

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192394 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.01.24(22) Дата подачи заявки
2020.04.09

(51) Int. Cl. C07D 213/73 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07C 217/90 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА NOTCH И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 19168508.0

(32) 2019.04.10

(33) EP

(86) PCT/EP2020/060153

(87) WO 2020/208139 2020.10.15

(71) Заявитель:

СЕЛЛЕСТИЯ БИОТЕК АГ (CH)

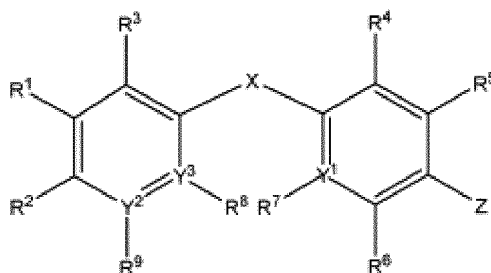
(72) Изобретатель:

Лехал Раджвиндер, Болд Гвидо, Урех
Шарлотта, Зуте Винсент (CH)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к новым ингибиторам пути передачи сигнала Notch и их применению для
лечения и/или предотвращения рака.



(I)

A1

202192394

202192394

A1

ИНГИБИТОРЫ ПУТИ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА NOTCH И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

5

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым ингибиторам пути передачи сигнала Notch и их применению при лечении и/или предотвращении рака.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 10 Путь передачи сигнала Notch является критически важным компонентом в молекулярных циклах, которые контролируют судьбу клеток во время развития, выживаемость клеток и пролиферацию клеток (Shih IeM, Wang TL в CANCER RES 2007;67(5):1879–82). Аберрантная активация данного пути вносит вклад в онкогенез. Члены семейства Notch выявляют в качестве онкогенов в разных видах рака, и их
- 15 количество постоянно растет. В недавних исследованиях роль Notch в раковой опухоли человека была проиллюстрирована присутствием активирующих мутаций и амплификации генов Notch при раке у человека, и путем демонстрации того, что гены/белки в пути передачи сигнала Notch могли бы являться потенциальными мишенями для терапевтического воздействия. Стало очевидно, что одними из основных
- 20 мишеней для терапевтического воздействия в пути Notch являются рецепторы Notch, при этом ингибиторы γ -секретазы предотвращают образование онкогенного (внутриклеточного) домена молекул Notch и подавляют активность Notch.

- Хотя был достигнут значительный прогресс в анализе сложной работы данного пути
- 25 передачи сигнала, доступны очень ограниченные варианты разработки новых ингибиторов Notch. Однако уже проводятся клинические исследования инновационного класса ингибиторов Notch для нескольких видов рака, например, ингибиторов γ -секретазы AL101 от Ayala Pharma (ранее BMS 906024), LY3039478 от Eli Lilly и нирогацестата от Springworks Therapeutics, синтетической малой молекулы, которая
- 30 ингибирует путь передачи сигнала Notch, что может вызывать остановку роста клеток опухоли, в которых путь передачи сигнала Notch чрезмерно активирован.

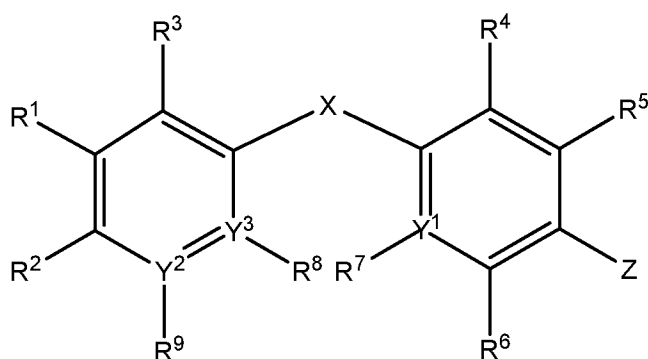
Одним из недостатков применения ингибиторов γ -секретазы для блокирования передачи сигнала Notch, согласно исследованиям, проводимым в настоящее время, является их

широкий диапазон дополнительных мишеней, таких как белок-предшественник амилоида. Известно, что, вследствие их способности блокировать передачу сигнала Notch через все четыре рецептора, ингибиторы γ -секретазы вызывают метаплазию бокаловидных клеток в кишечнике. Кроме того, некоторые из гематологических злокачественных опухолей и солидных опухолей содержат мутации рецепторов Notch (такие как хромосомные транслокации), приводящие к конститутивной экспрессии доминантной активной формы внутриклеточного домена Notch1 (NICD), независимой от расщепления комплексом γ -секретазы. Поэтому у таких опухолей не будет ответа на лечение ингибиторами γ -секретазы.

В WO2013/093885 описано несколько соединений, ингибирующих Notch, среди них 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амин в качестве особенно предпочтительного соединения. Измеренное ингибирование Notch значительно варьируется среди описанных соединений. Соответственно, по-прежнему существует необходимость в идентификации и разработке дополнительных специфичных и селективных ингибиторов пути передачи сигнала Notch с улучшенными свойствами, подходящими для лечения и/или предотвращения рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I)



Формула (I)

их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или стереоизомеры, где X выбран из CH₂, CF₂, CHF, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкила, NH, N(C₁-C₃ алкил), S, SO и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C;

где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;

где R^1 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила,

- 5 C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 гетероалкила, C_0 - C_3 алкилОС $_0$ - C_3 алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом; C_0 - C_3 алкилОС $_0$ - C_3 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 -
10 C_{12} гетероциклилом; и C_1 - C_6 алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил
15 необязательно замещены NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкилC(O) R^{12} ;

где R^3 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила и C_1 - C_6 алкокси;

- 20 где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 S-алкила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_{12} циклоалкила и C_3 - C_{12} гетероциклила; где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила и C_1 - C_6 алкокси, когда Y^1 представляет собой C;

- 25 где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила и C_1 - C_6 алкокси, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 гетероалкила,

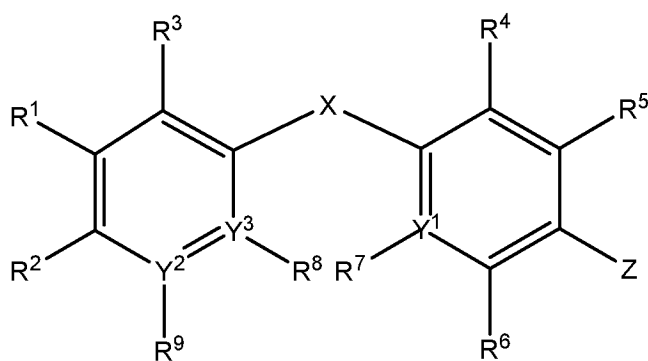
- 30 C_0 - C_3 алкилОС $_0$ - C_3 алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом; C_0 - C_3 алкилОС $_0$ - C_3 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом; и C_1 - C_6 алкила,

замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом;

где R^{12} выбран из H , NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила;

при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин и 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин.

