интенсивно перемешивали на ледяной бане, пока ТСХ не показала завершение реакции. Реакционную систему разбавляли дихлорметаном и промывали водой и соевым раствором, отделяли органическую фазу, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 3.7 (188 мг, выход: 100%) в виде желтого твердого вещества, которое можно непосредственно использовать на следующей стадии.

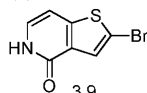
Стадия 8. Синтез соединения 3.8.

Дифениловый эфир (3 мл) добавляли в 10 мл круглодонную колбу с трубкой для конденсации воздуха, колбу нагревали до 240°C, к указанному выше раствору медленно добавляли с помощью шприца раствор соединения 3.7 (188 мг, 0,74 ммоль) в дихлорметане (3 мл), реакционную систему перемешивали при 240°C в течение 20 мин и затем охлаждали до 50°C, реакционную систему выливали в петролейный эфир (50 мл) и перемешивали в течение 2 ч, полученную смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали петролейным эфиром, сушили с получением соединения 3.8 (90 мг, выход: 54%) в виде темно-серого твердого вещества.

m/z: [M+H]⁺ 227.

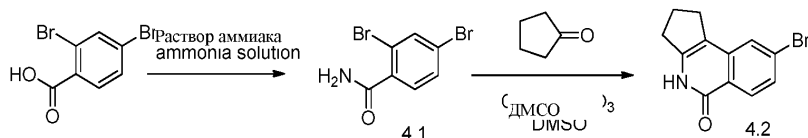
Вариант реализации 8. Синтез соединения 3.9.

Соединение 3.9 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 7 соединение 3.8, путем замены соединения 3.3 на 5-бромтиофен-2-карбальдегид на стадии 4:



m/z: [M+H]⁺ 230.

Вариант реализации 9. Синтез соединения 4.2



Стадия 1. Синтез соединения 4.1.

К раствору 2,4-дибромбензойной кислоты (1,0 г, 3,57 ммоль) в ДМФА (10 мл) последовательно добавляли 1-гидроксibenзотриазол (530 мг, 3,93 ммоль) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (820 мг, 4,29 ммоль). Реакционную систему охлаждали до 0°C и добавляли раствор аммиака (20 мл, 25%), после добавления реакционную систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К реакционной системе добавляли воду (50 мл), фильтровали, фильтрационный осадок промывали 3 раза водой, сушили с получением соединения 4.1 (660 мг, выход: 66%) в виде белого твердого вещества.

m/z: [M+H]⁺ 278.

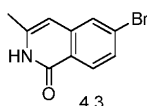
Стадия 2. Синтез соединения 4.2.

Бромид меди (15,4 мг, 0,11 ммоль), карбонат цезия (701 мг, 2,15 ммоль), соединение 4.1 (300 мг, 1,08 ммоль), цикlopentanон (136 мг, 1,61 ммоль) и диметилсульфоксид (ДМСО) (10 мл) добавляли в герметичную пробирку (20 мл), атмосферу пробирки 3 раза заменяли N₂. Реакционную систему перемешивали при 80°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры, к реакционной системе добавляли солевой раствор (50 мл) и этилацетат (50 мл), отделяли органический слой, водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток растирали со смешанным растворителем трет-бутилметилового эфира (50 мл) и дихлорметана (5 мл), фильтровали, фильтрационный осадок сушили с получением соединения 4.2 (150 мг, выход: 42%) в виде желтого твердого вещества.

m/z: [M+H]⁺ 264.

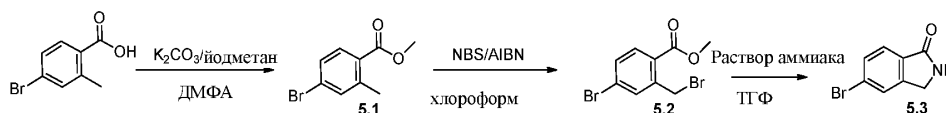
Вариант реализации 10. Синтез соединения 4.3.

Соединение 4.3 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 9 соединение 4.2, путем замены цикlopentanона на ацетон на стадии 2:



m/z: [M+H]⁺ 238.

Вариант реализации 11. Синтез соединения 5.3



Стадия 1. Синтез соединения 5.1.

К раствору 4-бром-2-метилбензойной кислоты (1,0 г, 4,65 ммоль) в ДМФА (10 мл) последовательно добавляли карбонат калия (670 мг, 4,89 ммоль) и йодметан (900 мг, 6,98 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем гасили путем добавления воды (60 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 5.1 (1,0 г, выход: 93%) в виде светло-красного масла, которое можно непосредственно использовать на следующей стадии.

Стадия 2. Синтез соединения 5.2.

К раствору соединения 5.1 (300 мг, 1,31 ммоль) в хлороформе (10 мл) одной порцией добавляли NBS (350 мг, 1,96 ммоль) и азодиизобутиронитрил (100 мг, 0,65 ммоль). Реакционную систему нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, фильтрат промывали солевым раствором, отделяли органическую фазу, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 5.2 (300 мг, выход: 75%) в виде красного масла, которое можно непосредственно использовать на следующей стадии.

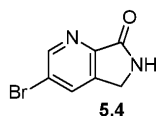
Стадия 3. Синтез соединения 5.3.

К раствору соединения 5.2 (300 мг, 0,97 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли раствор аммиака (2 мл). Реакционную систему перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Полученное твердое вещество фильтровали, после вакуумной сушки получали соединение 5.3 (100 мг, выход: 50%) в виде беловатого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 212.

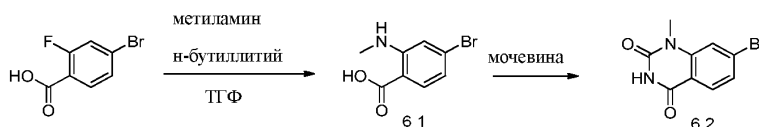
Вариант реализации 12. Синтез соединения 5.4.

Соединение 5.4 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 11 соединение 5.3, путем замены 4-бром-2-метилбензойной кислоты на 5-бром-3-метилпиридин-2-карбоновую кислоту на стадии 1:



m/z : $[M+H]^+$ 213.

Вариант реализации 13. Синтез соединения 6.2



Стадия 1. Синтез соединения 6.1.

Раствор метиламина в тетрагидрофуране (2,0 М, 11 мл, 27,8 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) на ледяной бане, к системе по каплям добавляли н-бутиллитий (8,2 мл, 20,5 ммоль). После добавления реакцию перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем реакционную систему охлаждали до -78°C. К системе добавляли раствор 4-бром-2-фторбензойной кислоты (1,0 г, 4,57 ммоль) в ТГФ (5 мл), перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч и гасили путем добавления соляной кислоты (1,0 М), экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 6.1 (700 мг, выход: 68%) в виде светло-желтого твердого вещества.

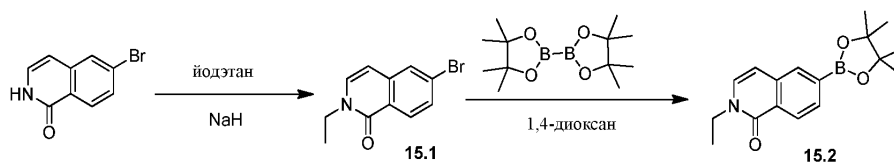
m/z : $[M+H]^+$ 230.

Стадия 2. Синтез соединения 6.2.

Соединение 6.1 (580 мг, 2,52 ммоль) и мочевины (3 г) нагревали до плавления и перемешивали при 150°C в течение 7 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и затем гасили путем добавления воды, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Фильтровали, концентрировали с получением соединения 6.2 (320 мг, выход: 35%) в виде серого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 255.

Вариант реализации 14. Синтез соединений 15.1 и 15.2



Стадия 1. Синтез соединения 15.1.

К ледяному раствору 6-бромизохинолин-1(2H)-она (800 мг, 3,57 ммоль) в ДМФА (8 мл) небольшими порциями добавляли гидрид натрия (160 мг, 3,93 ммоль, 60%), после добавления реакционную систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин, добавляли йодэтан (800 мг, 5,36 ммоль). После добавления реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, реакцию гасили путем добавления воды (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отделяли органическую фазу, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир = 1:4) с получением соединения 15.1 (800 мг, выход: 91%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,30 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,08-4,02 (m, 2 H), 1,40 (t, 3H).

Стадия 2. Синтез соединения 15.2.

К раствору соединения 15.1 (500 мг, 1,98 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) последовательно добавляли ацетат калия (580 мг, 5,95 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (760 мг, 2,97 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (160 мг, 0,19 ммоль) в защитной атмосфере N_2 . Реакционную систему перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и гасили путем добавления воды (60 мл), экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, отделяли органическую фазу, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир= 1:4) с получением соединения 15.2 (500 мг, выход: 83%) в виде желтого твердого вещества.

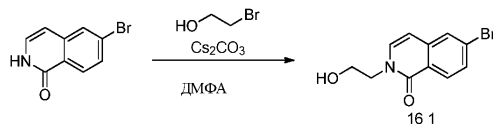
m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.

Вариант реализации 15. Синтез соединений 15.3-15.10.

Соединения 15.3-15.10 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 14 соединение 15., посредством реакции 6-бромизохинолин-1(2H)-она, 6-бром-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она, соединения 3.9, 4.2, 4.3 или 5.4 с соответствующими йодидами или бромидами.

№	Химическое название	MS
15.3	6-бром-2-этил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он	m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254
15.4	5-бром-2-этилизоиндолин-1-он	m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239
15.5	6-бром-2-этил-3-метилизохинолин-1(2H)-он	m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266
15.6	6-бром-2-изобутилизохинолин-1(2H)-он	m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 280
15.7	6-бром-2-пропилизохинолин-1(2H)-он	m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266
15.8	8-бром-4-этил-2,3-дигидро-1H-циклопента[с]изохинолин-5(4H)-он	m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292
15.9	2-бром-5-этилтиено[3,2-с]пиридин-4(5H)-он	m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258; ^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 7,60 (s, 1 H), 7,55 (d, $J=1,6$ Гц, 1 H), 6,85 (d, $J=1,6$ Гц, 1 H), 4,12 (m, 2 H), 1,35 (t, 3 H).
15.10	2-бром-5-этил-1-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-4(5H)-он	m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256

Вариант реализации 16. Синтез соединения 16.1



Раствор 6-бромизохинолин-1(2H)-она (150 мг, 0,67 ммоль), карбоната цезия (650 мг, 2,01 ммоль) и 2-бромэтанола (170 мг, 1,34 ммоль) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение

2 дней, реакционную систему разбавляли этилацетатом (100 мл), смесь промывали водой и соевым раствором, органический слой отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток растирали с петролейным эфиром, фильтровали, фильтрационный осадок сушили с получением соединения 16.1 (120 мг, выход: 60%) в виде беловатого твердого вещества.

m/z: [M+H]⁺ 268.

Вариант реализации 17. Синтез соединений 16.2-16.75.

Соединения 16.2-16.75 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 16 соединение 16.1, посредством реакции 6-бромизохинолин-1(2H)-она, 6-бром-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она, 7-бромхиназолин-4(3H)-она, 6-бромфалазин-1(2H)-она, соединения 4.3, 5.3, 5.4 или 6.2 с соответствующими бромидами или хлоридами.

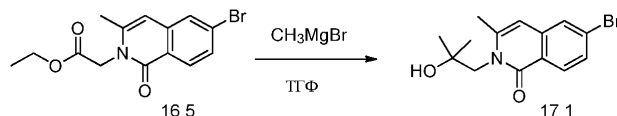
№	Химическое название	MS
16.2	6-бром-2-(3-гидроксипропил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 282
16.3	6-бром-2-(2-гидроксиэтил)-3-метилизохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 282
16.4	6-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 384
16.5	этил-2-(6-бром-3-метил-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)ацетат	m/z: [M+H] ⁺ 324
16.6	этил-2-(6-бром-1-оксо-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)ацетат	m/z: [M+H] ⁺ 312
16.7	этил-2-(6-бром-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)ацетат	m/z: [M+H] ⁺ 310
16.8	2-(6-бром-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)ацетонитрил	m/z: [M+H] ⁺ 263
16.9	7-бром-2-(2-гидроксиэтил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 268
16.10	этил-2-(5-бром-1-оксоизоиндолин-2-ил)ацетат	m/z: [M+H] ⁺ 298
16.11	6-бром-2-(2-(диметиламино)этил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 295
16.12	6-бром-2-(2-метоксиэтил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 282
16.13	6-бром-2-неопентилизохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 294
16.14	2-(6-бром-3-метил-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)ацетонитрил	m/z: [M+H] ⁺ 277
16.15	2-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)ацетонитрил	m/z: [M+H] ⁺ 264
16.16	трет-бутил-2-(6-бром-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)этилкарбамат	/

16.17	7-бром-3-(2-(метилтио)этил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +299
16.18	2-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4 <i>H</i>)-ил)- <i>N</i> -метилацетамид	m/z: [M+H] +296
16.19	2-(6-бром-1-оксофталазин-2(1 <i>H</i>)-ил)ацетонитрил	m/z: [M+H] +264
16.20	7-бром-3-(2-гидроксиэтил)хиназолин-4(3 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +269
16.21	2-(6-бром-1-оксофталазин-2(1 <i>H</i>)-ил)- <i>N</i> -метилацетамид	m/z: [M+H] +296
16.22	2-(6-бром-1-оксоизохинолин-2(1 <i>H</i>)-ил)- <i>N</i> -метилацетамид	m/z: [M+H] +295
16.23	7-бром-1-метил-3-(2-(метилтио)этил)хиназолин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион	m/z: [M+H] +329
16.24	6-бром-2-(2-гидроксиэтил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +269
16.25	6-бром-2-(2-(метилтио)этил)изохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +298
16.26	этил-2-(6-бром-1-оксофталазин-2(1 <i>H</i>)-ил)ацетат	m/z: [M+H] +311
16.27	этил-2-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4 <i>H</i>)-ил)ацетат	m/z: [M+H] +311
16.28	6-бром-2-(2-(метилтио)этил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +299
16.29	этил-2-(3-бром-7-оксо-5 <i>H</i> -пирроло[3,4- <i>b</i>]пиридин-6(7 <i>H</i>)-ил)ацетат	m/z: [M+H] +299
16.30	этил-2-(7-бром-1-метил-2,4-диоксо-1,2-дигидрохиназолин-3(4 <i>H</i>)-ил)ацетат	m/z: [M+H] +341
16.31	6-бром-2-(3-(метилтио)пропил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +313
16.32	3-(6-бром-1-оксофталазин-2(1 <i>H</i>)-ил)пропанамид	m/z: [M+H] +296
16.33	2-(6-бром-1-оксоизохинолин-2(1 <i>H</i>)-ил)- <i>N,N</i> -диметилацетамид	m/z: [M+H] +309
16.34	2-(6-бром-1-оксонизохинолин-2(1 <i>H</i>)-ил)- <i>N</i> -этилацетамид	m/z: [M+H] +309
16.35	6-бром-2-(2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил)изохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +335
16.36	6-бром-2-(2-метоксиэтил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +283
16.37	6-бром-2-бутилизохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +280
16.38	6-бром-2-(оксазол-2-илметил)изохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +305

16.39	6-бром-2-(тиазол-2-илметил)фалазин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +322
16.40	6-бром-2-(изоксазол-5-илметил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +305
16.41	6-бром-2-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +320
16.42	6-бром-2-(пиримидин-2-илметил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +316
16.43	2-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-6-бромизохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +318
16.44	2-(2-(1H-пиразол-1-ил)этил)-6-бромфалазин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +319
16.45	6-бром-2-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +318
16.46	2-((1H-пиразол-3-ил)метил)-6-бромизохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +304
16.47	6-бром-2-((1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +318
16.48	6-бром-2-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +319
16.49	2-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-6-бромизохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +318
16.50	2-((1H-тетразол-5-ил)метил)-6-бромизохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +306
16.51	6-бром-2-((2-метил-2H-тетразол-5-ил)метил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +320
16.52	6-бром-2-((1-метил-1H-тетразол-5-ил)метил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +320
16.53	6-бром-2-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +319
16.54	2-(6-бром-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)уксусная кислота	m/z: [M+H] +282
16.55	трет-бутил-(2-(7-бром-1-метил-2,4-диоксо-1,2-дигидрохиназолин-3(4H)-ил)этил)карбамат	/
16.56	трет-бутил-(2-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)этил)карбамат	/
16.57	трет-бутил-(2-(6-бром-1-оксофалазин-2(1H)-ил)этил)карбамат	/
16.58	6-бром-2-(2-(этилтио)этил)фалазин-1(2H)-он	m/z: [M+H] +313
16.59	диэтил-((6-бром-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)метил)фосфонат	m/z: [M+H] +374
16.60	диэтил-(2-(6-бром-1-оксоизохинолин-2(1H)-	m/z: [M+H]

	ил)этил)фосфонат	+388
16.61	диэтил-(2-(6-бром-1-оксофталазин-2(1 <i>H</i>)-ил)этил)фосфонат	m/z: [M+H] +389
16.62	6-бром-2-(пиразин-2-илметил)изохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +316
16.63	6-бром-2-(оксазол-2-илметил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +306
16.64	6-бром-2-(пиримидин-2-илметил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +317
16.65	6-бром-2-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)метил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +345
16.66	2-бензил-6-бромфталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +315
16.67	6-бром-2-(пиридин-2-илметил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +316
16.68	6-бром-2-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)метил)изохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +376
16.69	6-бром-2-(пиразин-2-илметил)изохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +330
16.70	6-бром-2-((1,4-диметил-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)метил)изохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +332
16.71	6-бром-2-((1-изопропил-1 <i>H</i> -имидазол-2-ил)метил)изохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +346
16.72	6-бром-2-(2-(пиридин-2-ил)этил)изохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +329
16.73	6-бром-2-(пиримидин-2-ил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +303
16.74	6-бром-2-(пиразин-2-илметил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +317
16.75	6-бром-2-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)метил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] +377

Вариант реализации 18. Синтез соединения 17.1



Соединение 16.5 (50,0 мг, 0,154 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл), раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане, к указанному раствору добавляли бромид метилмагния (0,18 мл, 3 М, 0,54 ммоль) в защитной атмосфере N₂. Затем удаляли ледяную баню и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, добавляли водный раствор насыщенного хлорида аммония (20 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл×2), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением соединения 17.1 (13 мг, выход: 27%) в виде желтого твердого вещества.

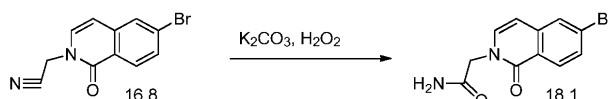
m/z: [M+H]⁺ 310.

Вариант реализации 19. Синтез соединений 17.2-17.5.

Соединения 17.2-17.5 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для варианта реализации 18 соединение 17.1, путем замены соединения 16.5 на 16.6, 16.23, 16.26 или 16.27.

№	Химическое название	MS
17.2	6-бром-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)изохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 296
17.3	6-бром-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 298
17.4	6-бром-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)фталазин-2(1H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 297
17.5	7-бром-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)хиназолин-4(3H)-он	m/z: [M+H] ⁺ 297

Вариант реализации 20. Синтез соединения 18.1



Соединение 16.8 (0,2 г, 0,76 ммоль), карбонат калия (0,21 г, 1,52 ммоль), пероксид водорода (0,5 мл, 30%) и ДМСО (2,0 мл) добавляли в 25 мл колбу. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и затем фильтровали, фильтрационный осадок промывали, с получением соединения 18.1 (160 мг, выход: 80%) в виде светло-желтого твердого вещества.

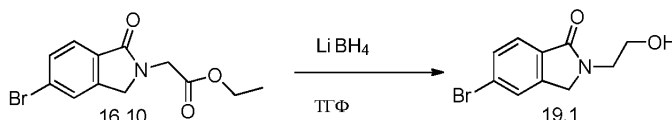
m/z: [M+H]⁺ 281.

Вариант реализации 21. Синтез соединений 18.2-18.4.

Соединения 18.2-18.4 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для варианта реализации 20 соединение 11.1, путем замены соединения 16.8 на 16.14, 16.15 или 16.19.

№	Химическое название	MS
18.2	2-(6-бром-3-метил-1-оксоизохинолин-2(1H)-ил)ацетамид	m/z: [M+H] ⁺ 295
18.3	2-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4H)-ил)ацетамид	m/z: [M+H] ⁺ 282
18.4	2-(6-бром-1-оксофталазин-2(1H)-ил)ацетамид	m/z: [M+H] ⁺ 282

Вариант реализации 22. Синтез соединения 19.1

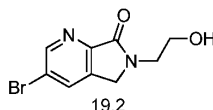


Соединение 16.10 (55 мг, 0,18 ммоль), боргидрид лития (0,5 мл, 2 М ТГФ раствор) и ТГФ (1,0 мл) добавляли в 25 мл колбу. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Фильтровали, фильтрат добавляли в воду (10 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол/ДХМ = 1/10) с получением соединения 19.1 (23 мг, выход: 50%) в виде белого твердого вещества.

m/z: [M+H]⁺ 256.