Согласно настоящему изобретению также предложены соединения формулы (I)



Формула (I)

их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или стереоизомеры, где X выбран из CH_2 , CF_2 , CHF , CO , CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH , $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил), S , SO и O ;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C ;

где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

где R^1 выбран из H , галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$

C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

5 где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкилC(O)R¹²;

10 где R³ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила и C₁-C₆ алкокси;

где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆-S-алкила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₁₂ циклоалкила и C₃-C₁₂ гетероциклила;

где R⁷ отсутствует, когда Y¹ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила и C₁-C₆ алкокси,

15 когда Y¹ представляет собой C;

где R⁸ отсутствует, когда Y³ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила и C₁-C₆ алкокси, когда Y³ представляет собой C;

20 где R⁹ отсутствует, когда Y² представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилОC₀-C₃ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилОC₀-C₃ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

25 где R¹² выбран из H, NH₂, NHC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₁₂ циклоалкила и C₃-C₁₂ гетероциклила, для применения в способе предотвращения или лечения рака, предпочтительно для применения в способе предотвращения или лечения зависимого от Notch рака. Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель, и набор, содержащий соединение

формулы (I), необязательно с реагентами и/или инструкциями. В настоящем изобретении также предложено применение соединений формулы (I) для ингибирования *in vitro* или *in vitro* пути передачи сигнала Notch в клетках.

Авторы изобретения в настоящей заявке неожиданно обнаружили, что соединения, которые существенно отличаются по своей химической структуре от соединений, конкретно описанных в WO2013/093885, демонстрируют непревзойденные биологические свойства при ингибировании Notch, такие как высокая эффективность против рака человека, вызванного NOTCH, и высокая эффективность при подавлении генов-мишеней NOTCH.

ОПИСАНИЕ ФИГУР

На **фиг. 1** показано антипролиферативное действие соединений на линии клеток положительного по NOTCH и зависимого от NOTCH лейкоза человека (RPMI8402). Клетки обрабатывали соединениями в течение 72 часов, и влияние на пролиферацию количественно определяли с использованием индикатора аламарового синего.

На **фиг. 2** показано влияние 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-N-метилпиридин-3-амин на N1-ICD и cMYC (ген-мишень NOTCH) в клетках лейкоза человека. Клетки положительного по NOTCH лейкоза человека RPMI8402 обрабатывали 1 мкМ 6-(4-трет-бутилфеноксипиридин-3-амин) и 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-N-метилпиридин-3-амин в течение 24 часов. После обработки экстрагировали все белковые лизаты и анализировали экспрессию белка с помощью вестерн-блоттинга. Данные показывают, что 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-N-метилпиридин-3-амин обладает повышенной активностью в понижающей регуляции пути NOTCH в раковых клетках человека по сравнению с 6-(4-трет-бутилфеноксипиридин-3-амином).

На **фиг. 3** показано воздействие 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин и N-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин на N1-ICD и cMYC (ген-мишень NOTCH) в клетках лейкоза человека. Клетки положительного по NOTCH лейкоза человека RPMI8402 обрабатывали 1 мкМ 6-(4-трет-бутилфеноксипиридин-3-амин) и 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин и N-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин в течение 24 часов. После обработки экстрагировали все белковые лизаты и

анализировали экспрессию белка с помощью вестерн-блоттинга. Данные показывают, что 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин и N-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин обладают повышенной эффективностью в понижающей регуляции пути NOTCH в раковых клетках человека по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Полное содержание всех публикаций, заявок на патент, патентов и других источников, упомянутых в настоящем описании, включено в настоящее описание посредством ссылки. Публикации и заявки, рассмотренные в настоящем документе, приведены исключительно для их описания до даты подачи настоящей заявки. Кроме того, вещества, способы и примеры приведены только в качестве иллюстрации и не предназначены для того, чтобы ограничивать объем настоящего изобретения.

В случае противоречия настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, обычно понятное специалисту в данной области техники, к которой относится объект изобретения, описанный в настоящем документе. В настоящем описании следующие определения приведены для облегчения понимания настоящего изобретения.

В настоящем описании термин «содержать/содержащий», в целом, употребляется в смысле «включать/включающий», то есть допускается присутствие одного или более признаков или компонентов. Термины «содержать» и «содержащий» также охватывают более ограниченные термины «состоять» и «состоящий».

В настоящем документе формы единственного числа включают множества объектов, если в контексте явным образом не указано иное.

В настоящем описании термин «субъект» является хорошо известным в данной области техники и относится к млекопитающему, включая собаку, кошку, крысу, мышь, обезьяну, корову, лошадь, козу, овцу, свинью, верблюда, и наиболее предпочтительно человека. В некоторых вариантах реализации субъектом является нуждающийся в

лечении субъект или субъект с заболеванием или нарушением, таким как рак. Однако в других вариантах реализации субъектом может являться здоровый субъект или субъект, который уже прошел лечение от рака. Данный термин не указывает на конкретный возраст или пол. Таким образом, включены субъекты, представляющие собой взрослых, детей и новорожденных как мужского, так и женского пола.

В настоящем описании термины «рак», «раковые клетки», «клеточно-пролиферативные заболевания» и «клеточно-пролиферативные нарушения» относятся к физиологическому состоянию у млекопитающих, которое, как правило, характеризуется нерегулируемым ростом клеток или описывают его. В соответствии с настоящим изобретением термин «рак» относится предпочтительно к солидным опухолям, таким как опухоли слюнной железы, печени, головного мозга, молочной железы, предстательной железы, толстой и прямой кишки, почки, легкого, саркоме или меланоме, и опухолям жидких тканей, поражающим кровь, таким как лейкоз. Более предпочтительно в соответствии с настоящим изобретением рак представляет собой зависимый от Notch рак, выбранный из группы, включающей аденокистозную карциному (ACC), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), лимфому из клеток мантийной зоны, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, меланому, опухоли головного мозга, ангиогенез опухоли, рак печени и рак толстой и прямой кишки. Еще более предпочтительно зависимый от Notch рак является резистентным к лечению ингибиторами γ -секретазы. Примеры лечения ингибиторами γ -секретазы включают 1) ингибитор гамма-секретазы RO4929097 и цедираниба малеат в лечении пациентов с распространенными солидными опухолями (NCT01131234), 2) ингибитор гамма-секретазы RO4929097 в лечении молодых пациентов с рецидивирующими или рефрактерными солидными опухолями, опухолями ЦНС, лимфомой или Т-клеточным лейкозом (NCT01088763), 3) Исследование МК-0752 в комбинации с тамоксифеном или летрозолом для лечения рака молочной железы на ранней стадии (NCT00756717), 4) GDC-0449 и RO4929097 в лечении пациентов с распространенными раковыми опухолями или метастатической саркомой (NCT01154452) 5) RO4929097 и эрлотиниба гидрохлорид в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого IV стадии или рецидивирующим немелкоклеточным раком легкого (NCT01193881), 6) бикалутамид и RO4929097 в лечении пациентов с раком предстательной железы, который уже подвергали лечению (NCT01200810), 7)

RO4929097 в лечении пациентов с рецидивирующими инвазивными глиомами (NCT01269411), 8) ингибитор пути передачи сигнала Notch для пациентов с Т-клеточным острым лимфобластным лейкозом/лимфомой (ОЛЛ) (NCT00100152) и 9) RO4929097 в лечении пациентов с метастатическим раком толстой и прямой кишки (NCT01116687).

5

В настоящем описании термин «алкил» относится к насыщенной группе атомов углерода с неразветвленной или разветвленной цепью, полученной из алкана путем удаления одного атома водорода. C₁-C₃ алкил включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил и предпочтительно включает неразветвленный C₁-C₃ алкил. C₁-C₄ алкил
10 включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил и предпочтительно включает неразветвленный C₁-C₄ алкил. C₁-C₆ алкил включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил и н-гексил и предпочтительно включает неразветвленный C₁-C₆ алкил. C₁-C₁₀ алкил
15 включает, например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил или н-децил и предпочтительно включает неразветвленный C₁-C₁₀ алкил. Термин «C₀ алкил» в настоящем описании относится к ковалентной связи. Таким образом, например, термин «C₀ алкилOC₀ алкиларил» относится к Оарилу.

20 Используемый в настоящем описании термин «C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларил» относится к Оарилу, как определено в настоящем описании, когда обе C₀-C₃ алкильные группы представляют собой C₀ алкил. Термин относится к OC₀-C₃ алкиларилу, когда первая C₀-C₃ алкильная группа представляет собой C₀ алкил. Термин относится к C₀-C₃ алкилОарилу, когда вторая C₀-C₃ алкильная группа представляет собой C₀ алкил.
25 Предпочтительно C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларил представляет собой C₀-C₃ алкилОарил, более предпочтительно Оарил или C₁-C₃ алкилОарил. Используемый в настоящем описании термин «C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероарил» относится к Огетероарилу, как определено в настоящем описании, когда обе C₀-C₃ алкильные группы представляют собой C₀ алкил. Термин относится к OC₀-C₃ алкилгетероарилу, когда первая C₀-C₃
30 алкильная группа представляет собой C₀ алкил. Термин относится к C₀-C₃ алкилОгетероарилу, когда вторая C₀-C₃ алкильная группа представляет собой C₀ алкил. Предпочтительно C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероарил представляет собой C₀-C₃ алкилОгетероарил, более предпочтительно Огетероарил или C₁-C₃ алкилОгетероарил, наиболее предпочтительно Огетероарил. Указанный арил и указанный гетероарил в C₀-

C₃ алкилOC₀-C₃ алкилариле и C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероариле необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещены NH₂.

5

Термин "гетероалкил", используемый в настоящем документе, относится к алкильному радикалу, как определено в настоящем документе, где один, два, три или четыре атома водорода заменены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из OR^a, C(O)OR^a, NR^bR^c, C(O)NR^bR^c, S(O)_nR^d (где n представляет собой целое число от 0 до 2) и галогена, при том понимании, что гетероалкильный радикал присоединен через атом углерода, где R^a представляет собой H, C₁-C₃ алкилкарбонил, C₁-C₃ алкил или C₃₋₇ циклоалкил; R^b и R^c каждый независимо представляет собой H, C₁-C₃ алкилкарбонил, C₁-C₃ алкил, C₃₋₇ циклоалкил, или NR^bR^c представляет собой гуанидинил; и когда n равен 0, R^d представляет собой H, C₁-C₃ алкил или C₃₋₇ циклоалкил, и когда n равен 1 или 2, R^d представляет собой C₁-C₃ алкил или C₃₋₇ циклоалкил. Предпочтительно, термин "гетероалкил" или "гетероалкандиил", используемый в настоящем документе, относится к алкильному радикалу или алкандиильному радикалу, как определено в настоящем документе, где один, два, три или четыре атома водорода заменены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из OH, NH₂, гуанидинила и галогена, более предпочтительно, где один или два атома водорода заменены заместителем, независимо выбранным из группы, состоящей из OH, NH₂ и галогена. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, 2-гидрокси-1-метилэтил, 2,3-дигидроксипропил, 1-гидроксиметилэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипропил, 1-гидрокси-2-метилпропил, 3-гидрокси-1-(2-гидроксиэтил)-пропил, 2-гидрокси-1-метилпропил, 1,1,1-трифторэтил, 1,1,1-трифторметил, 2,2,3,3-тетрафторпропил.