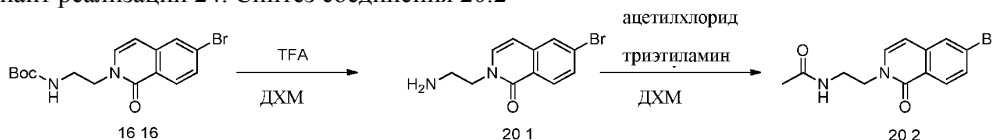
Вариант реализации 23. Синтез соединения 19.2.

Соединение 19.2 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 22 соединение 19.1, путем замены соединения 16.10 на 16.29:



m/z: [M+H]⁺ 257.

Вариант реализации 24. Синтез соединения 20.2



Стадия 1. Синтез соединения 20.1.

Соединение 16.16 (2,80 г, 7,62 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл), трифторуксусную кислоту (TFA)

(15 мл) добавляли в условиях ледяной бани и затем удаляли ледяную баню и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь непосредственно концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 7-8 водным раствором насыщенного карбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (2×50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтровали, растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 20.1 (2,00 г, выход: 98%) в виде желтого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 267.

Стадия 2. Синтез соединения 20.2.

Соединение 20.1 (150 мг, 0,56 ммоль) и триэтиламин (284 мг, 2,81 ммоль) добавляли в ДХМ (3 мл), ацетилхлорид (66 мг, 0,84 ммоль) добавляли в условиях ледяной бани и затем удаляли ледяную баню и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К указанному раствору добавляли воду (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтровали, растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением соединения 20.2 (90 мг, выход: 52%) в виде желтого твердого вещества.

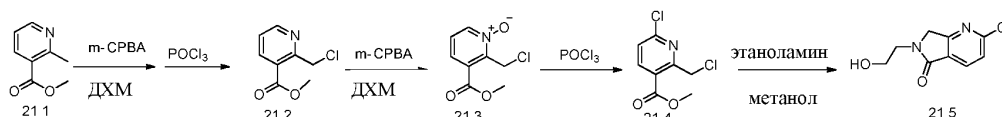
m/z : $[M+H]^+$ 309.

Вариант реализации 25. Синтез соединений 20.3-20.6.

Соединения 20.3-20.6 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 24 соединения 20.2, посредством реакции метансульфонилхлорида, который использовали вместо ацетилхлорида, на стадии 2, с соединением 16.16, 16.55, 16.56 или 16.57.

№	Химическое название	MS
20.3	<i>N</i> -(2-(6-бром-1-оксохинолин-2(1 <i>H</i>)-ил)этил)метансульфонамид	m/z : $[M+H]^+$ 345
20.4	<i>N</i> -(2-(7-бром-1-метил-2,4-диоксо-1,2-дигидрохиназолин-3(4 <i>H</i>)-ил)этил)метансульфонамид	m/z : $[M+H]^+$ 376
20.5	<i>N</i> -(2-(7-бром-4-оксохиназолин-3(4 <i>H</i>)-ил)этил)метансульфонамид	m/z : $[M+H]^+$ 346
20.6	<i>N</i> -(2-(6-бром-1-оксофталазин-2(1 <i>H</i>)-ил)этил)метансульфонамид	m/z : $[M+H]^+$ 346

Вариант реализации 26. Синтез соединения 21.5



Стадия 1. Синтез соединения 21.2.

Соединение 21.1 (10,0 г, 66,2 ммоль), *m*-хлорпербензойную кислоту (*m*-CPBA) (16,3 г, 94,5 ммоль) и ДХМ (140 мл) добавляли в 250 мл колбу. И перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, водный насыщенный раствор бикарбоната натрия добавляли до достижения pH до 7-8, смесь экстрагировали ДХМ (2×50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтровали, растворитель перегоняли при пониженном давлении. К остатку добавляли оксихлорид фосфора (60 мл), и нагревали до температуры кипения и перемешивали в течение 4 ч. Оксихлорид фосфора выпаривали при пониженном давлении, остаток выливали в ледяную воду и доводили pH до нейтрального с помощью карбоната натрия. Фильтровали, растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (петролейный эфир/этилацетат = 0-30%) с получением соединения 21.2 (1,94 г, выход: 16%) в виде оранжевого масла.

m/z : $[M+H]^+$ 186.

Стадия 2. Синтез соединения 21.3.

Соединение 21.3 (1,94 г, 40,5 ммоль), *m*-CPBA (2,25 г, 13,1 ммоль) и ДХМ (25 мл) добавляли в 100 мл колбу. Перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, водный насыщенный раствор бикарбоната натрия добавляли до достижения pH до 7-8, смесь экстрагировали ДХМ (2×50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 21.3 (1,90 г, выход: 90%) в виде белого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 202.

Стадия 3. Синтез соединения 21.4.

Соединение 21.3 (1,90 г, 9,42 ммоль) добавляли в оксихлорид фосфора (20 мл) и перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. Оксихлорид фосфора выпаривали при пониженном давлении, остаток выливали в ледяную воду и доводили pH до нейтрального с помощью карбоната натрия, полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (элюируя: этилацетат/ петролейный эфир = 0-50%) с получением соединения 21.4 (1,40 г, выход: 68%) в виде желтого твердого вещества.

m/z: [M+H]⁺ 220.

Стадия 4. Синтез соединения 21.5.

Соединение 21.4 (0,40 г, 1,82 ммоль), этаноламин (1,8 мл) и метанол (40 мл) добавляли в 100 мл колбу. Перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (метанол/ДХМ = 0-5%) с получением соединения 21.5 (0,37 г, выход: 95%) в виде желтого масла.

m/z: [M+H]⁺ 213.

Вариант реализации 27. Синтез соединения 22.1



Соединение 16.17 (500 мг, 1,67 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2,5 мл), пероксид водорода (2,5 мл) добавляли по каплям в условиях ледяной бани, указанную систему перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Часть растворителя выпаривали при пониженном давлении с помощью водяного насоса, остаток выливали в воду (100 мл), охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 15 мин и затем фильтровали с помощью воронки Бюхнера, полученное твердое вещество промывали водой (2×10 мл) и петролейным эфиром (2×10 мл) и сушили с получением соединения 22.1 (460 мг, выход: 83%) в виде белого твердого вещества.

m/z: [M+H]⁺ 331.

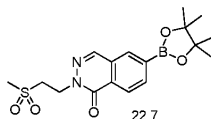
Вариант реализации 28. Синтез соединений 22.2-22.6.

Соединения 22.2-22.6 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 27 соединение 22.1, путем замены соединения 16.7 на 16.23, 16.25, 16.28, 16.31 или 16.58.

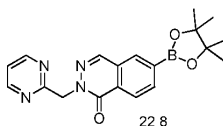
№	Химическое название	MS
22.2	7-бром-1-метил-3-(2-(метилсульфонил)этил)хиназолин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион	m/z: [M+H] ⁺ 361
22.3	6-бром-2-(2-(метилсульфонил)этил)изохинолин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] ⁺ 330
22.4	6-бром-2-(2-(метилсульфонил)этил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] ⁺ 331
22.5	6-бром-2-(2-(метилсульфонил)пропил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] ⁺ 345
22.6	6-бром-2-(2-(этилсульфонил)этил)фталазин-1(2 <i>H</i>)-он	m/z: [M+H] ⁺ 345

Вариант реализации 29. Синтез соединений 22.7-22.8.

Соединения 22.7-22.8 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 14 соединение 24,1 на стадии 2, путем взаимодействия соединения 22.4 или 16.64 с бис-(пинаколато)дибором:



m/z: [M+H]⁺ 379.



m/z: [M+H]⁺ 365.

Вариант реализации 30. Синтез соединения 22.11

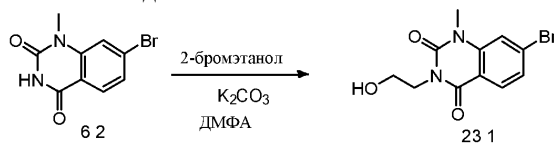


Соединение 16.31 (1,22 г, 4,08 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (10 мл), пероксид водорода (10 мл) добавляли в условиях ледяной бани, указанную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционный раствор выливали в воду (100 мл), смесь охлаждали до 0°C и доводи-

ли pH до слабой щелочности водным раствором насыщенного бикарбоната натрия, экстрагировали 10% раствором метанола в ДХМ (3×30 мл), объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 22.11 (1,15 г, выход: 89%) в виде светло-желтого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 315.

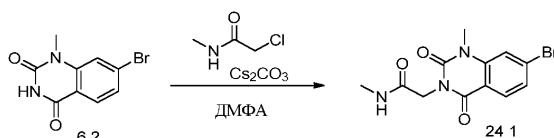
Вариант реализации 31. Синтез соединения 23.1



Соединение 6.2 (150 мг, 0,59 ммоль), 2-бромэтанол (81 мг, 0,65 ммоль) и карбонат калия (122 мг, 0,88 ммоль) добавляли в ДМФА (8 мл), указанную систему перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакцию гасили путем добавления воды после охлаждения до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением соединения 23.1 (70 мг, выход: 27%) в виде белого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 299.

Вариант реализации 32. Синтез соединения 24.1

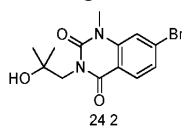


Соединение 6.2 (150 мг, 0,59 ммоль), 2-хлор-N-метилацетамид (70 мг, 0,65 ммоль) и карбонат цезия (287 мг, 0,88 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), указанную систему перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Реакцию гасили путем добавления воды и твердые вещества осаждались. Фильтровали и промывали водой, фильтрационный осадок сушили с получением соединения 24.1 (85 мг, выход: 44%) в виде серого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 326.

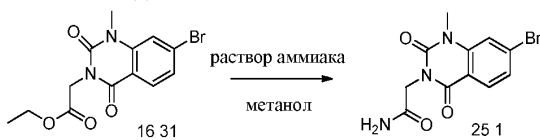
Вариант реализации 33. Синтез соединения 24.2.

Соединение 24.2 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 32 соединение 24.1, путем замены 2-хлор-N-метилацетамида на 1-хлор-2-метил-2-пропанол:



m/z : $[M+H]^+$ 327.

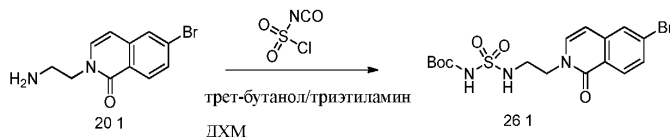
Вариант реализации 34. Синтез соединения 25.1



Соединение 16.30 (0,3 г, 0,8 ммоль), раствор метиламин в тетрагидрофуране (2,0 М, 10,0 мл) добавляли в 25 мл герметичную пробирку. Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем фильтровали. Фильтрационный осадок промывали петролейным эфиром, сушили с получением соединения 25.1 (180 мг, выход: 66%) в виде белого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 312.

Вариант реализации 35. Синтез соединения 26.1

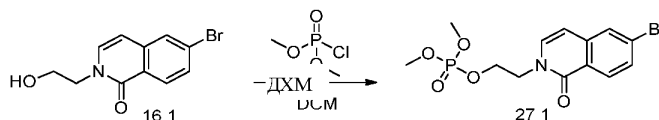


Хлорсульфонилоизоцианат (0,2 г, 1,41 ммоль), трет-бутанол (0,19 г, 2,54 ммоль), ДХМ (3,0 мл) добавляли в 25 мл колбу. Реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. И затем к указанному раствору добавляли соединение 20.1 (0,38 г, 1,41 ммоль) и раствор триэтиламина (0,71 г, 7,0 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. реакцию гасили путем добавления H₂O (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (ДХМ/ метанол= 10/1) с получением соединения 26,1 (0,26 г, выход: 42%) в виде белого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 446.

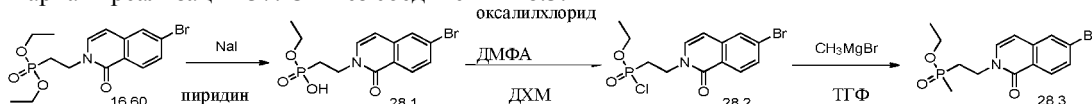
Вариант реализации 36. Синтез соединения 27.1



К ледяному раствору соединения 16.1 (100 мг, 0,373 ммоль) и диметилхлорфосфата (108 мг, 0,746 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли пиридин (148 мг, 1,86 ммоль). Реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением соединения 27.1 (140 мг, выход: 99%) в виде бесцветного масла.

m/z : $[M+H]^+$ 376.

Вариант реализации 37. Синтез соединения 28.3.



Стадия 1. Синтез соединения 28.1.

Соединение 16.60 (1,55 г, 3,99 ммоль) и йодид натрия (1,79 г, 8,93 ммоль) добавляли в пиридин (15 мл), указанную систему перемешивали при 115°C в течение ночи. Указанную систему охлаждали до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в воде, экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром, чтобы избавиться от примесей. Водный слой доводили до pH 2 с помощью 2н. соляной кислоты и затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 28.1 (1,15 г, выход: 80%) в виде белого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 360.

Стадия 2. Синтез соединения 28.2.

Оксалилхлорид (0,81 г, 6,39 ммоль) добавляли в ДХМ (20 мл), добавляли 2 капли ДМФА и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К указанному раствору по каплям добавляли раствор соединения 28.1 (1,15 г, 3,19 ммоль) в ДХМ (20 мл). Затем перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 1.4 (1,21 г, выход: 100%) в виде желтого масла.

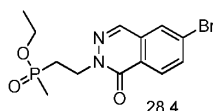
Стадия 3. Синтез соединения 28.3.

К раствору соединения 28.2 (1,21 г, 3,19 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли раствор бромид метилмагния в этиловом эфире (2,1 мл, 6,30 ммоль, 3 М) при -30°C. Реакционную систему перемешивали при -30°C в течение 1,5 ч и затем гасили путем добавления водного раствора насыщенного хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия. Фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/метанол = 10/1) с получением соединения 28.3 (1,0 г, выход: 87%) в виде желтого масла.

m/z : $[M+H]^+$ 358.

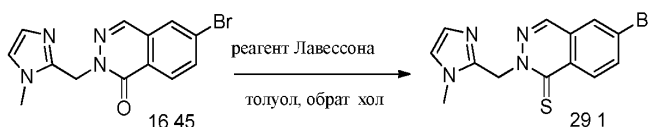
Вариант реализации 38. Синтез соединения 28.4.

Соединение 28.4 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 37 соединение 28.3, путем замены соединения 16.60 на соединение 16.61:



m/z : $[M+H]^+$ 359.

Вариант реализации 39. Синтез соединения 29.1

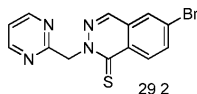


Соединение 16.45 (100 мг, 0,314 ммоль) и реагент Лавессона (380 мг, 0,942 ммоль) растворяли в толуоле (3 мл), указанную систему перемешивали при 110°C в течение 7 дней. Концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/метанол = 20/1) с получением соединения 29.1 (75 мг, выход: 71%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

m/z : $[M+H]^+$ 334.

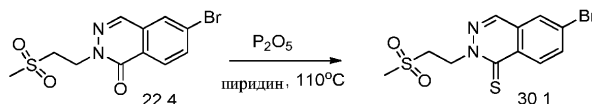
Вариант реализации 40. Синтез соединения 29.2.

Соединение 29.2 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 39 соединение 29.1, путем замены соединения 16.45 на соединение 16.64:



m/z : $[M+H]^+$ 335.

Вариант реализации 41. Синтез соединения 30.1



К смеси соединения 22.4 (500 мг, 1,51 ммоль) и пентасульфида фосфор (1,01 г, 4,53 ммоль) добавляли пиридин (20 мл), реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч и затем нагревали до 130°C и перемешивали в течение 2 ч. Концентрировали при пониженном давлении, остаток диспергировали в растворе аммиака (10 мл), перемешивали в течение 10 мин. Фильтровали, фильтративный осадок снова диспергировали в растворе аммиака (10 мл), перемешивали в течение 10 мин. Фильтровали, фильтративный осадок сушили в вакууме с получением соединения 30.1 (410 мг, выход: 78%) в виде серого твердого вещества.

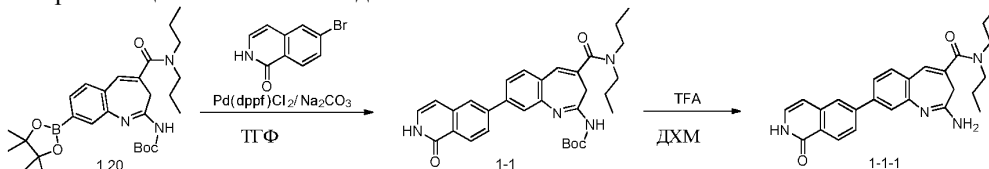
m/z : $[M+H]^+$ 347.

Вариант реализации 42. Синтез соединений 30.2-30.6.

Соединения 30.2-30.6 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для варианта реализации 41 соединение 30.1, путем замены соединения 22.4 на соединения 16.42, 16.62, 16.68, 16.74 или 16.75.

№	Химическое название	MS
30.2	6-бром-2-(пиримидин-2-илметил)изохинолин-1(2H)-тион	m/z : $[M+H]^+$ 332
30.3	6-бром-2-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)метил)изохинолин-1(2H)-тион	m/z : $[M+H]^+$ 392
30.4	6-бром-2-(пиразин-2-илметил)изохинолин-1(2H)-тион	m/z : $[M+H]^+$ 332
30.5	6-бром-2-(пиразин-2-илметил)фалазин-1(2H)-тион	m/z : $[M+H]^+$ 333
30.6	6-бром-2-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)метил)фалазин-1(2H)-тион	m/z : $[M+H]^+$ 393

Вариант реализации 43. Синтез соединения 1-1-1



Стадия 1. Синтез соединения 1-1.

К раствору соединения 1.20 (101 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (5 мл) последовательно добавляли 6-бромизохинолин-1(2H)-он (44 мг, 0,2 ммоль), водный раствор карбоната натрия (2,0 М, 2,0 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (10 мг) в защитной атмосфере N₂, после добавления реакционную систему замещали 3 раза N₂, перемешивали при 70°C в течение от 20 мин до 2 ч, пока ТСХ не показала завершение реакции. Реакцию гасили путем добавления воды (10 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединенные органические слои промывали соевым раствором, отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением соединения 1-1 (44 мг, выход: 43%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2. Синтез соединения 1-1-1.

К ледяному раствору соединения 1-1 (20 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли TFA (2 мл), после добавления реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя, остаток промывали 50% раствором этилацетата в петролейном эфире, фильтровали с получением соединения 1-1-1 (9,4 мг, выход: 44%) в виде белого твердого вещества.

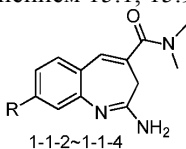
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,37 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,21 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,43 (t, J=7,0 Гц, 4H), 3,30 (s, 2H),

1,76-1,61(m, 4H), 1,08 -0,79 (m, 6H);

m/z: [M+H]⁺ 429.

Вариант реализации 44. Синтез соединений 1-1-2-1-1-4.

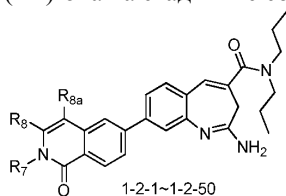
Соединения 1-1-2-1-1-4 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, путем взаимодействия соединения 1.8, которое использовали вместо соединения 1.20 на стадии 1, с соединением 15.1, 15.9 или 15.10:

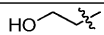


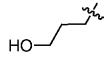
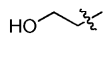
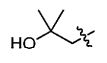
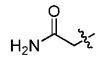
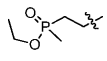
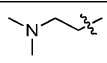
№	R	¹ H ЯМР и/или MS
1-1-2		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,43 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,97 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,87 - 7,81 (m, 2 H), 7,75 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,71 - 7,69 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 4,12 (q, J = 8,0 Гц, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,24 - 3,09 (m, 6 H), 1,38 (t, J = 8,0 Гц, 3 H); m/z: [M+H] ⁺ 401.
1-1-3		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 7,99 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,57 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,98 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,15 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,39 (s, 2 H), 3,24 (br. s, 3 H), 3,10 (br. s, 3 H), 1,40 (t, J = 7,6 Гц, 3 H); m/z: [M+H] ⁺ 407.
1-1-4		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 7,70 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,15 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,40 (s, 2 H), 3,26 (br. s, 3 H), 3,11 (br. s, 3 H), 1,39 (t, J = 7,2 Гц, 3 H); m/z: [M+H] ⁺ 404.

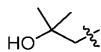
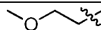
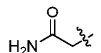
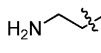
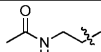
Вариант реализации 45. Синтез соединений 1-2-1-1-2-51.