Используемый в настоящем описании термин «C₃₋₁₂ циклоалкил» и «C₃₋₇ циклоалкил» относится к одновалентной насыщенной моноциклической или бициклической углеводородной группе, предпочтительно одновалентной насыщенной моноциклической группе из 3-12 или 3-7 атомов углерода, соответственно, полученной из циклоалкана путем удаления одного атома водорода. Термин «C₃₋₇ циклоалкил» включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. В настоящем описании термины «C₃₋₁₂ циклоалкил» и «C₃₋₇ циклоалкил» также включают

циклоалкильные группы, которые содержат C_{1-3} алкильный радикал. Примеры таких « C_{3-7} циклоалкильных» групп включают циклопропилметил, 2-циклопропилэтил, циклобутилметил, 2-циклобутилэтил, циклопентилметил, 2-циклопентилэтил. В настоящем изобретении циклоалкильные группы могут быть необязательно замещены.

5

Термины «арилокси» или «Оарил», которые используются в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к радикалу $-OR$, где R представляет собой арил, как определено в настоящем документе, например, фенокси.

10 Термины « C_1-C_6 алкокси» или « OC_1-C_6 алкил», которые используются в настоящем документе взаимозаменяемо, относятся к радикалу $-OR$, где R представляет собой C_1-C_6 алкил, как определено в настоящем документе. Примерами являются метокси, этокси, пропокси, бутокси.

15 В данном контексте термин «арил» относится к моно- или бициклической карбоциклической кольцевой системе, содержащей одно или два ароматических кольца, и предпочтительно представляет собой моноциклическую карбоциклическую кольцевую систему. Арильная группа также может быть конденсирована с циклогексановым, циклогексеновым, циклопентановым или циклопентеновым кольцом
20 или с циклогексановым, циклогексеновым, циклопентановым или циклопентеновым кольцом, содержащим карбонильную группу. Арильные группы согласно настоящему изобретению могут быть необязательно замещены, как дополнительно описано ниже. Предпочтительная арильная группа и необязательно замещенная арильная группа соответственно по настоящему изобретению представляют собой фенильную группу или
25 замещенную фенильную группу. Заместители могут представлять собой, например, NH_2 , OC_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 гетероалкил, галоген, CN , C_3-C_{12} циклоалкил, C_3-C_{12} гетероцикл, $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкил $C(O)R^{12}$.

Термин «гетероарил» в настоящем документе относится к замещенным и незамещенным
30 ароматическим 5- или 6-членным моноциклическим группам и 9- или 10-членным бициклическим группам, предпочтительно замещенной и незамещенной ароматической 5- или 6-членной моноциклической группе, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (O , S или N) в по меньшей мере одном из колец. Каждое кольцо гетероарильной группы, содержащее гетероатом, может содержать один или два атома

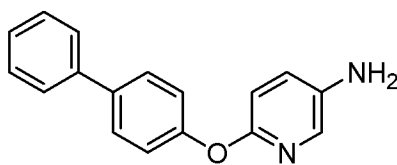
кислорода или серы и/или от одного до четырех атомов азота, при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или менее и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Конденсированные кольца, составляющие бициклическую группу, могут содержать только атомы углерода и могут
5 быть насыщенными, частично насыщенными или ненасыщенными. Гетероарильные группы должны включать по меньшей мере одно полностью ароматическое кольцо, но другое конденсированное кольцо или кольца могут быть ароматическими или неароматическими. Гетероарильная группа может быть присоединена к любому доступному атому азота или углерода любого кольца. Гетероарильные группы согласно
10 настоящему изобретению могут быть необязательно замещены, как дополнительно описано ниже. Как правило, гетероарильная группа и необязательно замещенная гетероарильная группа, соответственно, в настоящем изобретении выбраны из группы, состоящей из замещенных и/или незамещенных ароматических 5- или 6-членных моноциклических групп, которые содержат по меньшей мере один гетероатом (O, S или
15 N), предпочтительно один или два гетероатома, выбранных из S и N, в кольце, более предпочтительно один S и один N в кольце или один или два N в кольце. Предпочтительная гетероарильная группа представляет собой необязательно замещенную гетероарильную группу, выбранную из группы, состоящей из необязательно замещенной пиридиновой группы, необязательно замещенной
20 пиримидиновой группы, необязательно замещенной ди- или триазиновой группы, необязательно замещенной тиазольной группы, необязательно замещенной оксазольной группы и необязательно замещенной имидазольной группы. Еще более предпочтительная гетероарильная группа представляет собой необязательно замещенную пиридиновую группу, необязательно замещенную пиримидиновую
25 группу, необязательно замещенную имидазольную группу или необязательно замещенную тиазольную группу. Наиболее предпочтительно в качестве гетероарильной группы в настоящем изобретении используют необязательно замещенную пиридиновую группу, необязательно замещенную имидазольную группу или необязательно замещенную тиазольную группу. Необязательные заместители могут
30 представлять собой, например, NH₂, OC₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гетероалкил, галоген, CN, C₃-C₁₂ циклоалкил, C₃-C₁₂ гетероцикл, C(O)R¹², C₁-C₆ алкилC(O)R¹² или NH₂, OC₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гетероалкил, галоген, CN, C₃-C₁₂ циклоалкил, C₃-C₁₂ гетероцикл.

Термин «гетероциклил» в настоящем документе означает насыщенное моноциклическое кольцо с 3-12, предпочтительно с 3-7, более предпочтительно с 5-6 атомами в кольце, которое содержит до 3, предпочтительно 1 или 2 гетероатома, выбранных независимо из азота, кислорода или серы, и где остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Примеры таких насыщенных гетероциклов включают [1,3]диоксанил, [1,3]диоксоланил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, азепаанил и тому подобное. Предпочтительно такие гетероциклильные группы являются незамещенными.