Соединения 1-2-1-1-2-51 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 15.1, 15.5, 15.6, 15.7, 15.8, 16.1, 16.2, 16.3, 16.9, 16.11, 16.12, 16.13, 16.16, 16.22, 16.25, 17.1, 17.2, 18.1, 18.2, 20.3, 22.3, 26.1, 16.33, 16.34, 16.35, 16.37, 16.38, 16.40, 16.41, 16.42, 16.43, 16.45, 16.46, 16.47, 16.48, 16.49, 16.50, 16.51, 16.52, 16.53, 16.54, 16.59, 16.62, 16.68, 16.69, 16.70, 16.71, 16.72, 27.1 или 28.3, которое использовали вместо 6-бромизохинолин-1(2H)-она на стадии 1 с соединением 1.20:



№	R ₇	R ₈	R _{8a}	¹ H ЯМР и/или MS
1-2-1	этил			¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,44 - 8,38 (m, 1 H), 7,85 - 7,75 (m, 4 H), 7,70 - 7,66 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 4,15 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,54 - 3,42 (m, 4 H), 3,38 (s, 2 H), 3,20 - 3,13 (m, 2 H), 3,12 - 3,06 (m, 2 H), 2,36 - 2,25 (m, 2 H), 1,78 - 1,65 (m, 4 H), 1,36 (t, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,04 - 0,87 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 497
1-2-2	этил	мети л	Н	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,36 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,89 - 7,72 (m, 4 H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 4,24 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,54 - 3,41 (m, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 1,35 (t, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,05 - 0,86 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 471.
1-2-3	этил	Н	Н	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,43 - 8,39 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,85 - 7,84 (m, 1 H), 7,66 - 7,65 (m, 2 H), 7,58 - 7,57 (m, 1 H), 7,44 - 7,43 (m, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,81 - 6,79 (m, 1 H), 4,12 (q, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,74 - 3,73 (m, 2 H), 3,46 (br. s, 2 H), 3,03 - 3,01 (m, 2 H), 1,71 - 1,68 (m, 4 H), 1,39 (t, J = 4,8 Гц, 3 H), 0,98 - 0,91 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 457.
1-2-4	пропил	Н	Н	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,42 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,97 (br. s, 1 H), 7,88 - 7,78 (m, 2 H), 7,75 (br. s, 1 H), 7,68 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,44 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,10 (br. s, 1 H), 6,79 (d, J = 7,0 Гц, 1 H), 4,04 (br. s, 2 H), 3,47 (br. s, 4 H), 3,37 (br. s, 2 H), 1,88 - 1,62 (m, 6 H), 1,02 - 0,87 (m, 9 H); m/z: [M+H] ⁺ 471.
1-2-5	изопроп ил	Н	Н	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,43 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 - 7,81 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,41 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 3,90 (d, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,57 - 3,41 (m, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 2,29 - 2,16 (m, 1 H), 1,78 - 1,64 (m, 4 H), 1,05 - 0,88 (m, 12 H); m/z: [M+H] ⁺ 485.
1-2-6		Н	Н	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,45 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,21 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,92 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,32 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,93 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 473.

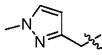
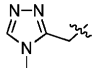
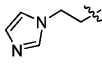
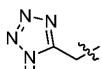
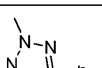
1-2-7		Н	Н	¹ Н ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,44 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,98 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,89 - 7,81 (m, 2 H), 7,76 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,46 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,18 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,63 (t, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 2,06 - 1,97 (m, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 1,06 - 0,84 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 487.
1-2-8		мети л	Н	¹ Н ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,38 - 8,33 (m, 1 H), 7,89 - 7,85 (m, 1 H), 7,84 - 7,80 (m, 1 H), 7,79 - 7,76 (m, 1 H), 7,75 - 7,73 (m, 1 H), 7,70 - 7,67 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,67, 6,55 (two s, 1 H), 4,31 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,90 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 4 H), 3,40 - 3,36 (m, 2 H), 2,59, 2,35 (two s, 3 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 1,04 - 0,85 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 487.
1-2-9		мети л	Н	¹ Н ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,37 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,88 - 7,73 (m, 4 H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 4,37 - 4,28 (m, 2 H), 3,55 - 3,42 (m, 4 H), 3,39 - 3,34 (m, 2 H), 2,66, 2,62 (two, s, 3 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 1,28 (s, 6 H), 1,05 - 0,86 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 515.
1-2-10		Н	Н	¹ Н ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,38 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,84 - 7,89 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,36 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,47 (br. s, 4 H), 3,34 (s, 2 H), 1,73 - 1,67 (m, 4 H), 0,93 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 486.
1-2-11		Н	Н	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,42 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,98 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 1 H), 7,84 - 7,79 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,48 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,41 - 4,21 (m, 2 H), 4,06 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 2,51 - 2,31 (m, 2 H), 1,76 - 1,65 (m, 4 H), 1,60 (d, J = 14,0 Гц, 3 H), 1,26 (t, J = 7,2 Гц, 3 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 563.
1-2-12		Н	Н	¹ Н ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,45 - 8,39 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,91 - 7,85 (m, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,63-7,61 (m, 1 H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,83 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 4,60 (br. s, 2 H), 4,35 (t, J = 6,4 Гц, 2 H), 3,52 - 3,38

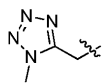
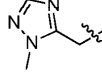
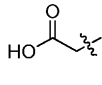
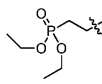
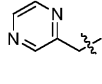
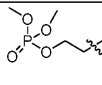
				(m, 4 H), 3,25 - 3,24 (m, 2 H), 2,74 (s, 6 H), 1,74 - 1,64 (m, 4 H), 1,00 - 0,85 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 500.
1-2-13		Н	Н	¹ Н ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,44 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,88 - 7,83 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,51 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,39 (s, 2 H), 1,75 - 1,70 (m, 4 H), 1,27 (s, 6 H) 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 501.
1-2-14		Н	Н	¹ Н ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,44 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,44 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,27 (t, J = 5,2 Гц, 2 H), 3,76 (t, J = 5,2 Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,37 (s, 3 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,76 - 1,70 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 487.
1-2-15	трет-бутил	Н	Н	¹ Н ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,44 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,41 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,71 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,38 (s, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 1,05 (s, 9 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 499.
1-2-16		мети л	Н	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,35 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,89 - 7,86 (m, 1 H), 7,84 - 7,80 (m, 1 H), 7,80 - 7,76 (m, 1 H), 7,76 - 7,73 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,56 - 3,41 (m, 4 H), 3,40 - 3,33 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,79 - 1,64 (m, 4 H), 1,06 - 0,85 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 500.
1-2-17		Н	Н	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,46 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,03 - 8,00 (m, 1 H), 7,93 - 7,88 (m, 1 H), 7,85 - 7,81 (m, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,42 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,85 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,36 (t, J = 5,8 Гц, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 4 H), 3,42 - 3,35 (m, 4 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 1,06 - 0,85 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 472.
1-2-18		Н	Н	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,43 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,97 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,89 - 7,80 (m, 2 H), 7,76 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц,

				1 H), 7,35 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,78 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 4,17 (t, $J = 6,0$ Гц, 2 H), 3,59 (t, $J = 5,8$ Гц, 2 H), 3,56 - 3,39 (m, 4 H), 3,38 - 3,32 (m, 2 H), 1,89 (s, 3 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 1,06 - 0,85 (m, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 514$.
1-2-19		H	H	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,43 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,97 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,87 - 7,81 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,43 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,79 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 4,19 (t, $J = 6,0$ Гц, 2 H), 3,56 - 3,39 (m, 6 H), 3,36 - 3,32 (m, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 1,78 - 1,64 (m, 4 H), 1,08 - 0,84 (m, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 550$.
1-2-20		H	H	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,42 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,97 (d, $J = 4,0$ Гц, 1 H), 7,85 (dd, $J = 4,0, 8,0$ Гц, 1 H), 7,79 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,82 - 6,72 (m, 1 H), 4,27 - 4,17 (m, 2 H), 3,77 - 3,69 (m, 1 H), 3,59 - 3,36 (m, 6 H), 3,04 - 2,97 (m, 1 H), 1,65-1,75 (m, 4 H), 1,01 - 0,84 (m, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 551$.
1-2-21		H	H	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,40 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,98 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,84-7,81 (m, 2 H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,38 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,79 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,47 (br. s, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 2,78 (s, 3 H), 1,73 - 1,68 (m, 4 H), 0,95 - 0,90 (m, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 500$.
1-2-22		H	H	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,43 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 - 7,82 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,79 (d, $J = 6,8$ Гц, 1 H), 4,27 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 2,93 (t, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,74 - 1,66 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 503$.
1-2-23		H	H	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,41 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 H), 7,95 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,84 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1 H), 7,80 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Гц, 1 H), 7,74 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,78 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 4,53 (t, $J = 6,4$ Гц, 2 H), 3,69 (t, $J = 6,4$ Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,06 (s, 3

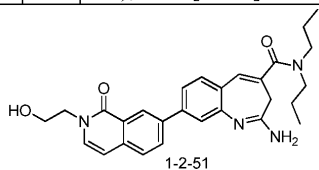
				H), 1,76 - 1,70 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 535.
1-2-24		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,43 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,88 - 7,83 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,70 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,36 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,42 - 3,36 (m, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 1,79 - 1,67 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 514.
1-2-25		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,42 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,89 - 7,86 (m, 1 H), 7,82 - 7,79 (m, 1 H), 7,75 (d, J = 1,4 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,40 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,50 (br.s, 4 H), 3,34 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,31 - 3,27 (m, 2 H), 1,78 - 1,69 (m, 4 H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 514.
1-2-26		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,42 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,88 - 7,83 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,39 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,81 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,85 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,71 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,59 - 3,43 (m, 6 H), 3,38 (s, 2 H), 2,14 - 2,07 (m, 2 H), 2,00 - 1,93 (m, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 540.
1-2-27	н-бутил	H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,43 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,99 - 7,95 (m, 1 H), 7,89 - 7,80 (m, 2 H), 7,78 - 7,73 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,44 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,79 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,08 (t, J = 7,4 Гц, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,84 - 1,65 (m, 6 H), 1,49 - 1,37 (m, 2 H), 1,05 - 0,86 (m, 9 H); m/z: [M+H] ⁺ 485.
1-2-28		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,39 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,02 - 7,96 (m, 1 H), 7,93 - 7,89 (m, 1 H), 7,88 - 7,79 (m, 2 H), 7,78 - 7,74 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,83 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,78 - 1,63 (m, 4 H), 0,96 (br. s, 6 H); m/z:

				[M+H] ⁺ 510.
1-2-29		H	H	m/z: [M+H] ⁺ 510.
1-2-30		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,41 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 7,90 - 7,82 (m, 2 H), 7,78 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,55 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,86 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 3,50 (br.s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 525.
1-2-31		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,74 (d, J = 4,8 Гц, 2 H), 8,38 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,87 - 7,83 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,55 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,39 (t, J = 5,2 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,85 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 521.
1-2-32		H	H	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,42 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,93 - 7,89 (m, 1 H), 7,87 - 7,83 (m, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 1 H), 7,75 - 7,72 (m, 1 H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 6,56 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 6,22 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 4,59 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 4,46 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,40 - 3,33 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 523.
1-2-33		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,39 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 1,2 Гц, 1 H), 7,92 - 7,89 (m, 1 H), 7,82 - 7,80 (m, 2 H), 7,68 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,51 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,91 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,49 (br. s, 4 H), 3,42 - 3,36 (m, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 523.
1-2-34		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,44 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,99 - 7,93 (m, 1 H), 7,89 - 7,79 (m, 2 H), 7,77 - 7,73 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,63 - 7,57 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,78 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 6,37 - 6,29 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,39 - 3,34

				(m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 509.
1-2-35		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,43 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,97 - 7,94 (m, 1 H), 7,88 - 7,79 (m, 2 H), 7,77 - 7,73 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,55 - 7,51 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 6,29 - 6,23 (m, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 523.
1-2-36		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,62 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,03 - 7,99 (m, 1 H), 7,89 - 7,82 (m, 2 H), 7,79 - 7,76 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,86 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,39 - 3,33 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 524.
1-2-37		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,88 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,01 - 7,96 (m, 1 H), 7,90 - 7,85 (m, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 4,54 (t, J = 5,8 Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,39 - 3,33 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 523.
1-2-38		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,42 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,83 - 7,83 (m, 2 H), 7,78 (d, J = 1,2 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,60 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 5,59 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 511.
1-2-39		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,38 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,03 - 7,99 (m, 1 H), 7,88 - 7,81 (m, 2 H), 7,78 - 7,75 (m, 1 H), 7,70 - 7,64 (m, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 6,88 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 5,55 (s, 2 H), 4,30 (s, 3 H), 3,49 (br. s, 4 H), 3,34 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,96 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 525.

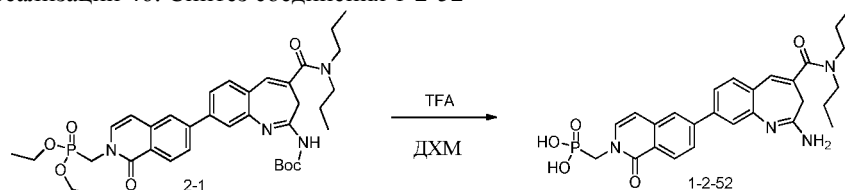
1-2-40		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,40 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 8,04 - 7,97 (m, 1 H), 7,88 - 7,81 (m, 2 H), 7,80 - 7,75 (m, 1 H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 4,35 (s, 3 H), 3,49 (br.s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,96 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 525.
1-2-41		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,38 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 8,01 - 7,97 (m, 1 H), 7,87 - 7,80 (m, 3 H), 7,78 - 7,75 (m, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,85 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,40 - 3,33 (m, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 524.
1-2-42		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,38 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 7,96 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1 H), 7,87 - 7,81 (m, 2 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1 H), 7,66 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,78 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,76 - 1,64 (m, 4 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 487.
1-2-43		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,42 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 - 7,79 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1 H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,79 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1 H), 4,35 - 4,23 (m, 2 H), 4,10 (m, 4 H), 3,48 (s, 4 H), 3,37 - 3,35 (m, 2 H), 2,42 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 1,27 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 6 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 593.
1-2-44		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,69 (s, 1 H), 8,54 (d, <i>J</i> = 14,2 Гц, 2 H), 8,37 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 7,99 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1 H), 7,87 - 7,77 (m, 2 H), 7,76 (d, <i>J</i> = 1,4 Гц, 1 H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,83 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,48 (s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,76 - 1,64 (m, 4 H), 0,92 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 521.
1-2-45		H	H	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,46 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 8,01 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1 H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Гц, 1 H), 7,85 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,0 Гц, 1 H), 7,79 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H),

				7,47 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,82 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 4,50 - 4,42 (m, 2 H), 4,43 - 4,36 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,39 (d, $J = 8,8$ Гц, 2 H), 1,73 (h, $J = 7,4$ Гц, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 581$.
1-2-46		H	H	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 8,02 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,88 - 7,82 (m, 2 H), 7,77 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,84 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,78 (s, 6 H), 3,48 (br. s., 4 H), 3,38 (s, 2 H), 1,78 - 1,65 (m, 4 H), 0,96 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 581$.
1-2-47		H	H	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,57 - 8,53 (m, 1 H), 8,47 - 8,42 (m, 2 H), 8,39 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 H), 7,94 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,88 - 7,78 (m, 2 H), 7,75 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,28 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,70 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 4,48 (t, $J = 7,0$ Гц, 2 H), 3,48 (br. s., 4 H), 3,39 - 3,32 (m, 4 H), 1,77 - 1,63 (m, 4 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 535$.
1-2-48		H	H	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,40 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 8,04 (d, $J = 1,2$ Гц, 1 H), 7,91 (dd, $J = 1,6$, 8,4 Гц, 1 H), 7,82 (dd, $J = 1,6$, 8,0 Гц, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,59 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,91 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 5,47 (s, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,48 (br. s., 4 H), 3,38 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,95 (br. s., 6 H); m/z: $[M+H]^+ 537$.
1-2-49		H	H	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,93 (dd, $J = 8,4$, 2,0 Гц, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 3H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,95 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,95 (перекрывание с растворителем, 1 H), 3,49 (br.s, 4H), 3,39 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 4H), 1,59 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 0,98 (br. s., 6H); m/z: $[M+H]^+ 551$.
1-2-50		H	H	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,72 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,32 - 8,26 (td, $J = 8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,99 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,4$, 1,6 Гц, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 4H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,52 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 6H), 3,38 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 4H), 0,97 (d, $J = 17,6$ Гц, 6H); m/z: $[M+H]^+ 534$.



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,68 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 8,0$, 4,0 Гц, 1H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 4,22 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,93 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,50 (br. s, 4H), 3,42-3,37 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 4H), 0,95 (br. s, 6H); m/z: $[M+H]^+ 473$.

Вариант реализации 46. Синтез соединения 1-2-52



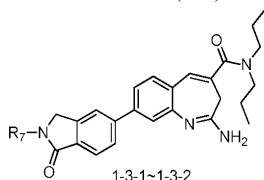
Соединение 2-1 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1, посредством реакции соответствующего соединения 16.59, которое использовали вместо 6-бромизохинолин-1(2H)-она на стадии 1, с соединением 1.20. К раствору соединения 2-1 (100 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) добавляли TFA (1,5 мл), реакционную систему перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Концентрировали при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали с этанолом с получением соединения 1-2-52 (50 мг, выход: 53%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,88 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,35 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,89-7,80 (m, 3H), 7,72 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,74 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,37 (d, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,35 (s, 6H), 1,61-1,54 (m, 4H), 0,91-0,82 (m, 6H);

m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 523.

Вариант реализации 47. Синтез соединений 1-3-1-1-3-2.

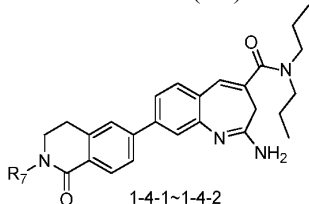
Соединения 1-3-1-1-3-2 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 15.4 или 19.1, которое использовали вместо 6-бромизохинолин-1(2H)-она на стадии 1, с соединением 1.20:



№	R ₇	^1H ЯМР и/или MS
1-3-1	этил	^1H ЯМР (400МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,88 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,88 - 7,68 (m, 5 H), 7,05 (s, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,66 - 3,56 (m, 2 H), 3,35 - 3,29 (m, 6 H), 1,62 - 1,55 (m, 4 H), 1,24 - 1,16 (m, 3 H), 0,94 - 0,78 (m, 6 H); m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.
1-3-2		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 7,91 - 7,88 (m, 2 H), 7,85 - 7,81 (m, 1 H), 7,78 - 7,76 (m, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 3,86 - 3,81 (m, 2 H), 3,79 - 3,74 (m, 2 H), 3,47 (br. s, 4 H), 3,36 (s, 2 H), 1,73 - 1,67 (m, 4 H), 0,94 (br. s, 6 H); m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.

Вариант реализации 48. Синтез соединений 1-4-1-1-4-2.

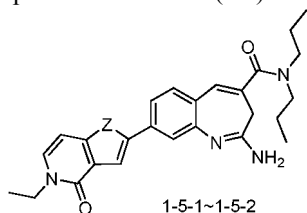
Соединения 1-4-1-1-4-2 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 15.3 или 17.3, которое использовали вместо 6-бромизохинолин-1(2H)-она на стадии 1, с соединением 1.20:



№	R ₇	^1H ЯМР и/или MS
1-4-1	этил	^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,05 (d, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 1 H), 7,72 - 7,58 (m, 4 H), 7,09 (s, 1 H), 3,71 - 3,61 (m, 4 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,12 (t, $J=8,0$ Гц, 2 H), 1,71 (qd, $J=15,0$, 7,0 Гц, 4 H), 1,25 (t, $J=7,2$ Гц, 3 H), 1,04 - 0,86 (m, 6 H); m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.
1-4-2		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,06 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H), 7,78 - 7,75 (m, 1 H), 7,72 - 7,63 (m, 4 H), 7,09 (s, 1 H), 3,84 (t, $J=6,4$ Гц, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,55 - 3,40 (m, 4 H), 3,39 - 3,32 (m, 2 H), 3,13 (t, $J=6,4$ Гц, 2 H), 1,76 - 1,64 (m, 4 H), 1,27 (s, 6 H), 1,02 - 0,87 (m, 6 H); m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503.

Вариант реализации 49. Синтез соединений 1-6-1 и 1-6-2.

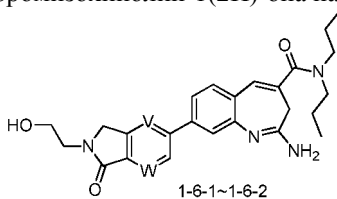
Соединения 1-5-1 и 1-5-2 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 15.9 или 15.10, которое использовали вместо 6-бромизохинолин-1(2H)-она на стадии 1, с соединением 1.20:



№	Z	¹ H ЯМР и/или MS
1-5-1	N(CH ₃)	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,41 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,77 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,14 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,51 - 3,44 (m, 4 H), 1,71 - 0,91 (m, 15 H); m/z: [M+H] ⁺ 460.
1-5-2	S	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 7,97 (s, 1 H), 7,79 - 7,74 (m, 1 H), 7,73 - 7,70 (m, 1 H), 7,62 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,56 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,14 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,54 - 3,39 (m, 4 H), 3,38 - 3,32 (m, 2 H), 1,75 - 1,64 (m, 4 H), 1,38 (t, J = 7,2 Гц, 3 H), 1,03 - 0,86 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 463.

Вариант реализации 50. Синтез соединений 1-6-1 и 1-6-2.

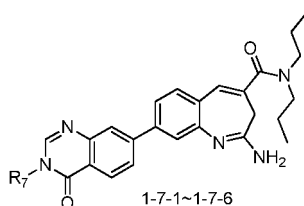
Соединения 1-6-1 и 1-6-2 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 19.2 или 21.5, которое использовали вместо 6-бромизохинолин-1(2H)-она на стадии 1, с соединением 1.20:



№	W	V	¹ H ЯМР и/или MS
1-6-1	N	CH	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 9,04 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,85 - 7,79 (m, 1 H), 7,78 - 7,69 (m, 2 H), 7,11 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,91 - 3,78 (m, 4 H), 3,56 - 3,41 (m, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 1,07 - 0,83 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 462.
1-6-2	CH	N	¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 8,24 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,22 - 8,19 (m, 1 H), 8,18 - 8,14 (m, 1 H), 8,11 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,90 - 3,77 (m, 4 H), 3,55 - 3,40 (m, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 1,05 - 0,84 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 462.

Вариант реализации 51. Синтез соединений 1-7-1-1-7-6.

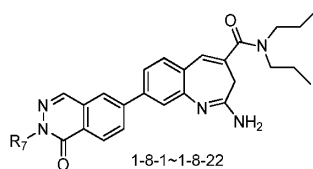
Соединения 1-7-1-1-7-6 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 16.18, 16.20, 17.5, 18.3, 22.1 или 20.5, которое использовали вместо 6-бромизохинолин-1(2H)-она на стадии 1, с соединением 1.20:



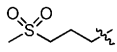
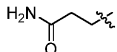
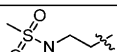
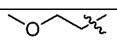
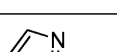
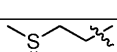
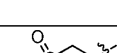
№	R ₇	¹ H ЯМР и/или MS
1-7-1		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,38 - 8,30 (m, 2 H), 8,00 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,93 - 7,89 (m, 1 H), 7,84 - 7,80 (m, 1 H), 7,76 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 3,57 - 3,40 (m, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 1,76 - 1,65 (m, 4 H), 1,05 - 0,86 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 487.
1-7-2		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,42 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,98 - 7,95 (m, 1 H), 7,92 - 7,88 (m, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 1 H), 7,77 - 7,74 (m, 1 H), 7,68 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,54 (t, J = 6,4 Гц, 2 H), 3,70 (t, J = 6,4 Гц, 2 H), 3,56 - 3,40 (m, 4 H), 3,40 - 3,31 (m, 2 H), 3,08 (s, 3 H), 1,77 - 1,63 (m, 4 H), 1,05 - 0,84 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 536.
1-7-3		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,37 (d, J = 8,2 Гц, 2 H), 8,03 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,94 (dd, J = 8,4, 1,8 Гц, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1 H), 7,79 (d, J = 1,7 Гц, 1 H), 7,72 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,39 (d, J = 8,6 Гц, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 1,79 - 1,67 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 501.
1-7-4		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,43 - 8,30 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,83 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 4,19 (t, J = 4,0 Гц, 2 H), 3,87 (t, J = 4,0 Гц, 2 H), 3,47 (br. s, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 1,77 - 1,61 (m, 4 H), 1,01 - 0,86 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 474.
1-7-5		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,41 - 8,39 (m, 2 H), 8,01 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,95 - 7,92 (m, 1 H), 7,87 - 7,84 (m, 1 H), 7,79 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,72 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 1,27 (s, 6 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 502.
1-7-6		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,38 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,00 - 7,98 (m, 1 H), 7,93 - 7,89 (m, 1 H), 7,86 - 7,82 (m, 1 H), 7,77 - 7,76 (m, 1 H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,23 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,55 - 3,43 (m, 6 H), 3,40 - 3,35 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 551.

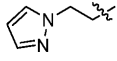
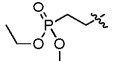
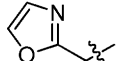
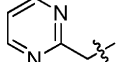
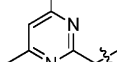
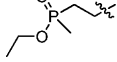
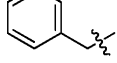
Вариант реализации 52. Синтез соединений 1-8-1-1-8-22.

Соединения 1-8-1-1-8-22 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 18.4, 16.21, 16.24, 17.4, 22.4, 22.5, 16.32, 20.6, 16.36, 16.39, 22.11, 22.6, 16.44, 16.60, 16.63, 16.64, 28.4, 16.66, 16.67, 16.73 или 16.75, которое использовали вместо 6-бромизохинолин-1(2H)-она на стадии 1, с соединением 1.20:



№	R ₇	¹ H ЯМР и/или MS
1-8-1		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,51 - 8,39 (m, 2 H), 8,24 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1 H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Гц, 1 H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Гц, 1 H), 7,78 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,92 - 4,91 (m, 2 H), 3,47 (br. s., 4 H), 3,39 - 3,33 (m, 2 H), 1,77 - 1,62 (m, 4 H), 0,99 - 0,86 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 487.
1-8-2		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,49 - 8,41 (m, 2 H), 8,24 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1 H), 8,20 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Гц, 1 H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Гц, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,47 (br. s., 4 H), 3,39 - 3,32 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 1,70 (qd, <i>J</i> = 16,0, 8,0 Гц, 4 H), 1,04 - 0,83 (m, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 501.
1-8-3		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,49 (d, <i>J</i> = 10,4 Гц, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,26 - 8,21 (m, 2 H), 7,90 - 7,88 (m, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1 H), 7,74 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,42 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2 H), 4,01 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,38 (s, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 474.
1-8-4		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,49 - 8,47 (m, 2 H), 8,25 - 8,20 (m, 2 H), 7,88 - 7,82 (m, 2 H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 1,30 (s, 6 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 502.
1-8-5		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,49 (s, 1 H), 8,48 (d, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1 H), 8,25 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1 H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Гц, 1 H), 7,88 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Гц, 1 H), 7,80 (d, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1 H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,75 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2

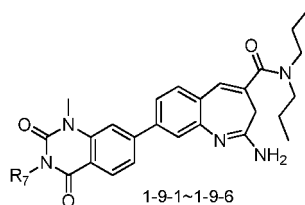
		H), 3,72 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 1,76 - 1,70 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 536$.
1-8-6		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,47 - 8,41 (m, 2 H), 8,20 - 8,18 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,49 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 4,42 (t, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 3,47 - 3,44 (m, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,28 (t, $J = 7,8$ Гц, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,43 - 2,35 (m, 2 H), 1,76 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 550$.
1-8-7		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,47 - 8,40 (m, 2 H), 8,24 - 8,15 (m, 2 H), 7,88 - 7,82 (m, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,52 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,48 (br.s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 2,79 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 501$.
1-8-8		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,50 - 8,44 (m, 2 H), 8,25 - 8,20 (m, 2 H), 7,89 - 7,84 (m, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,74 - 7,70 (m, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,41 (t, $J = 6,4$ Гц, 2 H), 3,58 (t, $J = 6,4$ Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,40 - 3,36 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 1,78 - 1,65 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 551$.
1-8-9		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,44 (s, 1 H), 8,42 - 8,38 (m, 1 H), 8,19 - 8,13 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,49 - 7,45 (m, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 4,44 (t, $J = 5,6$ Гц, 2 H), 3,85 (t, $J = 5,6$ Гц, 2 H), 3,48 - 3,40 (m, 4 H), 3,36 (s, 3 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 - 1,60 (m, 4 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 488$.
1-8-10		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,51 - 8,43 (m, 2 H), 8,26 - 8,23 (m, 1 H), 8,23 - 8,18 (m, 1 H), 7,88 - 7,82 (m, 1 H), 7,80 - 7,77 (m, 1 H), 7,76 - 7,73 (m, 1 H), 7,73 - 7,68 (m, 1 H), 7,60 - 7,56 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 5,74 (s, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,78 - 1,62 (m, 4 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 527$.
1-8-11		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,49 - 8,42 (m, 2 H), 8,26 - 8,17 (m, 2 H), 7,88 - 7,82 (m, 1 H), 7,80 - 7,76 (m, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,76 - 4,63 (m, 2 H), 3,57 - 3,37 (m, 5 H), 3,33 - 3,25 (перекрывание с растворителем, 3 H), 2,73 (s, 3 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 520$.
1-8-12		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,48 - 8,45 (m, 2 H), 8,25 - 8,20 (m, 2 H), 7,88 - 7,86 (m, 1 H), 7,82 - 7,79 (m, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 4,73 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,68 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,34 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,24 (q, $J = 7,6$ Гц, 2

		H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 1,39 (t, $J = 7,6$ Гц, 3 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 550$.
1-8-13		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,40 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,21 - 8,14 (m, 2 H), 7,86 - 7,82 (m, 1 H), 7,79 - 7,75 (m, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 1 H), 7,42 - 7,38 (m, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,20 (t, $J = 2,2$ Гц, 1 H), 4,69 - 4,60 (m, 4 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 524$.
1-8-14		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,46 (d, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 8,26 - 8,17 (m, 2 H), 7,85 (dd, $J = 8,0$, 1,6 Гц, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,2$ Гц, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 4,55 - 4,46 (m, 2 H), 4,21 - 4,05 (m, 4 H), 3,48 (s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 2,50 - 2,37 (m, 2 H), 1,78 - 1,65 (m, 4 H), 1,30 (t, $J = 7,0$ Гц, 6 H), 0,95 (s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 594$.
1-8-15		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,50 - 8,43 (m, 2 H), 8,28 - 8,24 (m, 1 H), 8,23 - 8,18 (m, 1 H), 7,93 - 7,90 (m, 1 H), 7,89 - 7,84 (m, 1 H), 7,81 - 7,78 (m, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 511$.
1-8-16		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,73 (d, $J = 4,4$ Гц, 2 H), 8,51 - 8,44 (m, 2 H), 8,23 - 8,15 (m, 2 H), 7,82 - 7,79 (m, 2 H), 7,67 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,37 (t, $J = 5,2$ Гц, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 3,48 (s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,78 - 1,66 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 522$.
1-8-17		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{MeOD}:\text{CDCl}_3=1:1$): δ 8,50 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,16 (dd, $J = 8,4$, 1,8 Гц, 1 H), 7,83 - 7,79 (m, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 3,48 (s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 2,44 (s, 6 H), 1,76 - 1,66 (m, 4 H), 0,97 (s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 550$.
1-8-18		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,50 - 8,44 (m, 2 H), 8,26 - 8,17 (m, 2 H), 7,90 - 7,84 (m, 1 H), 7,82 - 7,78 (m, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,63 - 4,45 (m, 2 H), 4,11 - 4,01 (m, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,41 - 3,36 (m, 2 H), 2,51 - 2,39 (m, 2 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 1,64 (d, $J = 14,0$ Гц, 3 H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Гц, 3 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 564$.
1-8-19		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,55 - 8,39 (m, 2 H), 8,31 - 8,13 (m, 2 H), 7,91 - 7,66 (m, 3 H), 7,47 - 7,22 (m, 5 H), 7,12 (s, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,80 - 1,59 (m, 4 H), 0,95 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 520$.

1-8-20		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,56 - 8,44 (m, 3 H), 8,27 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 8,24 - 8,18 (m, 1 H), 7,96 - 7,84 (m, 2 H), 7,80 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,48 - 7,39 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,42 - 3,34 (m, 2 H), 1,77 - 1,64 (m, 4 H), 0,96 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 521$.
1-8-21		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,49 (s, 1 H), 8,47 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 8,27 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 8,24 - 8,19 (m, 1 H), 7,90 - 7,85 (m, 1 H), 7,80 (d, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,46 (s, 2 H), 3,75 (s, 6 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 0,96 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 582$.
1-8-22		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3=1:1$) δ 9,02 (d, $J = 4,8$ Гц, 2 H), 8,59 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,25 (d, $J = 1,4$ Гц, 1 H), 8,22 (dd, $J = 8,4, 1,7$ Гц, 1 H), 7,85 - 7,81 (m, 2 H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,62 (t, $J = 5,0$ Гц, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,76 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 508$.

Вариант реализации 53. Синтез соединений 1-9-1-1-9-6.

Соединения 1-9-1-1-9-6 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 17.3, 23.1, 24.1, 24.2, 25.1 или 20.4, которое использовали вместо 6-бромизохинолин-1(2H)-она на стадии 1, с соединением 1.20:

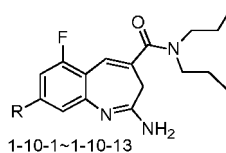


№	R ₇	^1H ЯМР и/или MS
1-9-1		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,27 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,88 - 7,83 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,74 - 7,63 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 4,73 (t, $J = 5,2$ Гц, 0,5 H), 4,52 (t, $J = 5,2$ Гц, 0,5 H), 4,28 (t, $J = 6,2$ Гц, 1,5 H), 3,83 (t, $J = 6,2$ Гц, 1,5 H), 3,72 (s, 3 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,40 (s, 2 H), 1,79 - 1,67 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 504$.
1-9-2		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,27 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,41 - 3,33 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 1,80 - 1,65 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 531$.
1-9-3		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,24 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,83 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Гц, 2 H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,47 (br. s, 4 H), 3,34 (s, 2 H), 1,77 - 1,65 (m, 4 H), 0,94 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 517$.
1-9-4		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,26 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,83 (dd, $J = 8,0, 4,0$ Гц, 1 H), 7,76 (d, $J = 4,0$ Гц, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,67 - 7,60 (m, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 4,55 (t, $J = 7,0$ Гц, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,56 - 3,41 (m, 6 H), 3,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 1,75 - 1,65 (m, 4 H), 0,94 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 566$.
1-9-5		m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 532$.
1-9-6		m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ 581$.

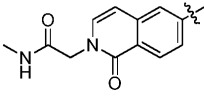
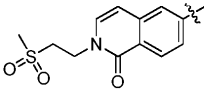
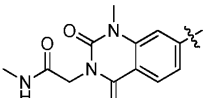
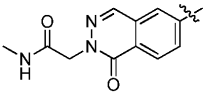
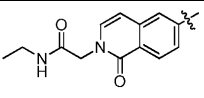
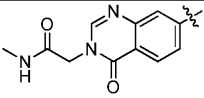
Вариант реализации 54. Синтез соединений 1-10-1-1-10-11.

Соединения 1-10-1-1-10-11 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, путем замены 6-бромизохинолин-1(2H)-она и соединения 1.20 на соответствующее соединение 18.1, 22.4, 16.22, 22.3, 24.1, 16.21, 16.34, 16.18, 16.33, 22.2, или 22.1 и

1.22 на стадии 1:



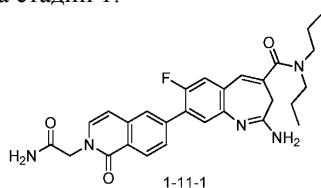
№	R	¹ H ЯМР и/или MS
1-10-1		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,87 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,0 Гц, 1 H), 7,70 (d, <i>J</i> = 12,0 Гц, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1 H), 7,14 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1 H), 6,82 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,44 (s, 2 H), 1,81 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 504.
1-10-2		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,49 - 8,48 (m, 2 H), 8,27 - 8,20 (m, 2 H), 7,75 - 7,72 (m, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,17 - 7,12 (m, 1 H), 4,76 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 3,72 (t, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,34 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 1,77 - 1,72 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 554.

1-10-3		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD : $\text{CDCl}_3=1:1$): δ 8,44 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,80 - 7,78 (m, 1 H), 7,59 - 7,52 (m, 2 H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 7,10 - 7,06 (m, 1 H), 6,76 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 1,81 - 1,65 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+518$.
1-10-4		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 8,00 - 7,96 (m, 1 H), 7,89 - 7,83 (m, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,49 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,14 - 7,08 (m, 1 H), 6,79 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 4,51 (t, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 3,67 (t, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 3,48 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 1,79 - 1,64 (m, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+553$.
1-10-5		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,29 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,77 - 7,65 (m, 4 H), 7,14 (m, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,51 (br.s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 1,81 - 1,67 (m, 4 H), 0,99 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+549$.
1-10-6		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,50 - 8,47 (m, 2 H), 8,29 (m, 1 H), 8,23 - 8,21 (m, 1 H), 7,77 - 7,74 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,17 - 7,14 (m, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,50 (br.s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 1,80 - 1,69 (m, 4 H), 0,99 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+519$.
1-10-7		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,43 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 8,04 - 8,01 (m, 1 H), 7,88 - 7,86 (m, 1 H), 7,72 - 7,69 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 6,81 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,31 - 3,26 (m, 2 H), 1,82 - 1,65 (m, 4 H), 1,19 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H), 0,99 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+532$.
1-10-8		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,38 - 8,36 (m, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,94 - 7,91 (m, 1 H), 7,70 (d, $J = 10,4$ Гц, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,34 (перекрывание с растворителем, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 1,77 - 1,68 (m, 4 H), 0,99 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+519$.

1-10-9		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,44 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 10,8 Гц, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,37 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,82 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 1,81 - 1,68 (m, 4 H), 0,99 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+532$.
1-10-10		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,29 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,74 - 7,64 (m, 4 H), 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 4,59 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,54 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,33 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 1,77 - 1,72 (m, 4 H), 0,99 (br. s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+584$.
1-10-11		m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+554$.
1-10-12		^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,74 (d, J = 4,8 Гц, 2 H), 8,41 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,6, 1,6 Гц, 1 H), 7,71 (dd, J = 10,8, 1,6 Гц, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 7,40 (t, J = 4,98 Гц, 1 H), 7,14 (d, J = 1,4 Гц, 1 H), 6,87 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 5,50 (s, 2 H), 3,60 - 3,42 (m, 6 H), 1,82 - 1,69 (m, 4 H), 0,99 (s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+539$.
1-10-13		^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3=1:1$) δ 8,72 (d, J = 5,0 Гц, 2 H), 8,50 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 1,5 Гц, 1 H), 8,16 (dd, J = 8,4, 1,8 Гц, 1 H), 7,65 - 7,59 (m, 2 H), 7,37 (t, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,11 (d, J = 1,4 Гц, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,49 (s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,73 (dd, J = 14,2, 7,0 Гц, 4 H), 0,98 (s, 6 H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+540$.

Вариант реализации 56. Синтез соединения 1-11-1.

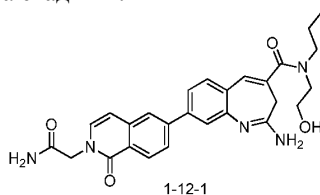
Соединение 1-11-1 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, путем замены 6-бромизохинолин-1(2H)-она и соединения 1.20 на соответствующее соединение 18.1 и 1.21 на стадии 1:



^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,77 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,55-3,41 (m, 4H), 3,32 (перекрывание с растворителем, 2H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,05-0,85 (m, 6H); m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+504$.

Вариант реализации 57. Синтез соединения 1-12-1.

Соединение 1-12-1 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, путем замены 6-бромизохинолин-1(2H)-она и соединения 1.20 на соответствующее соединение 18.4 и 1.19 на стадии 1:



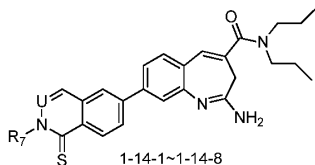
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,40 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90-7,79 (m, 2H), 7,78-7,65 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,71-3,44 (m, 6H), 3,25-3,23 (m, 2H),

1,76-1,64 (m, 2H), 1,03-0,80 (m, 3H);

m/z: [M+H]⁺ 488.

Вариант реализации 58. Синтез соединений 1-14-1-1-14-8.

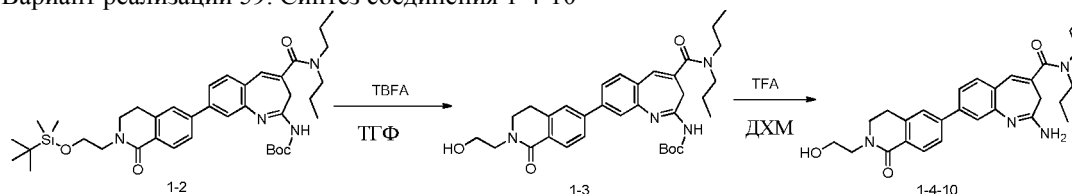
Соединения 1-14-1-1-14-8 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 29.1, 29.2, 30.1, 30.2, 30.3, 30.4, 30.5 или 30.6, которое использовали вместо 6-бромизохинолин-1(2H)-она на стадии 1, с соединением 1.20:



№	U	R ₇	¹ H ЯМР и/или MS
1-14-1	N		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD:CDCl ₃ =3:1): δ 9,00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,73 – 8,70 (m, 3H), 8,23 – 8,17 (m, 2H), 7,86 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 5,0 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,22 (s, 2H), 3,50 (br. S, 4H), 3,36 (s, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 4H), 0,97 (br. S, 6H); m/z: [M+H] ⁺ 538.
1-14-2	N		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 8,99 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,29 – 8,18 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,26 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,86 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 3,51 (br.s, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,83 – 1,65 (m, 4H), 0,98 (br.s, 6H); m/z: [M+H] ⁺ 552.
1-14-3	C H		¹ H ЯМР (400МГц, CD ₃ OD): δ 9,02 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,82 – 8,66 (m, 2 H), 8,62 – 8,35 (m, 1 H), 8,06 – 7,94 (m, 1 H), 7,93 – 7,74 (m, 3 H), 7,69 – 7,62 (m, 1 H), 7,48, 7,36 (two t, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,18 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,14 – 7,05 (m, 1 H), 6,25, 6,06 (two s, 2 H), 3,48 (br. S., 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 – 1,64 (m, 4 H), 0,96 (br. S, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 537.
1-14-4	C H		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,04 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,88 – 7,75 (m, 4 H), 7,64 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,16 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,90 (s, 2 H), 3,79 – 3,72 (m, 6 H), 3,48 (br. S, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 – 1,64 (m, 4 H), 0,96 (br. S., 6 H).m/z: [M+H] ⁺ 597.
1-14-5	C H		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD:CDCl ₃ =3:1): δ 9,08 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,05 – 7,99 (m, 2 H), 7,90 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,2, 1,6 Гц, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,21 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,04 (s, 2 H), 3,49 (s, 4 H), 3,36 (t, 2 H), 1,74 – 1,68 (m, 4 H), 0,98 (br.s, 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 537.
1-14-6	N		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD:CDCl ₃ =3:1): δ 8,98 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 – 8,48 (m, 2H), 8,26 – 8,18 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,19 (s, 2H), 3,49 (s, 4H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 – 1,63 (m, 4H), 0,97 (bs.s, 6H).m/z: [M+H] ⁺ 538.
1-14-7	N		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD):δ 9,01 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,24 – 8,19 (m, 1 H), 7,92 – 7,88 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,00 (s, 2 H), 5,99 (s, 1

			H), 3,76 (s, 6 H), 3,48 (br. S., 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,77 – 1,64 (m, 4 H), 0,96 (br. S., 6 H); m/z: [M+H] ⁺ 598.
1-14-8	C H		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 9,06 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,92 – 7,88 (m, 1H), 7,83 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,00 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,50 (br. s, 4H), 3,42 – 3,37 (m, 2H), 1,79 – 1,67 (m, 4H), 0,96 (br. s, 6H); m/z: [M+H] ⁺ 539.