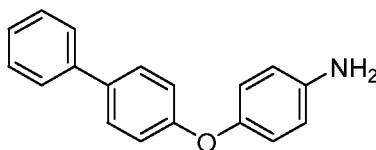
Термины «гало» или «галоген», используемые в настоящем документе, относятся к F, Cl, Br или I и предпочтительно представляют собой F, Cl или Br, более предпочтительно F.

Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, что указанная группа замещена одной или более дополнительными группами, предпочтительно одной дополнительной группой, индивидуально и независимо выбранными из перечисленных групп.

Соединение 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, которое исключено из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения, имеет следующую химическую структуру:



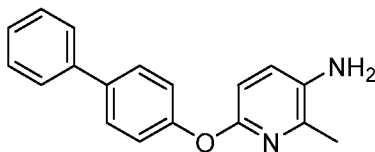
Соединение 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, которое исключено из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения, имеет следующую химическую структуру:



Соединение 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин, которое исключено

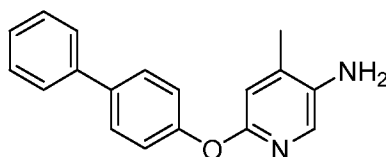
из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения, имеет следующую химическую структуру:

5



Соединение 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, которое исключено из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения, имеет следующую химическую структуру:

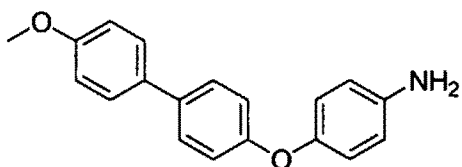
10



Соединение 4-(4'-метоксибифенил-4-илокси)фениламин, которое исключено из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения, имеет следующую химическую структуру:

15

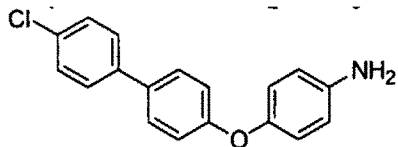
4-(4'-метоксибифенил-4-илокси)фениламин:



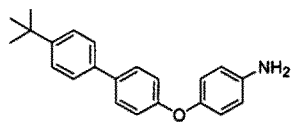
Соединение 4-(4'-хлорбифенил-4-илокси)фениламин, которое исключено из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения, имеет следующую химическую структуру:

20

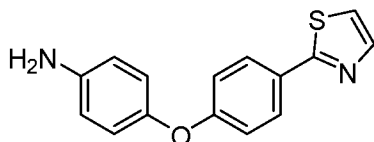
4-(4'-хлорбифенил-4-илокси)фениламин:



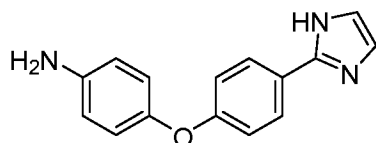
Соединение 4-(4'-*трет*-бутил-бифенил-4-илокси)фениламин, которое исключено из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения, имеет следующую химическую структуру:

4-(4'-*tert*-бутил-бифенил-4-илокси)фениламин:

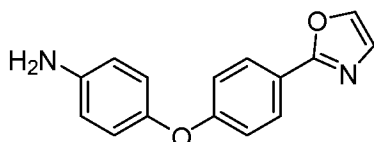
Соединение 4-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)анилин, которое исключено из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения, имеет следующую химическую структуру:

**4-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)анилин**

Соединение 4-(4-(1*H*-имидазол-2-ил)фенокси)анилин, которое исключено из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения, имеет следующую химическую структуру:

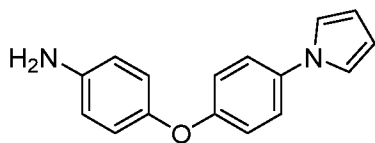
**4-(4-(1*H*-имидазол-2-ил)фенокси)анилин**

Соединение 4-(4-(оксазол-2-ил)фенокси)анилин, которое исключено из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения, имеет следующую химическую структуру:

**4-(4-(оксазол-2-ил)фенокси)анилин**

Соединение 4-(4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенокси)анилин, которое исключено из соединений формулы (I) в некоторых аспектах или вариантах реализации настоящего изобретения,

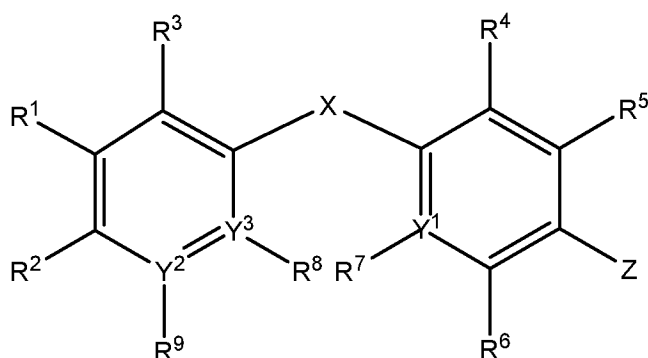
имеет следующую химическую структуру:



4-(4-(1H-пиррол-1-ил)фенокси)анилин

Таким образом, в первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение

5 формулы (I)



Формула (I)

10 его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или стереоизомеры,
где X выбран из CH₂, CF₂, CHF, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкила, NH, N(C₁-C₃ алкил), S,
SO и O;

где Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из N и C;

где Z представляет собой NR¹⁰R¹¹, где каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H и

15 C₁-C₆ алкила;

где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила,
C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларила, где указанный арил
необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом,
галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкил
гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом,
C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂
гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный
арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆
алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂

25 гетероциклилом;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_{1-6} алкил $C(O)R^{12}$;

- 5 где R^3 выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила и C_{1-6} алкокси;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H , галогена, CN , C_{1-6} алкокси, C_{1-6} - S -алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила и C_3-C_{12} гетероциклила;

- 10 где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N , или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила и C_{1-6} алкокси, когда Y^1 представляет собой C ;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N , или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила и C_{1-6} алкокси,