Вариант реализации 59. Синтез соединения 1-4-10



Стадия 1. Синтез соединения 1-3.

Соединения 1-2 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 43 соединение 1-1, посредством использования соединения 1.20 и 16.4 в качестве исходных веществ.

Соединение 1-2 (15 мг, 0,022 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл), добавляли TBAF (8,5 мг, 0,033 ммоль) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь добавляли в водный насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат) с получением соединения 1-3 (12 мг, выход: 96%) в виде желтого твердого вещества.

m/z: [M+H]⁺ 575.

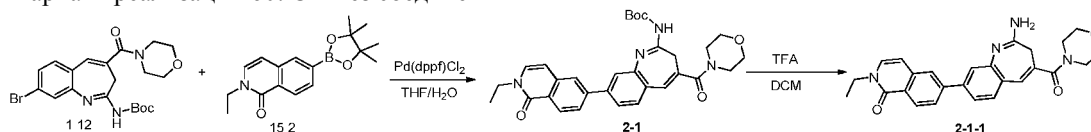
Стадия 2. Синтез соединения 1-4-10.

Соединение 1-3 (12 мг, 0,021 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл), TFA (1 мл) добавляли в условиях ледяной бани и затем удаляли ледяную баню и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь непосредственно концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением соединения 1-4-10 (1,55 мг, выход: 16%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,07-8,04 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,84-3,69 (m, 6H), 3,55-3,40 (m, 4H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,16-3,11 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,02-0,88 (m, 6H);

m/z: [M+H]⁺ 475.

Вариант реализации 60. Синтез соединения 2-1-1



Стадия 1. Синтез соединения 2-1.

К раствору соединения 1.12 (30 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (1 мл) последовательно добавляли водный раствор карбоната натрия (2,0 М, 0,5 мл), Pd(dppf)Cl₂ (10 мг, 0,01 ммоль) и соединение 15.2 (30 мг, 0,10 ммоль) в защитной атмосфере N₂. После добавления реакцию систему замещали 3 раза N₂, перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакцию гасили путем добавления воды (25 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, отделяли органический слой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:петролейный эфир = 1:1) с получением соединения 2-1 (35 мг, выход: 97%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез соединения 2-1-1.

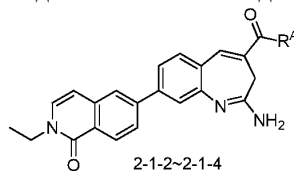
К ледяному раствору соединения 2-1 (35 мг, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли TFA (1 мл) и затем реакцию систему перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакцию гасили путем добавления воды (10 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, отделяли органическую фазу, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ с получением соединения 2-1-1 (15 мг, выход: 55%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,42 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88-7,80 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,80 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,11 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,73 (s, 8H), 3,38 (s, 2H), 1,38 (t, $J=7,2$ Гц, 3H);

m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.

Вариант реализации 61. Синтез соединений 2-1-2-2-1-4.

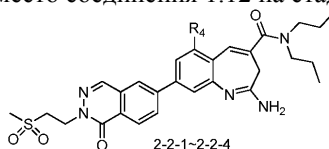
Соединения 2-1-2-2-1-4 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 60 соединение 2-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 1.9, 1.11 или 1.13, которое использовали вместо соединения 1.12 на стадии 1, с соединением 15.2:



№	R^A	^1H ЯМР и/или MS
2-1-2		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,44 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 H), 8,00 - 7,97 (m, 1 H), 7,89 - 7,82 (m, 2 H), 7,78 - 7,70 (m, 2 H), 7,47 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 1 H), 4,13 (q, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,80 - 3,71 (m, 2 H), 3,61 - 3,54 (m, 2 H), 3,45 - 3,37 (m, 2 H), 2,08 - 1,95 (m, 4 H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H); m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.
2-1-3		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,45 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 - 7,85 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Гц, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 6,83 (d, $J = 6,8$ Гц, 1 H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,23 (s, 2 H), 3,01 - 2,99 (m, 4 H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Гц, 3 H), 1,21 - 1,20 (m, 4 H); m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456.
2-1-4		^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,89 - 7,71 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,0$ Гц, 1 H), 4,13 (q, $J = 8,0$ Гц, 2 H), 3,70 - 3,64 (m, 4 H), 3,39 (s, 2 H), 1,80 - 1,64 (m, 4 H), 1,41 (t, $J = 7,6$ Гц, 3 H), 1,38 - 1,28 (m, 2 H); m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.

Вариант реализации 62. Синтез соединений 2-2-1-2-2-4.

Соединения 2-2-1-2-2-4 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для Варианта реализации 60 соединение 2-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 1.14, 1.15, 1.16 или 1.17, которое использовали вместо соединения 1.12 на стадии 1, с соединением 22.7:

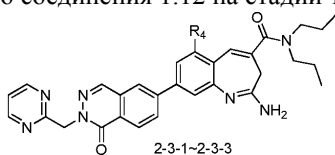


№	R_4	^1H ЯМР и/или MS
2-2-1	метокс и	^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,49 - 8,46 (m, 2 H), 8,27 - 8,21 (m, 2 H), 7,74 - 7,37 (m, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 4,75 (t, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 3,72 (t, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 1,75 (br. s, 4 H), 0,99 (t, $J = 7,6$ Гц, 6 H); m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 566.
2-2-2	мстил	^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,49 - 8,46 (m, 2 H), 8,24 - 8,19 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 4,75 (t, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 3,72 (t, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 1,78 - 1,73 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 550.
2-2-3	Cl	^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,49 - 8,42 (m, 2 H), 8,26 - 8,22 (m, 1 H), 8,21 - 8,16 (m, 1 H), 8,02 - 7,98 (m, 1 H), 7,76 - 7,72 (m,

		1 H), 7,19 (s, 1 H), 4,73 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,70 (t, $J = 6,8$ Гц, 2 H), 3,61 - 3,38 (m, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 1,75 (br. s, 4 H), 0,97 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 570$.
2-2-4	D	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,86 (br. s, 1 H), 9,18 (br. s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,41 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 8,35 (d, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 8,23 (dd, $J = 8,0$, 1,6 Гц, 1 H), 7,87 - 7,82 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 4,60 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,66 (t, $J = 7,2$ Гц, 2 H), 3,36 (перекрывание с растворителем, 6 H), 3,10 (s, 3 H), 1,62 - 1,57 (m, 4 H), 0,90 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 537$.

Вариант реализации 63. Синтез соединений 2-3-1-2-3-3.

Соединения 2-3-1-2-3-3 синтезировали в соответствии со способом синтеза, используемым для варианта реализации 60 соединение 2-1-1, посредством реакции соответствующего соединения 1.15, 1.16 или 1.17, которое использовали вместо соединения 1.12 на стадии 1, с соединением 22.8:



№	R ₄	^1H ЯМР и/или MS
2-3-1	Cl	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,73 (d, $J = 5,2$ Гц, 2 H), 8,51 - 8,44 (m, 2 H), 8,29 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 8,21 (dd, $J = 1,6$, 8,6 Гц, 1 H), 8,05 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,77 (d, $J = 1,6$ Гц, 1 H), 7,39 (t, $J = 5,0$ Гц, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 5,66 (s, 2 H), 3,61 - 3,41 (m, 4 H), 3,31 (перекрывание с растворителем, 2 H), 1,75 (br. s, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 556$.
2-3-2	метил	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,75 (d, $J = 4,8$ Гц, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,46 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 8,28 (d, $J = 1,2$ Гц, 1 H), 8,22 (dd, $J = 1,6$, 8,4 Гц, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,41 (t, $J = 4,8$ Гц, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,36 (s, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 1,76 - 1,68 (m, 4 H), 0,99 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 536$.
2-3-3	D	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,75 (d, $J = 4,4$ Гц, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 8,48 (d, $J = 8,8$ Гц, 1 H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 8,23 (dd, $J = 2,0$, 8,0 Гц, 1 H), 7,90 (d, $J = 2,0$ Гц, 1 H), 7,82 (d, $J = 1,2$ Гц, 1 H), 7,41 (t, $J = 4,8$ Гц, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 3,50 (br. s, 4 H), 3,41 (s, 2 H), 1,76 - 1,68 (m, 4 H), 0,98 (br. s, 6 H); m/z: $[M+H]^+ 523$.

Варианты реализации биоисследований.

Вариант реализации 1. Анализ на основе клеток TLR8.

В данном анализе биологическая активность соединения формулы Iw, измерена с использованием анализа на основе клеток. Анализ проводили в клетках эмбриональных почек человека (HEK293), экспрессирующих TLR8 или другие члены семейства TLR, такие как TLR4, TLR7 и TLR9 (для скрининга селективности). Активность специфических агонистов TLR оценивали с использованием репортерного гена секреторной эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP), который связан с активацией NF- κ B в ответ на стимуляцию TLR. Активность SEAP измеряли с использованием субстрата Quanti-Blue (InvivoGen) после обработки агонистом TLR.

Подробный экспериментальный метод заключается в следующем.

Клеточную линию HEK-BLUE-hTLR8 приобретали у InvivoGen. Указанные клетки культивировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла, содержащей 4,5 г/л L-глюкозы (Sigma-Aldrich) и 10% FBS. Указанные клетки культивировали при 37°C, 95% влажности и 5% CO_2 .

Тестовые концентрации соединений составляли от 0,5 нМ до 15 мкМ с 10 точками. Известный агонист TLR8 был добавлен в качестве положительного контроля, и 1 мкл ДМСО был добавлен в качестве отрицательного контроля.

Клетки готовили следующим образом: клетки извлекали из инкубатора и среду для выращивания отбрасывали. Клетки осторожно промывали предварительно нагретым 10 мл PBS для колбы T-150. Добавляли 12 мл предварительно нагретой ростовой среды и клетки отделяли, постукивая по колбе. Клеточные скопления были диссоциированы путем осторожного пипетирования вверх и вниз. Клетки были подсчитаны. Одну клеточную суспензию готовили при концентрации 200000 клеток/мл в ростовой среде и 200 мкл клеточной суспензии (40000 клеток/лунку) немедленно добавляли в каждую лунку планшета.

Конечная концентрация ДМСО в каждой лунке составляла 0,5%.

Клетки культивировали и обрабатывали соединениями при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч.

20 мкл супернатанта каждой лунки добавляли к 180 мкл QUANTI-Blue и планшеты инкубировали при 37°C в течение 1,5 ч. Оптическую плотность измеряли с использованием спектрофотометра при 650 нм (данные OD). Активация была рассчитана с использованием уравнения:

$$\text{Активация\%} = (\text{Соединение OD среднее значение} - \text{ДМСО OD среднее значение}) / (\text{положительный контроль OD среднее значение} - \text{ДМСО OD среднее значение}) \times 100.$$

Данные были проанализированы с использованием GraphPad для получения значений EC₅₀ и подбора кривых доза-эффект для соединений.

Вариант реализации 2. Анализ на основе клеток TLR7.

В данном анализе биологическая активность соединения формулы (I) измерена с использованием анализа на основе клеток. Анализ проводили в клетках эмбриональных почек человека (HEK293), экспрессирующих TLR7 или другие члены семейства TLR, такие как TLR4 и TLR9 (для скрининга селективности). Активность специфических агонистов TLR оценивали с использованием репортерного гена секреторной эмбриональной щелочной фосфатазы (SEAP), который связан с активацией NF-κB в ответ на стимуляцию TLR. Активность SEAP измеряли с использованием субстрата Quanti-Blue (InvivoGen) после обработки агонистом TLR.

Подробный экспериментальный метод заключается в следующем.

Клеточную линию HEK-BLUE-hTLR7 приобретали у InvivoGen. Указанные клетки культивировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла, содержащей 4,5 г/л L-глюкозы (Sigma-Aldrich) и 10% FBS. Указанные клетки культивировали при 37°C, 95% влажности и 5% CO₂.

Тестовые концентрации соединений составляли от 0,5 нМ до 15 мкМ с 10 точками. Известный агонист TLR8 был добавлен в качестве положительного контроля, и 1 мкл ДМСО был добавлен в качестве отрицательного контроля.

Клетки готовили следующим образом. Клетки извлекали из инкубатора и среду для выращивания отбрасывали. Клетки осторожно промывали предварительно нагретым 10 мл PBS для колбы T-150. Добавляли 12 мл предварительно нагретой ростовой среды и клетки отделяли, постукивая по колбе. Клеточные скопления были диссоциированы путем осторожного пипетирования вверх и вниз. Клетки были подсчитаны. Одну клеточную суспензию готовили при концентрации 200000 клеток/мл в ростовой среде и 200 мкл клеточной суспензии (40000 клеток/лунку) немедленно добавляли в каждую лунку планшета. Конечная концентрация ДМСО в каждой лунке составляла 0,5%.

Клетки культивировали и обрабатывали соединениями при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч.

20 мкл супернатанта каждой лунки добавляли к 180 мкл QUANTI-Blue и планшеты инкубировали при 37°C в течение 1,5 ч. Оптическую плотность измеряли с использованием спектрофотометра при 650 нм (данные OD). Активация была рассчитана с использованием уравнения:

$$\text{Активация \%} = (\text{Соединение OD среднее значение} - \text{ДМСО OD среднее значение}) / (\text{положительный контроль OD среднее значение} - \text{ДМСО OD среднее значение}) \times 100.$$

Данные были проанализированы с использованием GraphPad для получения значений EC₅₀ и подбора кривых доза-эффект для соединений.

Диапазон значений EC₅₀ для TLR8 и TLR9 был следующим: - представляет собой >50 мкМ, -- представляет собой 10-50 мкМ, + представляет собой 1-10 мкМ, ++ представляет собой 0,1-1 мкМ, +++ представляет собой <0,1 мкМ, / представляет собой "Не выполнен".

№	TLR8 EGS0	TLR7 EGS0	№ Соединения	TLR8 EGS0	TLR7 EGS0
1-1-1	+	/	1-7-2	++	-
1-2-1	+	/	1-7-3	+++	/
1-2-2	++	/	1-7-4	+++	-
1-2-3	++	/	1-7-5	+++	/
1-2-5	++	/	1-7-6	++	/
1-2-6	+++	/	1-8-1	+++	-
1-2-7	++	/	1-8-2	+++	-
1-2-8	+++	-	1-8-3	+++	-
1-2-9	+++	-	1-8-4	+++	-
1-2-10	+++	-	1-8-5	+++	-
1-2-11	+++	/	1-8-6	+++	/
1-2-12	++	/	1-8-7	+++	/
1-2-13	+++	-	1-8-8	+++	/
1-2-14	+++	-	1-8-9	+++	/
1-2-15	+	/	1-8-10	+++	/
1-2-16	+++	-	1-8-11	+++	/
1-2-17	+++	-	1-8-12	+++	--
1-2-18	+++	-	1-8-13	+++	/
1-2-19	+++	-	1-8-14	+++	/
1-2-20	++	/	1-8-15	+++	--
1-2-21	+++	-	1-8-17	+++	/
1-2-22	+++	-	1-8-18	+++	/
1-2-23	+++	-	1-8-19	++	/
1-2-24	+++	/	1-8-20	+++	/
1-2-25	+++	/	1-8-21	+++	/
1-2-26	+++	/	1-8-22	+++	/
1-2-27	++	/	1-9-1	+++	-
1-2-28	+++	--	1-9-2	+++	-
1-2-29	++	/	1-9-3	++	/
1-2-30	+++	/	1-9-4	++	-
1-2-31	+++	--	1-9-5	++	/
1-2-32	+++	+	1-9-6	+++	/

1-2-33	+++	-	1-10-1	+++	-
1-2-34	+++	/	1-10-2	+++	/
1-2-35	+++	-	1-10-3	+++	/
1-2-36	+++	--	1-10-4	+++	/
1-2-37	+++	/	1-10-5	+++	/
1-2-38	+	/	1-10-6	+++	/
1-2-39	+++	/	1-10-7	+++	/
1-2-40	+++	-	1-10-8	+++	/
1-2-41	+++	/	1-10-9	+++	+
1-2-42	+	/	1-10-10	++	/
1-2-43	++	-	1-11-1	+	-
1-2-44	+++	/	1-12-1	++	/
1-2-45	+++	--	1-14-1	+++	/
1-2-46	+++	/	1-14-2	+++	/
1-2-47	++	/	1-14-3	+++	/
1-2-49	+++	/	1-14-4	++	/
1-2-50	++	/	1-14-5	+++	/
1-2-51	+	/	1-14-6	+++	/
1-3-1	+++	/	1-14-7	++	/
1-3-2	+++	-	1-14-8	+++	-
1-4-1	++	/	2-2-1	++	/
1-4-2	+++	-	2-2-2	+++	--
1-4-10	++	-	2-2-3	++	/
1-5-1	+	/	2-2-4	+++	/
1-5-2	+	/	2-3-1	+++	/
1-6-1	++	/	2-3-2	+++	/
1-6-2	++	/	2-3-3	+++	/
1-7-1	++	/	Положительный контроль	++	/

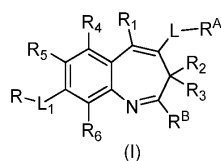
Примечание: Положительный контроль представляет собой VTX-2337(motolimod), химическое название 2-амино-N,N-дипропил-8-(4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)-3Н-бензо[b]азепин-4-карбоксамид.

Значения EC_{50} в отношении TLR8 для соединений 1-2-21, 1-2-24, 1-2-25, 1-2-26, 1-2-30, 1-2-31, 1-2-33, 1-2-34, 1-2-35, 1-2-39, 1-2-40, 1-2-41, 1-2-44, 1-8-4, 1-8-5, 1-8-6, 1-8-8, 1-8-9, 1-8-12, 1-8-15, 1-8-17, 1-8-20, 1-8-22, 1-10-3, 1-10-6, 1-10-7, 1-10-9, 1-14-1, 1-14-2, 1-14-3, 1-14-8, 2-2-4, 2-3-2 и 2-3-3 составляют менее 0,01 мкМ.

Следует понимать, что приведенное выше описание предпочтительных вариантов реализации предназначено исключительно для иллюстрации принципов изобретения, а не исчерпывающего описания, и что изменения и вариации будут очевидны для специалистов в данной области техники, и что настоящее изобретение ими не ограничивается, за исключением случаев, прямо изложенных в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль:



где L представляет собой -C(O)-;

L_1 представляет собой связь;

R представляет собой 9-15-членное бициклическое или трициклическое конденсированное кольцо, одно кольцо из которых является ароматическим кольцом, другие 1-2 кольца являются неароматическими кольцами, и 9-15-членное бициклическое или трициклическое конденсированное кольцо содержит 1-3 атома N, и неароматическое кольцо дополнительно содержит от 1 до 2 S и/или O , и 9-15-членное бициклическое или трициклическое конденсированное кольцо является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более чем одним заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, Cy^1 , $-\text{L}_2\text{-Cy}^1$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}_d$, $-\text{OR}_d$, $-\text{OC(O)R}_d$, $-\text{OC(O)OR}_d$, $-\text{OC(O)NR}_d\text{R}_e$, $-\text{C(O)OR}_d$, $-\text{C(O)R}_d$, $-\text{C(O)NR}_d\text{R}_e$, $-\text{C(O)NR}_d\text{S(O)}_2\text{R}_e$, $-\text{C(O)N(R}_d\text{)OR}_e$, $-\text{C(=NH)R}_e$, $-\text{C(=NH)NR}_d\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{C(O)R}_e$, $-\text{N(R}_d\text{)C(O)OR}_e$, $-\text{N(R}_d\text{)C(O)NR}_d\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{S(O)}_2\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{C(=NH)R}_e$, $-\text{NR}_d\text{C(=NH)NR}_d\text{R}_e$, $-\text{S(O)}_{1-2}\text{R}_e$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_d\text{R}_e$ и $-\text{NR}_d\text{S(O)}_2\text{NR}_d\text{R}_e$; указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил являются незамещенным или селективно замещенными в любом положении одним или более чем одним заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}_d$, $-\text{OR}_d$, $-\text{OC(O)R}_d$, $-\text{OC(O)OR}_d$, $-\text{OC(O)NR}_d\text{R}_e$, $-\text{C(O)OR}_d$, $-\text{C(O)R}_d$, $-\text{C(O)NR}_d\text{R}_e$, $-\text{C(O)NR}_d\text{S(O)}_2\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{C(O)R}_e$, $-\text{N(R}_d\text{)C(O)OR}_e$, $-\text{N(R}_d\text{)C(O)NR}_d\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{C(=NH)R}_e$, $-\text{NR}_d\text{C(=NH)NR}_d\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{S(O)}_2\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{S(O)}_2\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{N(R}_d\text{)C(O)N(R}_d\text{)S(O)}_2\text{R}_e$, $-\text{S(O)}_{1-2}\text{R}_e$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{S(O)(=NCN)R}_e$, $-\text{S(O)(=NR}_d\text{)R}_e$, $-\text{S(O)(=NSO}_2\text{R}_d\text{)R}_e$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}_d\text{)C(O)R}_e$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}_d\text{)C(O)NR}_d\text{R}_e$, $-\text{P(O)(OR}_d\text{)}_2$, $-\text{OP(O)(OR}_d\text{)}_2$ или $-\text{B(OR}_d\text{)}_2$;

L_2 представляет собой связь или $-(\text{CR}_{a1}\text{R}_{b1})_m$;

каждый из Cy^1 независимо представляет собой C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил; Cy^1 является незамещенным или селективно замещенным в любом положении одним или более чем одним заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br, C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} аминоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}_{d2}$, $-\text{OR}_{d2}$, $-\text{OC(O)R}_{d2}$, $-\text{OC(O)OR}_{d2}$, $-\text{OC(O)NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{C(O)OR}_{d2}$, $-\text{C(O)R}_{d2}$, $-\text{C(O)NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{C(O)R}_{e2}$, $-\text{N(R}_{d2}\text{)C(O)OR}_{e2}$, $-\text{N(R}_{d2}\text{)C(O)NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{S(O)}_2\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{C(=NH)R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{C(=NH)NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{S(O)}_{1-2}\text{R}_{e2}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$ и $-\text{NR}_{d2}\text{S(O)}_2\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$;

R_1 , R_2 и R_3 независимо выбраны из водорода;

R_4 , R_5 и R_6 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, амино, циано, нитро, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси или C_{1-6} алкокси;

R^A представляет собой $-\text{NR}_{d1}\text{R}_{e1}$;

R^B представляет собой $-\text{NH}_2$;

каждый из R_{a1} и R_{b1} независимо выбран из водорода, дейтерия, галогена или C_{1-6} алкила или

R_{a1} и R_{b1} вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют C_{3-8} циклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкил;

каждый из R_d , R_e , R_{d1} и R_{e1} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкила, 3-8-членный гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила, фенил- C_{1-6} алкила или 5-6-членный гетероарил- C_{1-6} алкила;

R_d , R_e , R_{d1} или R_{e1} является незамещенным или замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, амино, карбоксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; или

R_d и R_e или R_{d1} и R_{e1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный гетероциклоалкил; указанный гетероциклоалкил может дополнительно содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; указанный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, амино, гидроксила, карбоксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-3} алкила, амино C_{1-3} алкила, $-\text{OR}_{d2}$, $-\text{OC(O)R}_{d2}$, $-\text{OC(O)OR}_{d2}$, $-\text{OC(O)NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{C(O)OR}_{d2}$, $-\text{C(O)R}_{d2}$, $-\text{C(O)NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{C(O)R}_{e2}$, $-\text{N(R}_{d2}\text{)C(O)OR}_{e2}$, $-\text{N(R}_{d2}\text{)C(O)NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{S(O)}_2\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{C(=NH)R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{C(=NH)NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{S(O)}_2\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{S(O)}_{1-2}\text{R}_{d2}$ и $-\text{S(O)}_2\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$;

каждый из R_{d2} и R_{e2} независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила или

R_{d2} и R_{e2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-8-членный гетероциклоалкил;

каждый из m представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

указанный гетероциклоалкил представляет собой неароматическое кольцо, в котором 1, 2, 3 или 4 атома углерода заменены на гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

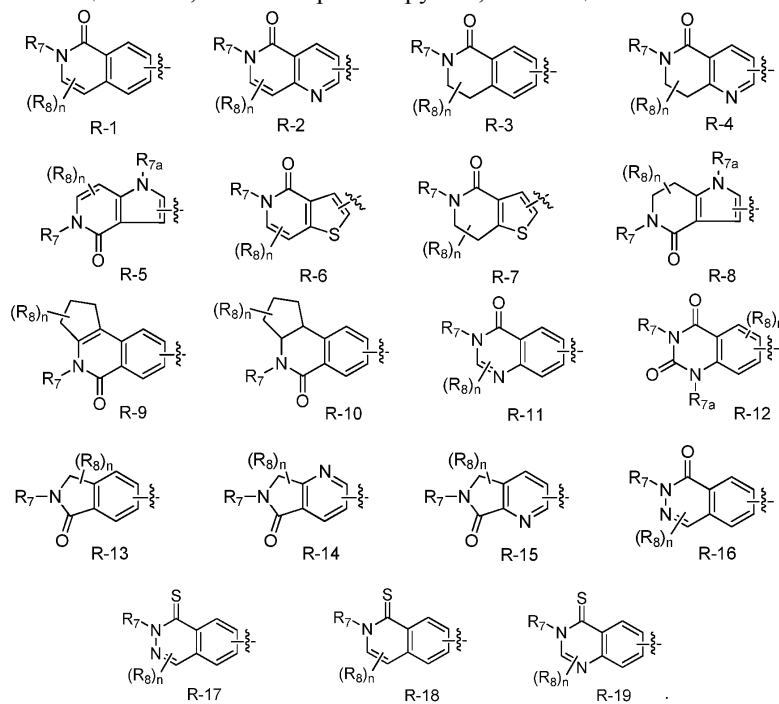
указанный гетероарил представляет собой ароматическое кольцо, в котором по меньшей мере один атом углерода заменен на гетероатом, выбранный из азота, кислорода или серы;

указанное стабильное изотопное производное представляет собой замещенное изотопом производное, в котором любой атом водорода соединения формулы (I) заменен на 1-5 атомов дейтерия.

2. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что каждый из R_1 , R_2 и R_3 представляет собой H; каждый из R_4 , R_5 и R_6 независимо выбран из H, D, F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{CF}_3$.

3. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что каждый из R_{d1} и R_{e1} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-8} циклоалкила или 3-8-членного гетероциклоалкила; R_{d1} или R_{e1} является незамещенным или замещенным в любом положении одним гидроксилом или R_{d1} и R_{e1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют C_{3-8} гетероциклоалкил; указанный гетероциклоалкил может дополнительно содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; указанный гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным в любом положении одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} гидроксиалкила и C_{1-3} аминоалкила.

4. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что R выбран из группы, состоящей из R-1 - R-19:



каждый из R_7 и R_{7a} независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, Cy^1 , $-L_2-Cy^1$, $-SR_d$, $-OR_d$, $-C(O)OR_d$, $-C(O)R_d$, $-C(O)NR_dR_e$, $-C(O)NR_dS(O)_2R_e$, $-C(=NH)R_e$, $-C(=NH)NR_dR_e$, $-S(O)_2R_e$ и $-S(O)_2NR_dR_e$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил являются незамещенными или замещенными в любом положении одним или более чем одним заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-CN$, $-NO_2$, $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_d$, $-OC(O)OR_d$, $-OC(O)NR_dR_e$, $-C(O)OR_d$, $-C(O)R_d$, $-C(O)NR_dR_e$, $-C(O)NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_dR_e$, $-NR_dC(=NH)R_e$, $-NR_dC(=NH)NR_dR_e$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_dR_e$, $-N(R_d)C(O)N(R_d)S(O)_2R_e$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_dR_e$, $-S(O)(=NCN)R_e$, $-S(O)(=NR_d)R_e$, $-S(O)(=NSO_2R_d)R_e$, $-S(O)_2N(R_d)C(O)R_e$, $-S(O)_2N(R_d)C(O)NR_dR_e$, $-P(O)(OR_d)_2$, $-OP(O)(OR_d)_2$ или $-B(OR_d)_2$;

каждый из R_8 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкоксил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, Cy^1 , $-L_2-Cy^1$, $-CN$, $-NO_2$, $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_d$, $-OC(O)OR_d$, $-OC(O)NR_dR_e$, $-C(O)OR_d$, $-C(O)R_d$, $-C(O)NR_dR_e$, $-C(O)NR_dS(O)_2R_e$, $-C(=NH)R_e$, $-C(=NH)NR_dR_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_dR_e$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dC(=NH)R_e$, $-NR_dC(=NH)NR_dR_e$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_dR_e$ и $-NR_dS(O)_2NR_dR_e$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил являются незамещенными или замещенными в любом положении одним или более чем одним заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-CN$, $-NO_2$, $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_d$, $-OC(O)OR_d$, $-OC(O)NR_dR_e$, $-C(O)OR_d$, $-C(O)R_d$, $-C(O)NR_dR_e$, $-C(O)NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dR_e$, $-NR_dC(O)R_e$, $-N(R_d)C(O)OR_e$, $-N(R_d)C(O)NR_dR_e$, $-NR_dC(=NH)R_e$, $-NR_dC(=NH)NR_dR_e$, $-NR_dS(O)_2R_e$, $-NR_dS(O)_2NR_dR_e$, $-N(R_d)C(O)N(R_d)S(O)_2R_e$, $-S(O)_{1-2}R_e$, $-S(O)_2NR_dR_e$, $-S(O)_2N(R_d)C(O)R_e$ или $-S(O)_2N(R_d)C(O)NR_dR_e$;

каждый из n независимо представляет собой 1, 2 или 3?

где L_2 , Cy^1 , R_d и R_e такие, как определено в п.1.

5. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль по п.4, где

каждый из R_7 независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, Cy^1 , $-L_2-Cy^1$, $-SR_d$, $-OR_d$, $-C(O)OR_d$, $-C(O)R_d$, $-C(O)NR_dR_e$, $-C(=NH)R_e$, $-C(=NH)NR_dR_e$, $-S(O)_2R_e$ или $-S(O)_2NR_dR_e$, где указанные C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил являются незамещенными или замещенными в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из $-CN$, $-NO_2$, $-CN$, $-SR_d$, $-OR_d$, $-OC(O)R_d$, $-OC(O)OR_d$, $-OC(O)NR_dR_e$, $-C(O)OR_d$, $-C(O)R_d$, $-C(O)NR_dR_e$,

$-\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{C}(\text{O})\text{R}_e$, $-\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{OR}_e$, $-\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_2\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{NH})\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{C}(=\text{NH})\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}_e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_d\text{R}_e$, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NCN})\text{R}_e$, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_d)\text{R}_e$, $-\text{S}(\text{O})(=\text{NSO}_2\text{R}_d)\text{R}_e$, $-\text{NR}_d\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_d\text{R}_e$ или $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_d)_2$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_d)_2$ или $-\text{B}(\text{OR}_d)_2$; и/или

каждый из R_{7a} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и/или

каждый из R_8 независимо представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, трет-бутил, изопропил, изобутил, н-бутил, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, F , Cl или Br ; и/или

L_2 представляет собой связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$; и/или

каждый из Cu^1 независимо представляет собой C_{3-10} циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил; указанный Cu^1 является незамещенным или замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F , Cl , Br , C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} аминоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}_{d2}$, $-\text{OR}_{d2}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{d2}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}_{d2}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{d2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{d2}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{C}(\text{O})\text{R}_{e2}$, $-\text{N}(\text{R}_{d2})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{e2}$, $-\text{N}(\text{R}_{d2})\text{C}(\text{O})\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{C}(=\text{NH})\text{R}_{e2}$, $-\text{NR}_{d2}\text{C}(=\text{NH})\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$, $-\text{S}(\text{O})_{1-2}\text{R}_{e2}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$ и $-\text{NR}_{d2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_{d2}\text{R}_{e2}$; и/или

каждый из R_d или R_e независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкила, 3-8-членного гетероциклоалкил- C_{1-6} алкила, фенил- C_{1-6} алкила или 5-6-членного гетероарил- C_{1-6} алкила;

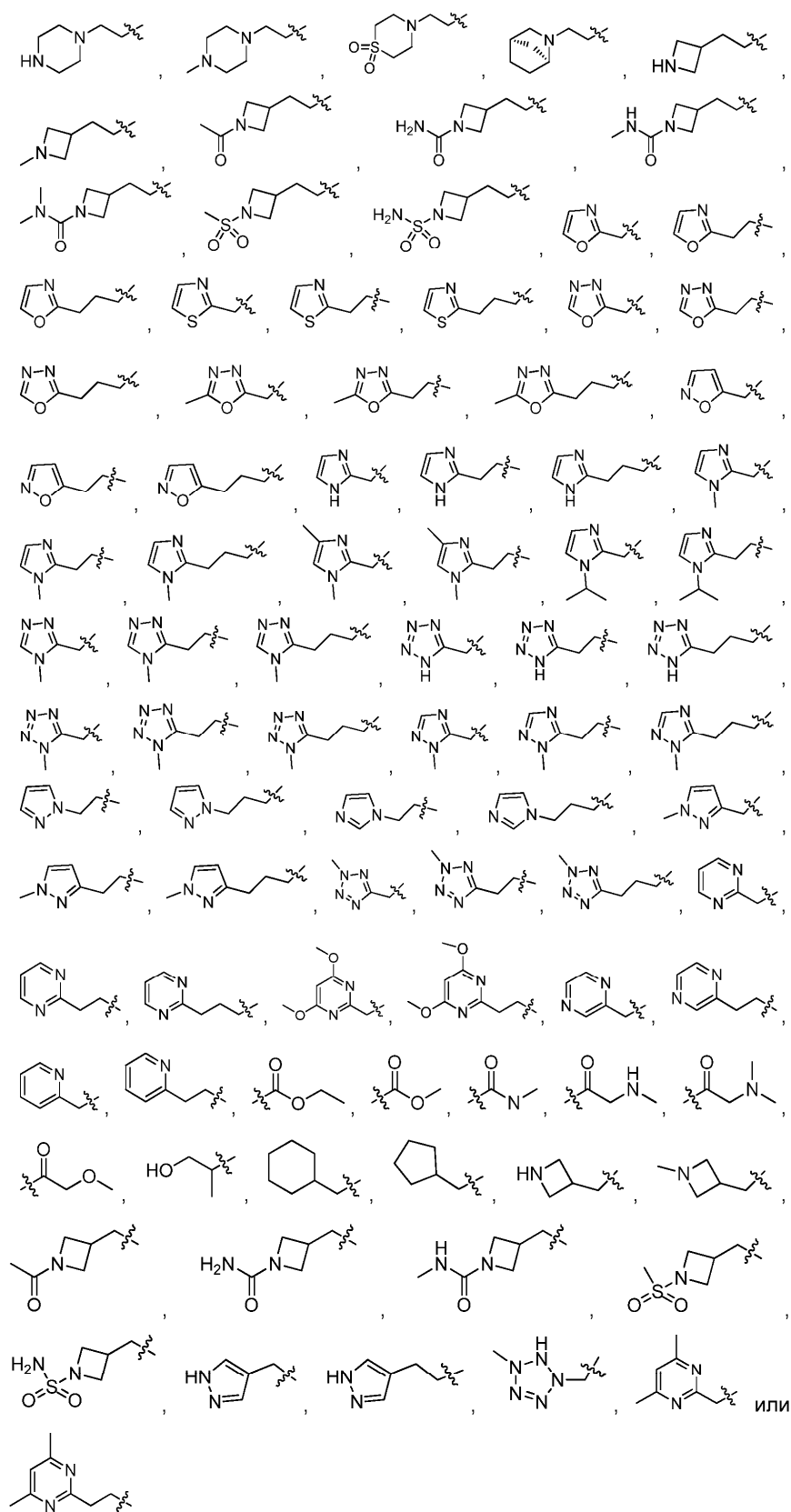
R_d или R_e является незамещенным или замещенным в любом положении 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксила, амино, карбоксила, C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкиламино, C_{2-6} алкенила и C_{2-6} алкинила; и/или

каждый из R_{d2} и R_{e2} независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила; или

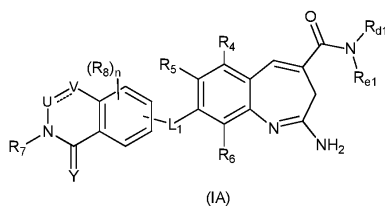
R_d и R_e вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют 3-8-членный гетероциклоалкил; указанный гетероциклоалкил может дополнительно содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N , O и S ; или

R_{d2} и R_{e2} вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют 3-8-членный гетероциклоалкил.

6. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль по п.4 или 5, где каждый из R_7 независимо представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, трет-бутил, изопропил, изобутил, н-бутил, неопентил, трет-амил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, пиридил, пиримидинил, бензил, ,



7. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-6, которое имеет формулу (IA)



где --- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

Y представляет собой O или S;

U представляет собой N, C(R₈) или C(O), V представляет собой N, C(R₈) или N(R_{7a}); и

--- , U и V представляют собой любую комбинацию из следующего:

- 1) --- представляет собой двойную связь, U представляет собой N, V представляет собой C(R₈);
- 2) --- представляет собой двойную связь, U представляет собой C(R₈), V представляет собой N;
- 3) --- представляет собой двойную связь, U представляет собой C(R₈), V представляет собой C(R₈);
- 4) --- представляет собой одинарную связь, U представляет собой C(R₈), V представляет собой

C(R₈);

5) --- представляет собой одинарную связь, U представляет собой C(O), V представляет собой N(R_{7a});

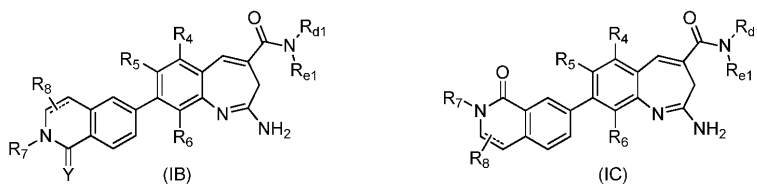
n представляет собой 1;

L₁, R_{d1}, R_{e1}, R₄, R₅ и R₆ такие, как определено в любом из пп.1-6;

R₇, R₈ и R_{7a} такие, как определено в любом из пп.4-6.

8. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-6, которое имеет формулу (IB), (IC), (ID), (IE), (IF), (IG), (IH) или (II):

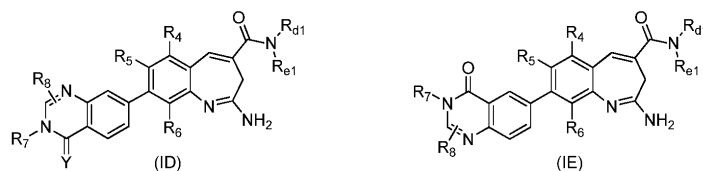
соединение формулы (IB) или (IC), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль:



где --- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

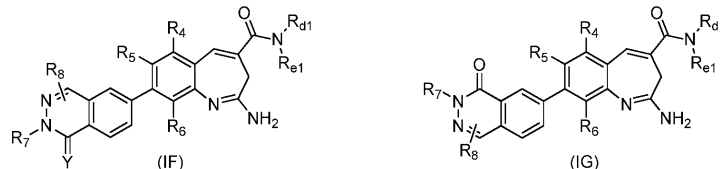
R_{d1}, R_{e1}, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и Y такие, как определено в п.7;

соединение формулы (ID) или (IE), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль:



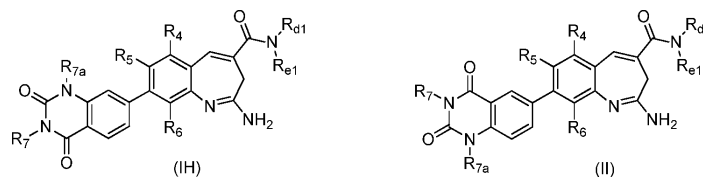
где R_{d1}, R_{e1}, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и Y такие, как определено в п.7;

соединение формулы (IF) или (IG), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль:



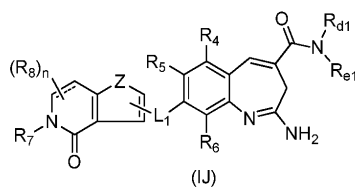
где R_{d1}, R_{e1}, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и Y такие, как определено в п.7;

соединение формулы (IH) или (II), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль:



где R_{d1}, R_{e1}, R₄, R₅, R₆, R₇ и R_{7a} такие, как определено в п.7;

9. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-6, которое имеет формулу (IJ)



где --- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

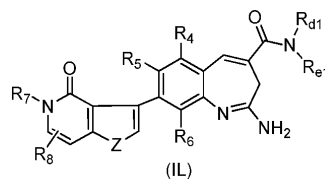
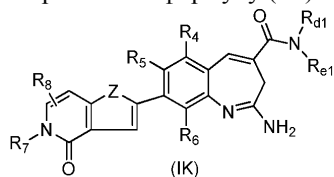
Z представляет собой N(R_{7a}) или S;

n представляет собой 1 или 2;

L₁, R_{d1}, R_{e1}, R₄, R₅ и R₆ такие, как определено в любом из пп.1-6;

R₇, R_{7a} и R₈ такие, как определено в любом из пп.4-6.