- 15 когда Y^3 представляет собой C ;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гетероалкила, C_0-C_3 алкил OC_0-C_3 алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-

- 20 C_{12} гетероциклилом; C_0-C_3 алкил OC_0-C_3 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом; и C_{1-6} алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом;

- 25 где R^{12} выбран из H , NH_2 , NHC_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_{12} циклоалкила и C_3-C_{12} гетероциклила;

при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин и 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, предпочтительно при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, 4-(4'-метокси-бифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4'-хлор-

бифенил-4-илокси)фениламин и 4-(4'-*трет*-бутил-бифенил-4-илокси)фениламин, более предпочтительно при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, 4-(4'-метокси-бифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4'-хлор-бифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4'-*трет*-бутил-бифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)анилин, 4-(4-(1*H*-имидазол-2-ил)фенокси)анилин, 4-(4-(оксазол-2-ил)фенокси)анилин и 4-(4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенокси)анилин.

- 10 Путь передачи сигнала Notch является эволюционно консервативным, и основными молекулярными «участниками» данного пути являются лиганды (Delta и Jagged), рецепторы Notch и факторы транскрипции (Shih *et al.*, Wang *et al.* *in Cancer Res* 2007;67(5):1879–82). Notch представляет собой трансмембранный гетеродимерный рецептор, и существует четыре различных элемента (Notch1, Notch2, Notch3 и Notch4) у
- 15 людей и грызунов. В физиологическом состоянии связывание лиганда Notch с его рецептором инициирует передачу сигнала Notch путем высвобождения внутриклеточного домена рецептора Notch (Notch-ICD) через каскад протеолитического расщепления под действием как α -секретазы (также называемой «фактор некроза опухоли-альфа-превращающий фермент»), так и γ -секретазы. Затем высвобожденный
- 20 внутриклеточный Notch-ICD транслоцируется в ядро, где модулирует экспрессию генов главным образом путем связывания с убиквитинным фактором транскрипции, CBF1, супрессором Hairless, Lag-1 (CSL). Данное связывание привлекает активаторов транскрипции в комплекс CSL и превращает его из репрессора транскрипции в активатор, который «включает» несколько нижележащих эффекторов. Физиологические
- 25 функции передачи сигнала Notch многогранны и включают поддержание стволовых клеток, определение судьбы клеток и регуляцию дифференцировки при развитии, а также в онкогенезе.

- В раковых опухолях молекулярно-генетические изменения, такие как хромосомная
- 30 транслокация, точечные мутации и хромосомная амплификация в локусах рецепторов Notch, представляют собой известные механизмы конститутивной активации пути Notch. Несмотря на различные механизмы, они все вызывают повышенные уровни внутриклеточного Notch-IC. Онкогенный потенциал Notch был впервые обнаружен при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе (Т-ОЛЛ), аденоидно-кистозной карциноме

(АСС), раке молочной железы и хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) человека. Тогда как передача сигнала Notch1 необходима для нормального развития предшественников Т-клеток, конститутивная активация передачи сигнала Notch1 вследствие молекулярно-генетических изменений связана с Т-ОЛЛ. Например, интерстициальные делеции внеклеточной части Notch1 человека вследствие хромосомной транслокации связаны с ~1% случаев Т-ОЛЛ, и активирующие точечные мутации Notch1 присутствуют в примерно 50% случаев Т-ОЛЛ. Возникновение Т-клеточного лейкоза/лимфомы наблюдали в модели у трансгенных мышей Notch-ICD, что указывает на причинную роль активации Notch в развитии Т-ОЛЛ. При немелкоклеточном раке легкого была идентифицирована хромосомная транслокация в подгруппе опухолей и считается, что указанная транслокация увеличивает транскрипцию Notch3 в опухолях. При раке яичника было обнаружено, что амплификация гена Notch3 происходила примерно в 19% опухолей, а сверхэкспрессию Notch3 обнаруживали в более половины серозных карцином яичников. Подобным образом, была продемонстрирована активация передачи сигнала Notch в развитии рака молочной железы. В моделях у животных конститутивно активная экспрессия Notch4 вызывает опухоли молочных желез у мышей, и мутации, активирующие Notch1, вносят вклад в развитие Т-ОЛЛ. Недавнее исследование также показывает, что сверхэкспрессия активированного Notch1 и Notch3 у трансгенных мышей блокирует развитие молочных желез и индуцирует опухоли молочных желез у мышей. Активация передачи сигнала Notch также вовлечена в метастазирование клеток рака молочной железы в легкие и кости. Сверхэкспрессии Notch3 достаточно для индуцирования образования опухоли хориоидного сплетения в модели у мышей, что позволяет предположить роль Notch3 в развитии некоторых видов опухолей головного мозга.

Настоящее изобретение также включает химические модификации соединений согласно настоящему изобретению для продления времени их жизни. Неограничивающие примеры способов временного, или обратимого, пэгилирования лекарственных средств, включая лекарственные средства на основе полипептидов, приведены в патентах US4935465 (выданном 19 июня 1990 года) и US6342244 (выданном 29 января 2002 года); и в опубликованной заявке US2006/0074024. Специалист в данной области техники, как правило, найдет более подробную информацию о реагентах на основе ПЭГ, например, в опубликованных заявках WO2005047366, US2005171328 и тех, которые перечислены в

каталоге реагентов NEKTAR PEG Reagent Catalog® 2005-2006 (Nektar Therapeutics, Сан-Карлос, Калифорния, США).

Настоящее изобретение также относится к солям, гидратам или сольватам соединений формулы (I). Предпочтительно, данные соли, гидраты и/или сольваты являются фармацевтически приемлемыми. В соответствии с настоящим изобретением фармацевтически приемлемые соли получают из кислотных неорганических или органических соединений, или щелочных неорганических или органических соединений. В настоящем описании термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая сохраняет биологическую эффективность свободных кислот и оснований указанного соединения, и которая не является биологически или иным образом нежелательной.