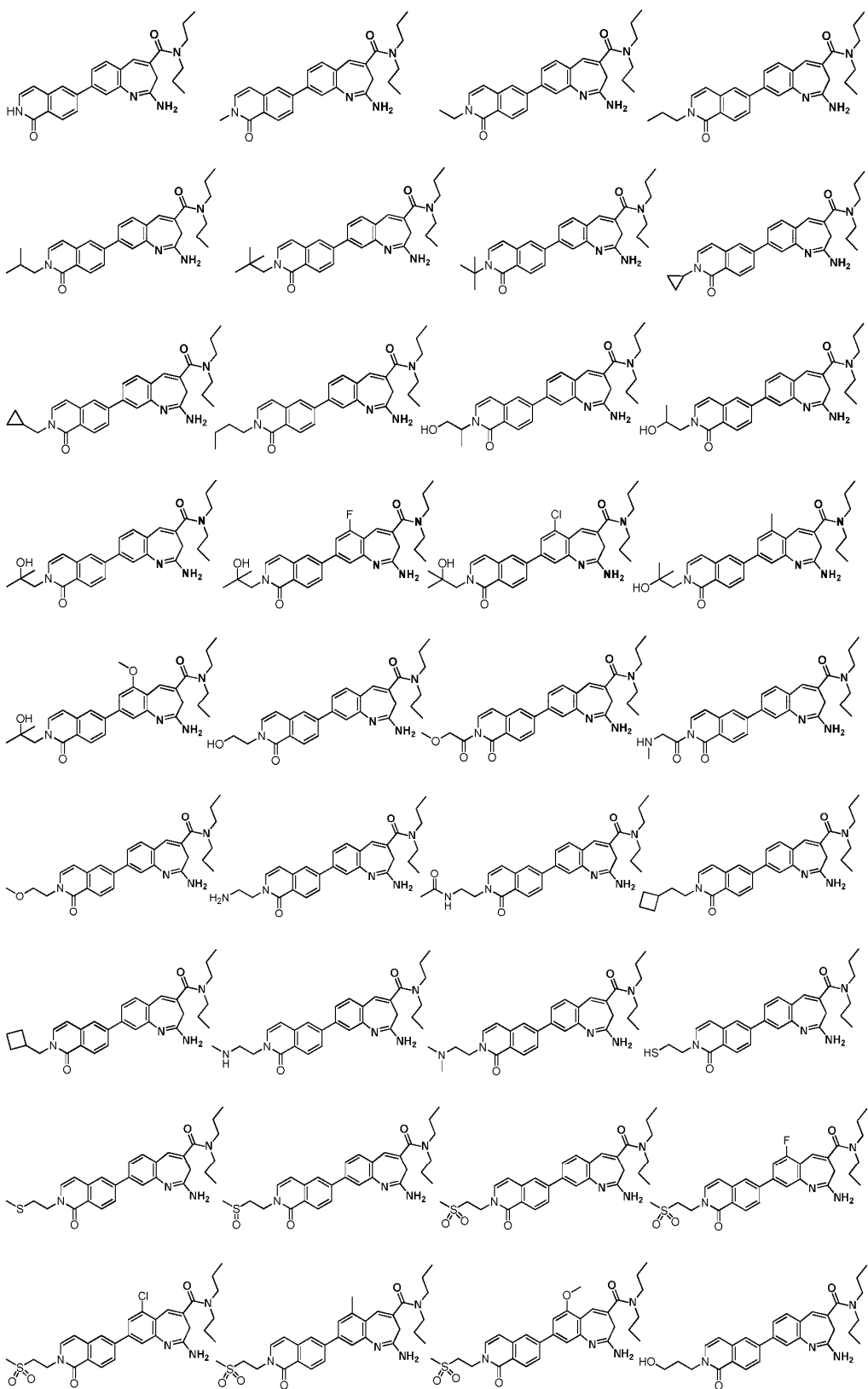
10. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль по п.9, которое имеет формулу (IK) или (IL):

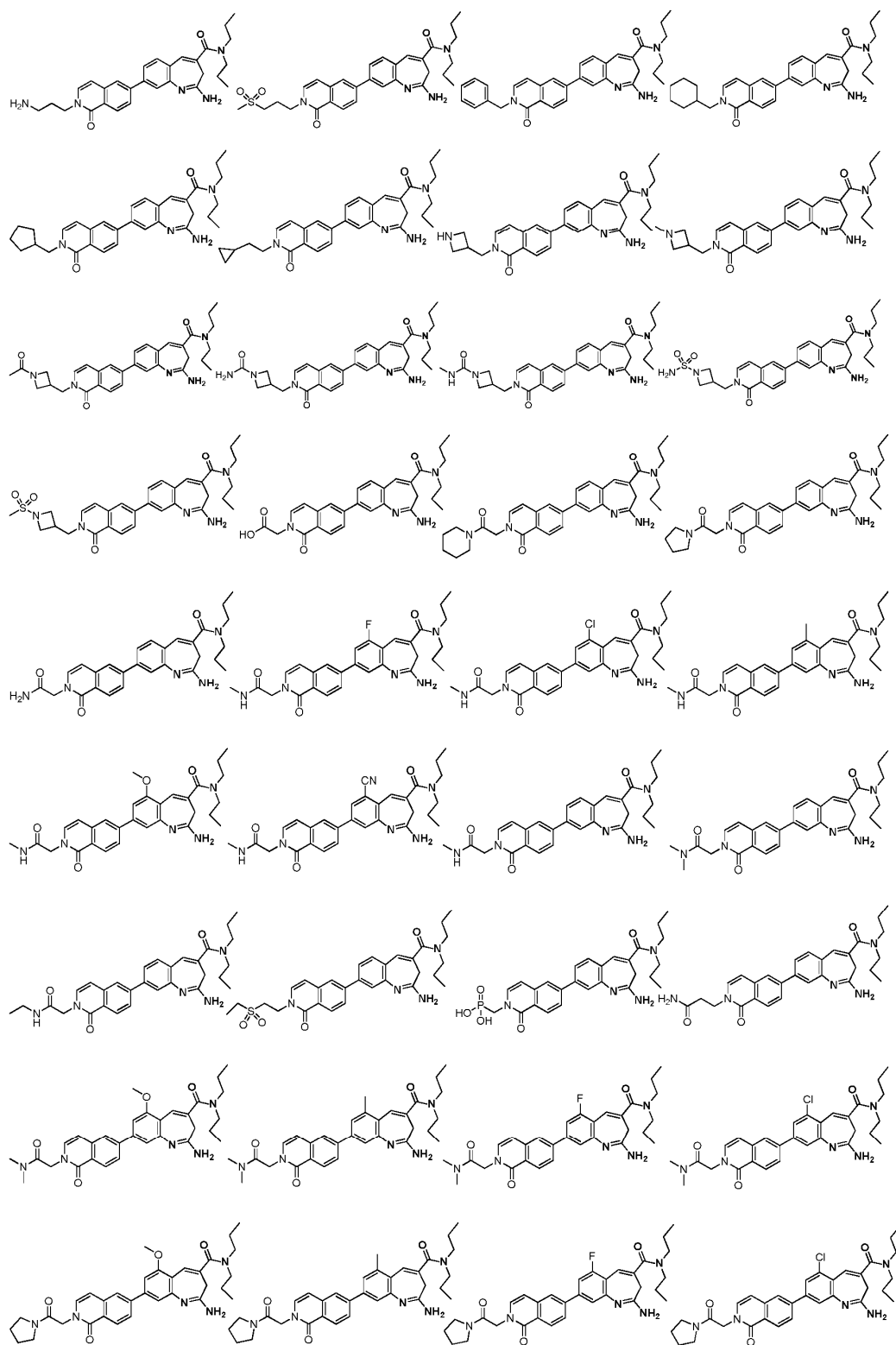


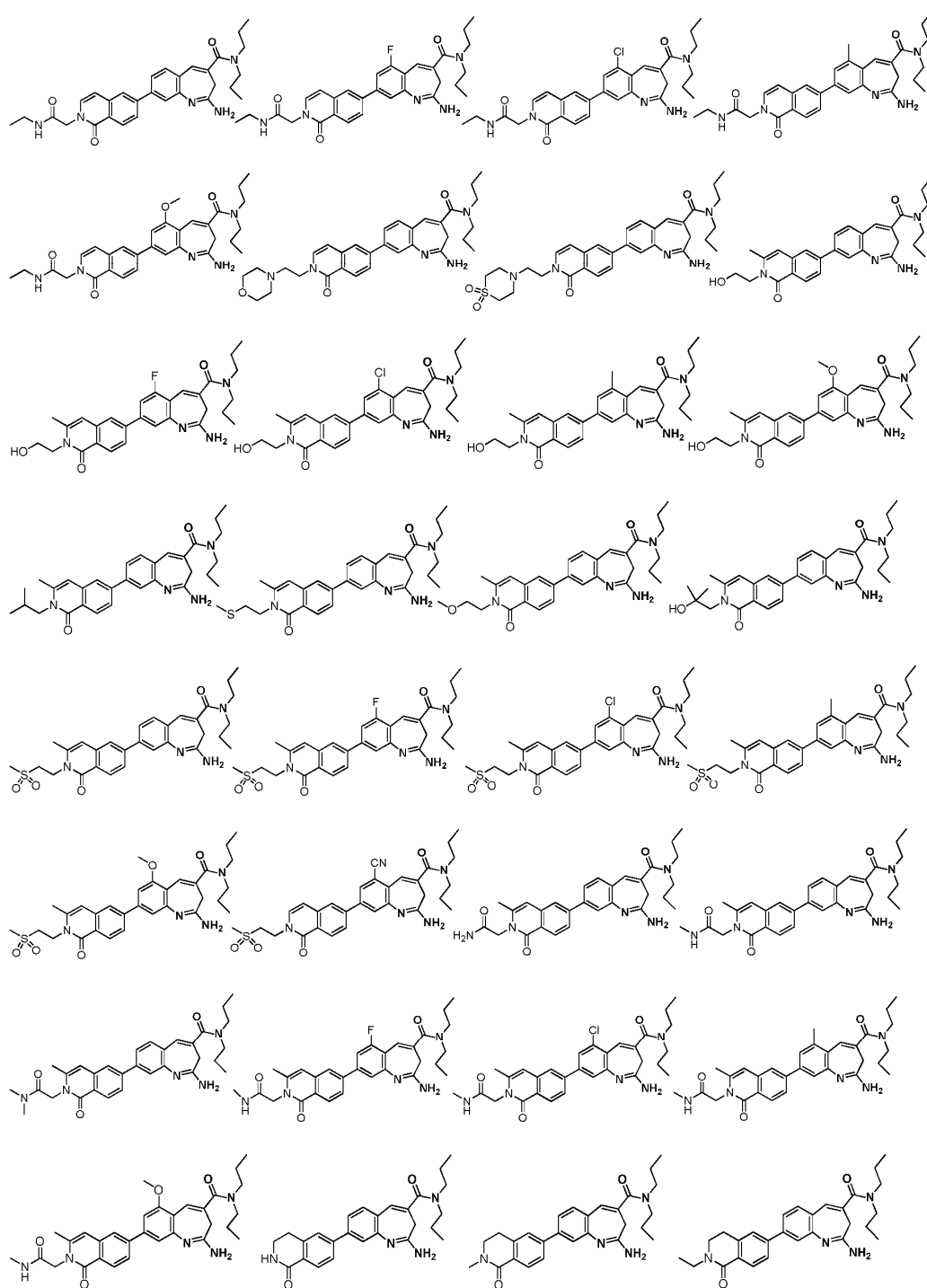
где Z представляет собой NH, N(CH₃) или S;

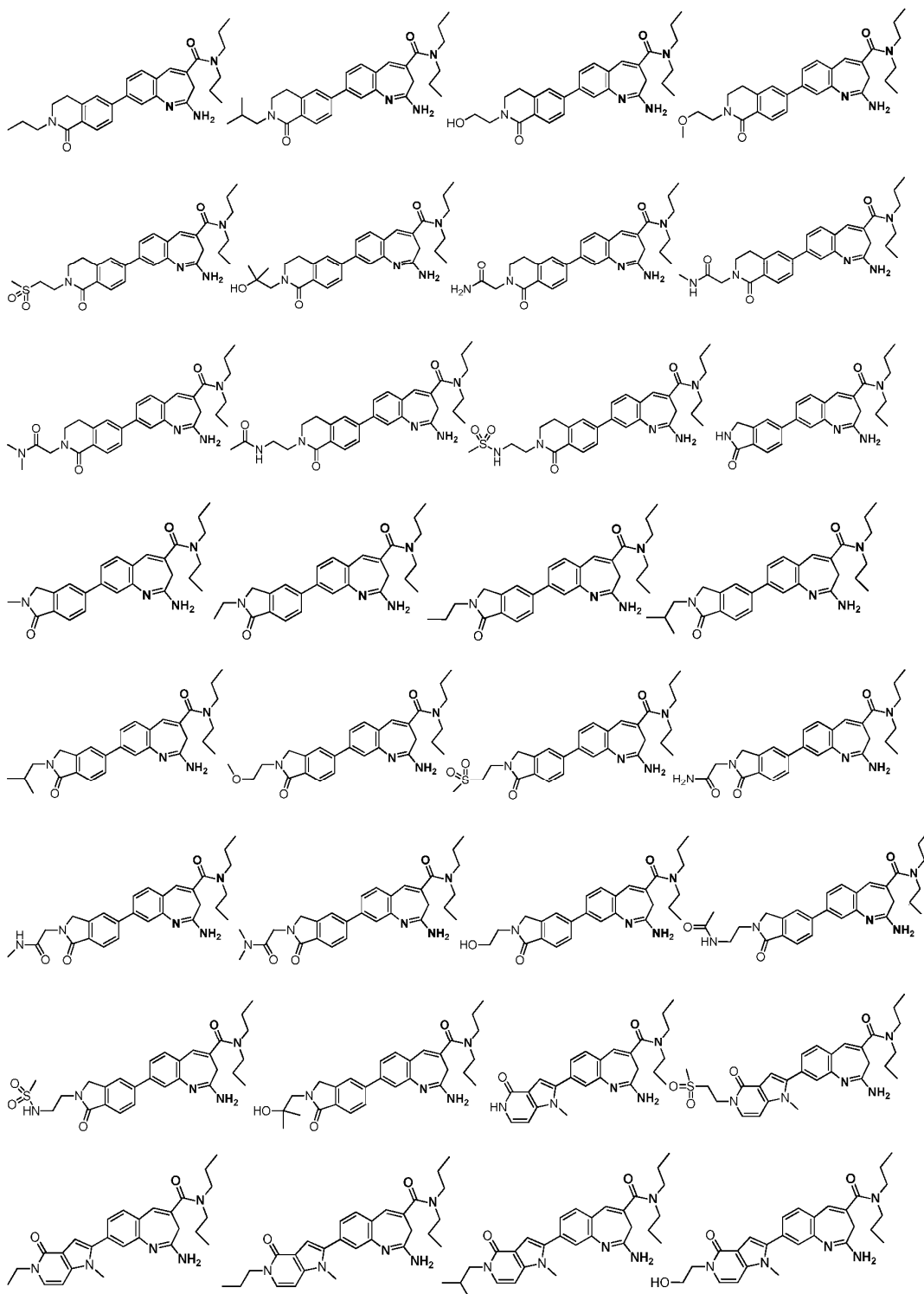
R_{d1}, R_{e1}, R₄, R₅, R₆, R₇ и R₈ такие, как определено в п.9.

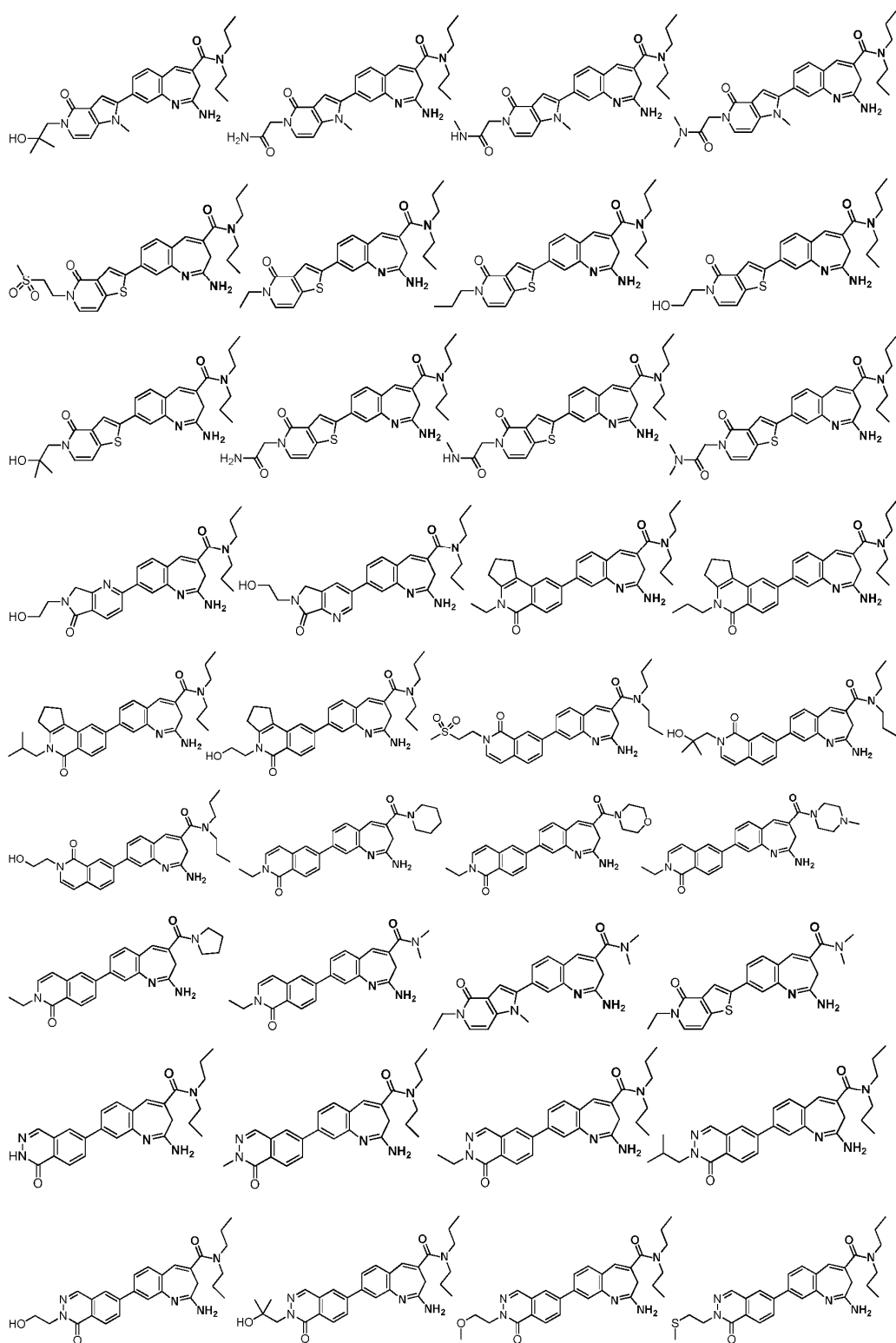
11. Соединение формулы (I), его стабильное изотопное производное или фармацевтически приемлемая соль по п.1, отличающееся тем, что соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

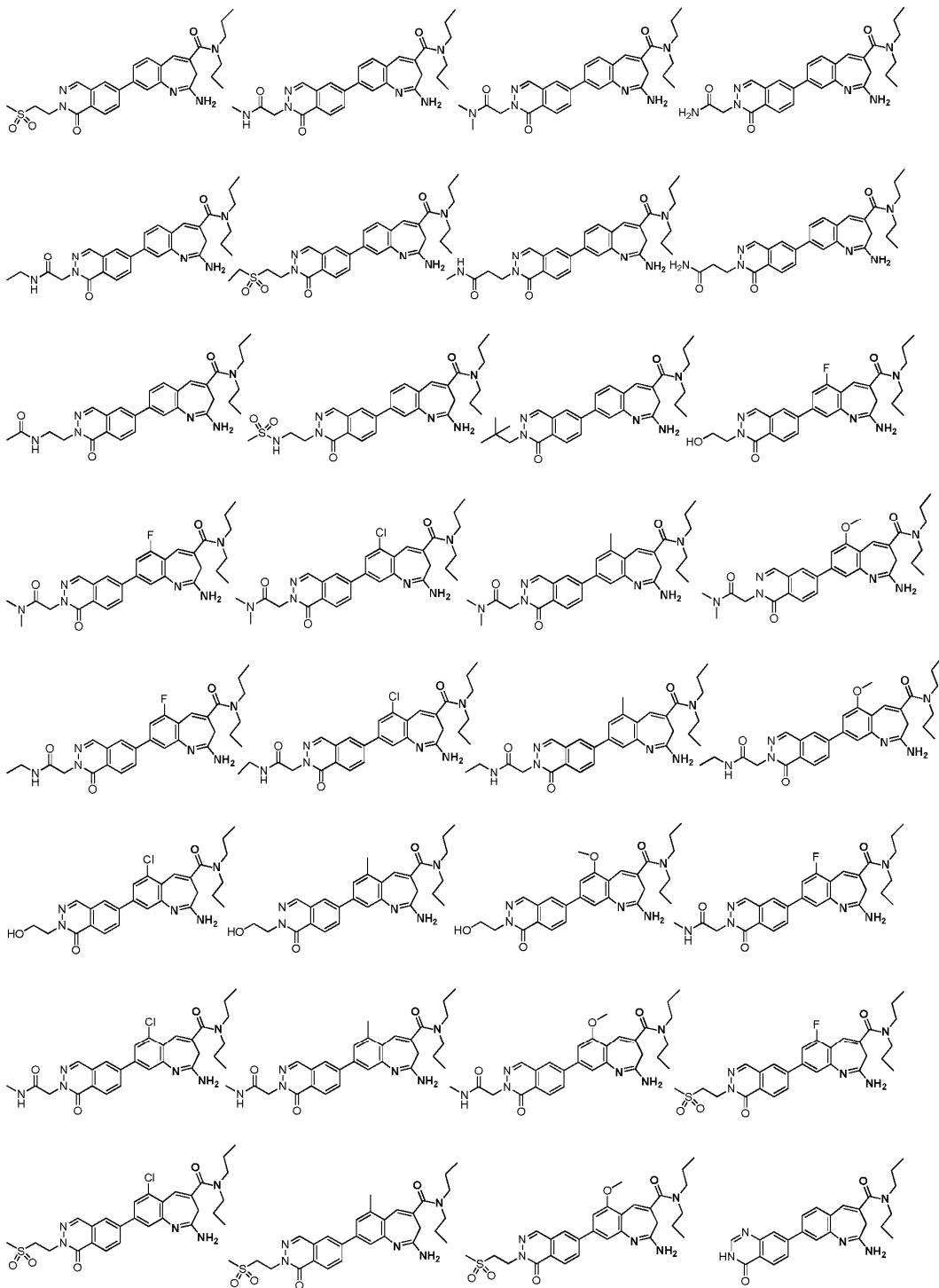


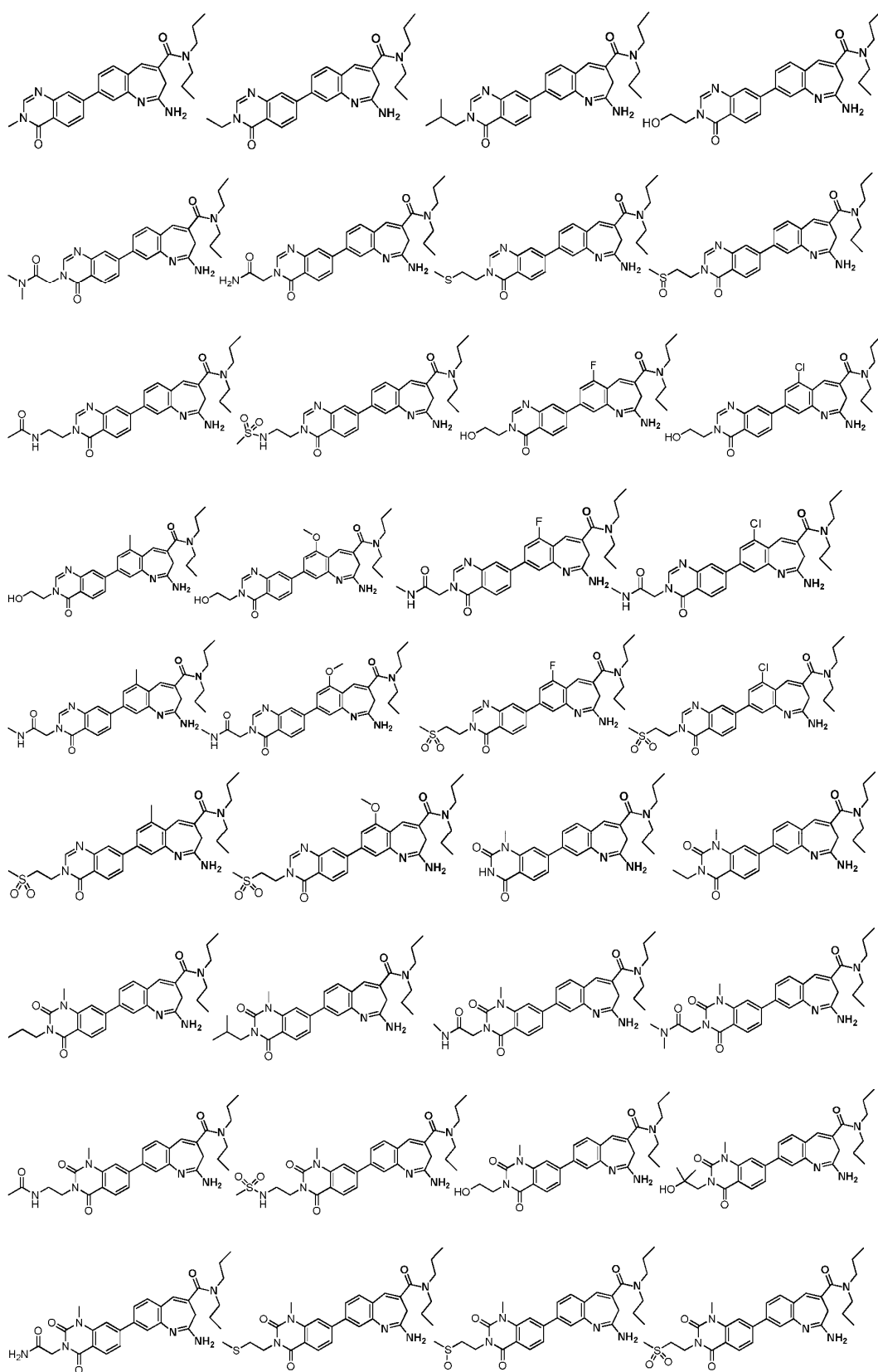


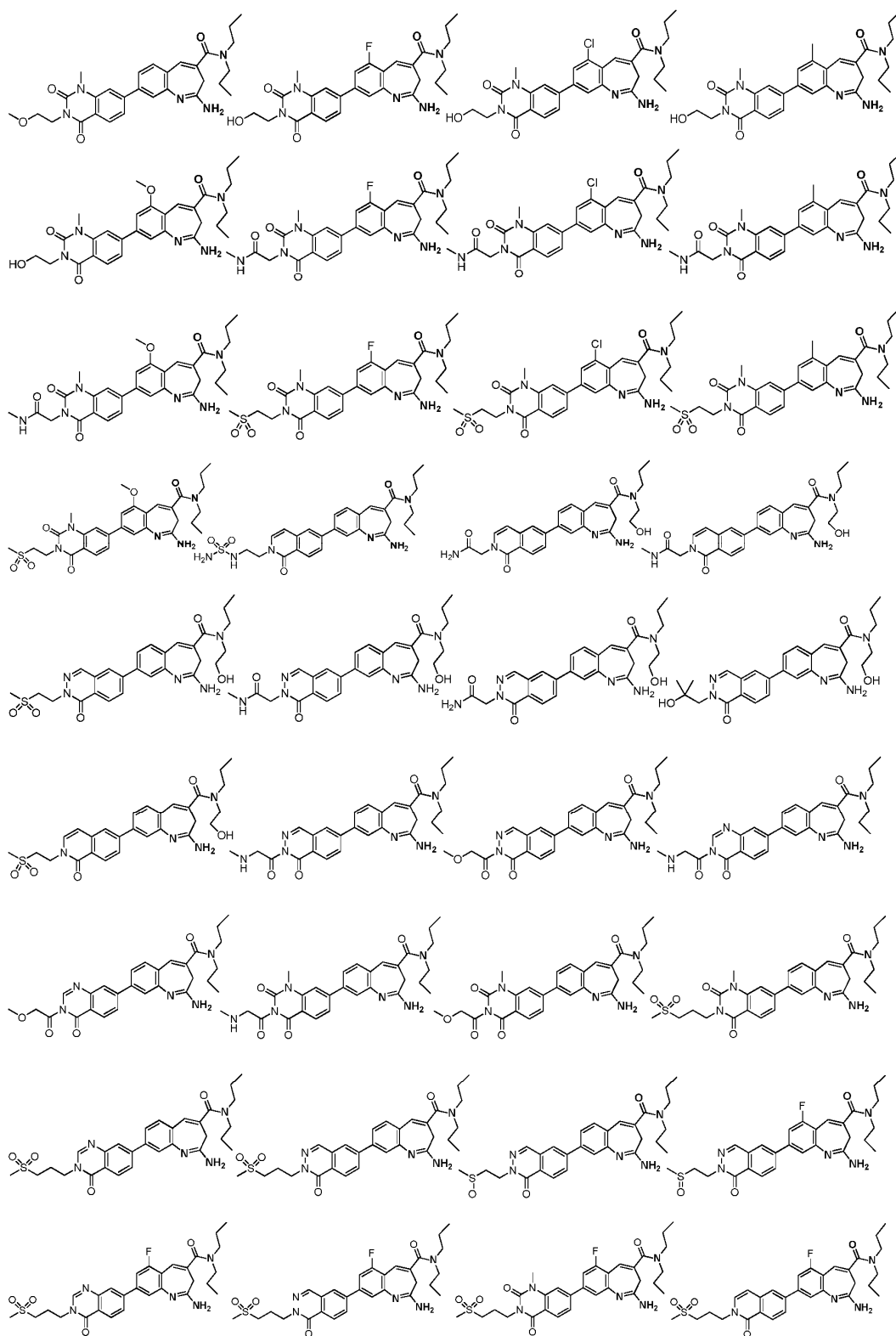


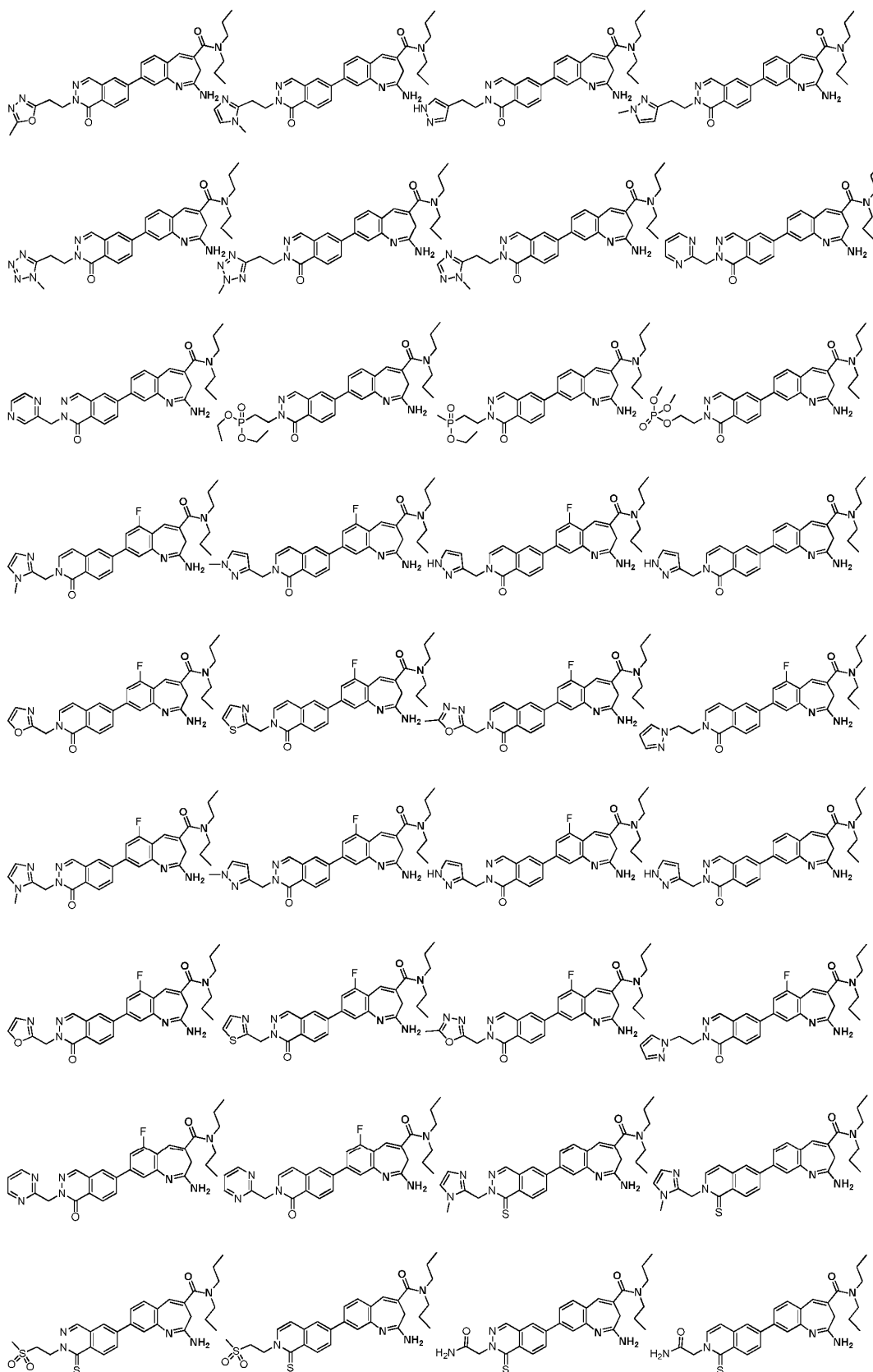


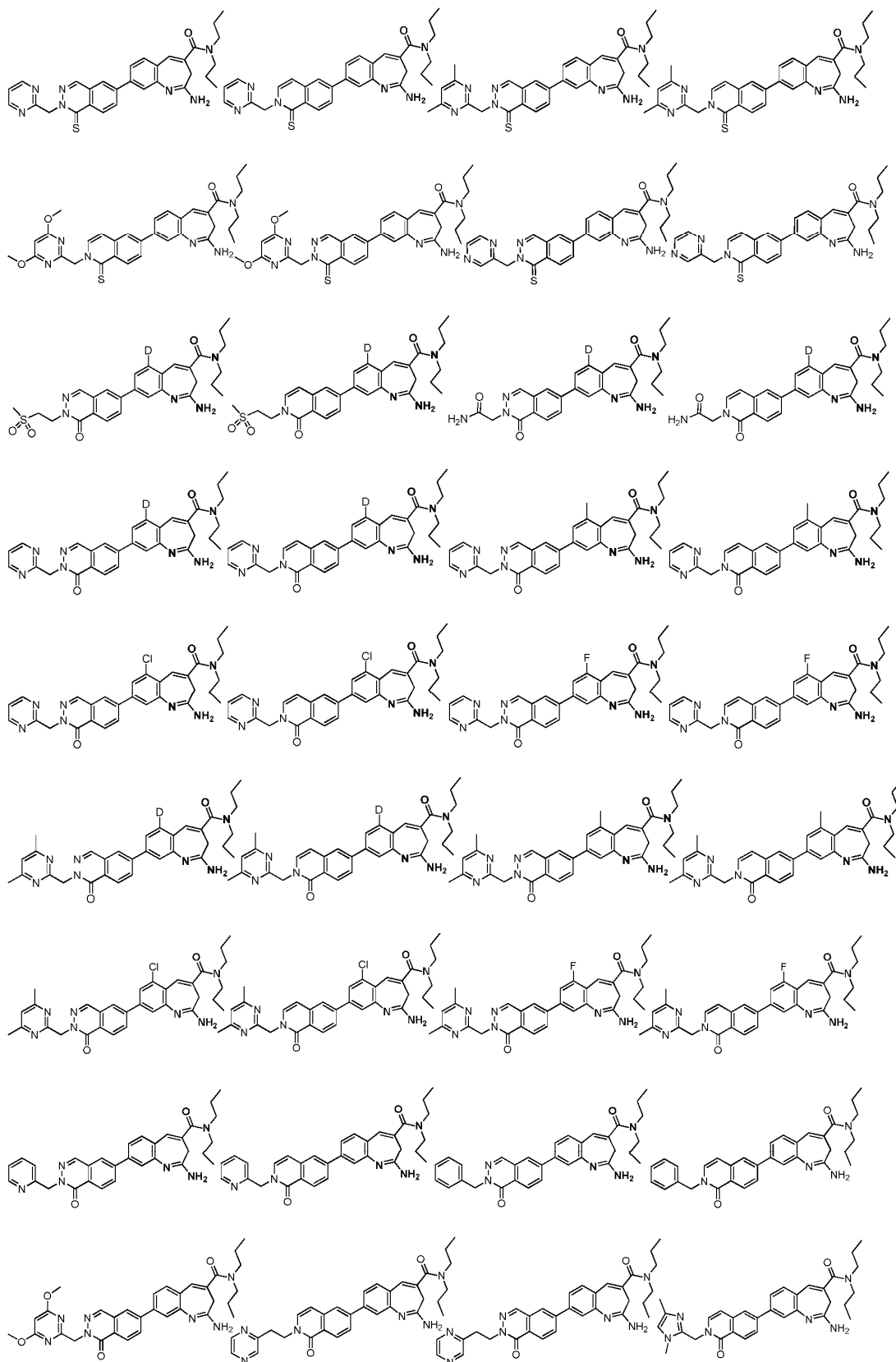


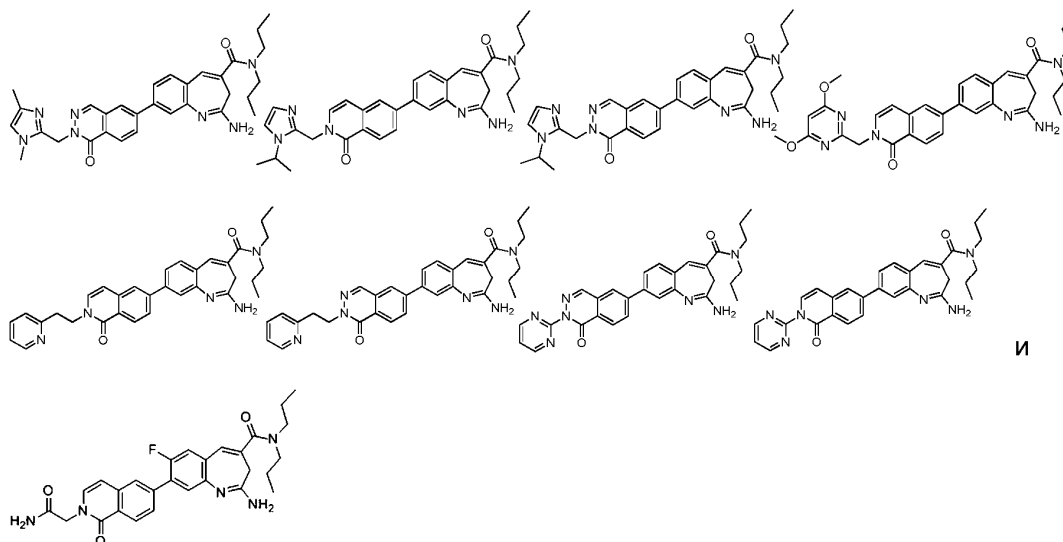








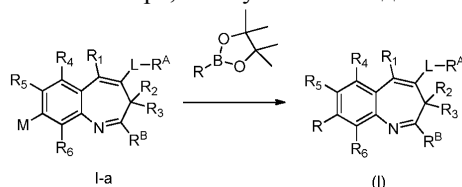




и

12. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-11, включающий проведение ре-

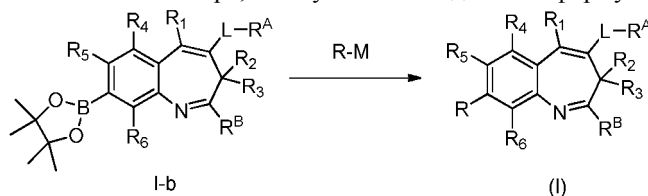
акции сочетания Сузуки с соединением формулы I-a и $R-B(O-C(CH_3)_3)_2$, в атмосфере азота, в смешанном растворителе и в присутствии основания и катализатора, с получением соединения формулы (I):



где М представляет собой бром, хлор, йод или -OS(O)₂CF₃;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R^A, R^B, R и L такие, как определено в любом из пп.1-11.

13. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-11, включающий проведение реакции сочетания Сузуки с соединением формулы I-b и R-M, в атмосфере азота, в смешанном растворителе и в присутствии основания и катализатора, с получением соединения формулы (I):



где М представляет собой бром, хлор, йод или -OS(O)₂CF₃;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R^A, R^B, R и L такие, как определено в любом из пп.1-11.

14. Фармацевтическая композиция для лечения, облегчения и/или предотвращения раковых заболеваний и/или вирусных инфекций, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (вещества).

15. Применение соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 для получения регулятора Toll-подобных рецепторов.

16. Применение соединения формулы (I), его стабильного изотопного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 для получения лекарственного средства для лечения, облегчения и/или предотвращения связанных заболеваний, опосредованных Toll-подобными рецепторами.

17. Применение по п.16, где заболевания выбраны из группы, состоящей из раковых заболеваний и вирусных инфекций.

18. Применение по любому из пп.15, 16, где Toll-подобные рецепторы представляют собой Toll-подобный рецептор 7 и/или Toll-подобный рецептор 8.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2