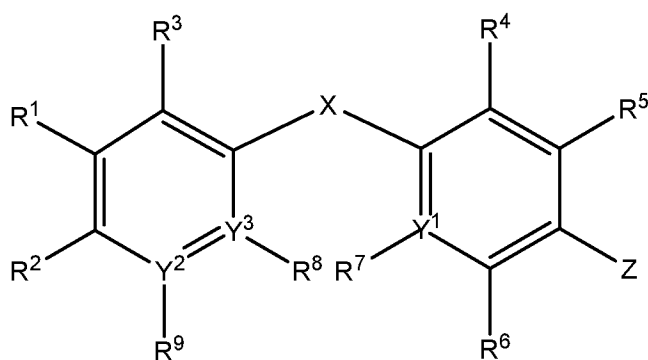
Изобретение также относится к стереоизомерам соединений формулы (I). Термины «стереоизомер» или «стереоизомеры» относятся к соединениям, которые отличаются хиральностью одного или более стереоцентров. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры. Соединение формулы (I) может существовать в стереоизомерной форме, если они содержат один или более асимметрических центров или двойную связь с асимметрическим замещением и, следовательно, могут быть получены в виде отдельных стереоизомеров или в виде смесей. Если не указано иное, настоящее описание включает отдельные стереоизомеры, а также смеси. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в 4 главе в ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 4TH ED., J.MARCH, JOHN WILEY AND SONS, NEW YORK, 1992).

Специалисту в данной области техники известно, что, если соединения согласно настоящему изобретению содержат заряженную группу, подходящий противоион будет получен из органической или неорганической кислоты. Такие противоионы включают галогенид (например, хлорид, бромид, фторид, иодид), сульфат, фосфат, ацетат, сукцинат, цитрат, лактат, малеат, фумарат, пальмитат, холат, глутамат, глутарат, тартрат, стеарат, салицилат, метансульфонат, бензолсульфонат, сорбат, пикрат, бензоат, циннамат и т.п. Если полярный фрагмент представляет собой отрицательно заряженную группу, подходящий противоион будет выбран из натрия, аммония, бария, кальция, меди, железа, лития, калия и цинка и т.п.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения согласно настоящему изобретению, их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или стереоизомеры и фармацевтически приемлемый носитель.

5

Таким образом, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I)



10

Формула (I)

его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или стереоизомеры, где X выбран из CH₂, CF₂, CHF, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкила, NH, N(C₁-C₃ алкил), S, SO и O;

15 где Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из N и C;

где Z представляет собой NR¹⁰R¹¹, где каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H и C₁-C₆ алкила;

где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларила, где указанный арил
20 необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкил гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный

25 арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_{1-6} алкил $C(O)R^{12}$;

- 5 где R^3 выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила и C_{1-6} алкокси;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H , галогена, CN , C_{1-6} алкокси, C_{1-6} - S -алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила и C_3-C_{12} гетероциклила;

- 10 где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N , или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила и C_{1-6} алкокси, когда Y^1 представляет собой C ;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N , или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила и C_{1-6} алкокси,

- 15 когда Y^3 представляет собой C ;

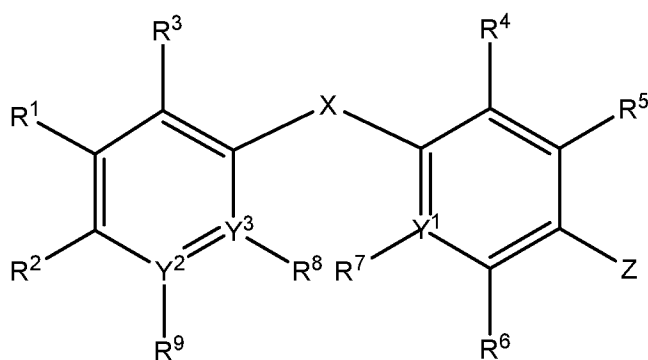
где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} гетероалкила, C_0-C_3 алкил OC_0-C_3 алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-

- 20 C_{12} гетероциклилом; C_0-C_3 алкил OC_0-C_3 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом; и C_{1-6} алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом;

- 25 где R^{12} выбран из H , NH_2 , NHC_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} гетероалкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_{12} циклоалкила и C_3-C_{12} гетероциклила; и фармацевтически приемлемый носитель. Предпочтительно соединение формулы (I), содержащееся в фармацевтической композиции, не представляет собой 4-([1,1'-
30 бифенил]-4-илокси)-анилин, более предпочтительно не представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин и 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин. Еще более предпочтительно соединение формулы (I), содержащееся в фармацевтической композиции, не представляет собой 6-([1,1'-

бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-
 бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-
 метилпиридин-3-амин, 4-(4'-метоксибифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4'-хлорбифенил-
 4-илокси)фениламин и 4-(4'-*трет*-бутилбифенил-4-илокси)фениламин. В частности,
 5 соединение формулы (I), входящее в состав фармацевтической композиции, не
 представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-
 илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-
 бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, 4-(4'-метокси-бифенил-4-
 илокси)фениламин, 4-(4'-хлор-бифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4'-*трет*-бутил-
 10 бифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)анилин, 4-(1-*H*-имидазол-2-
 ил)фенокси)анилин, 4-(оксазол-2-ил)фенокси)анилин и 4-(4-(1-*H*-пиррол-1-
 ил)фенокси)анилин.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы
 15 (I)



Формула (I)

20 его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или стереоизомеры,
 где X выбран из CH₂, CF₂, CHF, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкила, NH, N(C₁-C₃ алкил), S,
 SO и O;

где Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из N и C;

где Z представляет собой NR¹⁰R¹¹, где каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H и
 25 C₁-C₆ алкила;

где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила,
 C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларила, где указанный арил
 необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом,

- галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкил гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где
- 5 указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;
- где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, C(O)R¹², C₁-C₆
- 10 алкилC(O)R¹²;
- где R³ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила и C₁-C₆ алкокси;
- где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆-S-алкила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₁₂ циклоалкила и C₃-C₁₂
- 15 гетероциклила;
- где R⁷ отсутствует, когда Y¹ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила и C₁-C₆ алкокси, когда Y¹ представляет собой C;
- 20 где R⁸ отсутствует, когда Y³ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила и C₁-C₆ алкокси, когда Y³ представляет собой C;
- где R⁹ отсутствует, когда Y² представляет собой N или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила,
- 25 C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил
- 30 необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;
- где R¹² выбран из H, NH₂, NHC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₁₂ циклоалкила и C₃-C₁₂ гетероциклила для применения в

способе предотвращения или лечения рака. Предпочтительно соединение формулы (I) для применения в способе предотвращения или лечения рака не представляет собой 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, более предпочтительно не представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин и 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин. Еще более предпочтительно соединение формулы (I) для применения в способе предотвращения или лечения рака не представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, 4-(4'-метоксибифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4'-хлорбифенил-4-илокси)фениламин и 4-(4'-*трет*-бутилбифенил-4-илокси)фениламин. В частности, соединение формулы (I) для применения в способе профилактики или лечения рака не представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, 4-(4'-метокси-бифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4'-хлор-бифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4'-*трет*-бутилбифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)анилин, 4-(1*H*-имидазол-2-ил)фенокси)анилин, 4-(4-(оксазол-2-ил)фенокси)анилин и 4-(4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенокси)анилин.

20

Когда R^1 представляет собой C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкиларил или C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкил гетероарил, необязательные замещения арила и гетероарильной группы предпочтительно находятся в пара-положении.

25

Когда R^2 представляет собой арил или гетероарил, необязательные замещения предпочтительно находятся в орто- или мета-положении, при условии, что заместители не представляют собой галоген, ОС $_1-C_6$ алкил или метил и находятся в пара-положении, когда заместители представляют собой галоген, ОС $_1-C_6$ алкил или метил.

30

Когда R^9 представляет собой C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкиларил или C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкилгетероарил, необязательные замещения арила и гетероарильной группы предпочтительно находятся в пара-положении.

Согласно одному из вариантов реализации X выбран из CH $_2$, CF $_2$, CHF, NH, N(C $_1-C_3$ алкил), S, SO и O. В дополнительном варианте реализации X выбран из CO, CHОН, CHO(C $_1-C_3$) алкила, S, SO и O. В предпочтительном варианте реализации изобретения

Х выбран из CH_2 , NH и O . В более предпочтительном варианте реализации Х выбран из CH_2 , CO , CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O . В еще более предпочтительном варианте осуществления Х выбран из CH_2 , CO , CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и O . В особенно предпочтительном варианте реализации Х выбран из CH_2 , CO , CHOH , CHOCH_3 и O . В более предпочтительном варианте реализации Х выбран из CH_2 и O . В еще более предпочтительном варианте осуществления Х представляет собой O .

В одном варианте реализации настоящего изобретения R^1 выбран из H , галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; и $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 . В дополнительном варианте реализации R^1 выбран из H , галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси и $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила. В предпочтительном варианте реализации R^1 выбран из H , галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; и $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 . В еще одном предпочтительном варианте реализации R^1 выбран из H , галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила. В более предпочтительном варианте реализации R^1 выбран из H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкил гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , предпочтительно необязательно замещен NH_2 . В еще более предпочтительном варианте реализации R^1 выбран из H , $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила и $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом,

предпочтительно необязательно замещен NH_2 . В еще одном более предпочтительном варианте реализации R^1 выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила. В еще более предпочтительном варианте реализации R^1 выбран из H, метила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; и $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 . В еще одном более предпочтительном варианте реализации R^1 выбран из $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещены NH_2 . В еще более предпочтительном варианте реализации R^1 выбран из $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; и $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 . В дополнительном еще более предпочтительном варианте реализации R^1 выбран из H и метила.

В одном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил замещен заместителем, выбранным из NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, галогена, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$. В дополнительном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно

замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$.

- В предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом,
- 5 $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$. В более предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$. В еще одном более предпочтительном варианте
- 10 реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом. В особенно предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом,
- 15 галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$. В еще одном особенно предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, галогеном. В еще одном особенно предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно
- 20 замещены NH_2 , галогеном, CN . Согласно еще одному особенно предпочтительному варианту реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$. Среди особенно предпочтительных вариантов реализации изобретения предпочтителен вариант реализации, отличающийся тем, что R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный
- 25 арил и указанный гетероарил необязательно замещены $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$. В еще более предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$.
- 30 В еще более предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из фенила, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$. В еще более предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из фенила, тиазола, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом,

C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкил $C(O)R^{12}$. В еще более предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из фенила, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен NH_2 , C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкил $C(O)R^{12}$. В еще более предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из фенила, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен C_1-C_6 алкилом, галогеном, C_1-C_6 гетероалкилом, $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкил $C(O)R^{12}$. В еще более конкретном предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из фенила, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен C_1-C_6 алкилом, галогеном. В еще более конкретном предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из фенила, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен NH_2 , галогеном, CN. В еще более предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из фенила, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкил $C(O)R^{12}$. Среди еще более предпочтительных вариантов реализации изобретения предпочтительным является вариант реализации изобретения, в котором R^2 выбран из фенила, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен C_1-C_6 алкилом, галогеном, C_1-C_6 гетероалкилом, $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкил $C(O)R^{12}$. В еще более конкретном предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из фенила, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен C_1-C_6 алкилом, галогеном. В еще более предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из фенила, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкил $C(O)R^{12}$. В наиболее предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из фенила, пиридила, имидазола и тиазола, каждый из которых необязательно замещен OC_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, C_1-C_6 алкил $C(O)R^{12}$.

В предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный гетероарил представляет собой необязательно замещенную ароматическую 5- или 6-членную моноциклическую группу.

В еще одном предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, при условии, что указанный гетероарил не представляет собой незамещенный тиазол, оксазол, имидазол и пиррол.

В еще одном более предпочтительном варианте реализации R^2 выбран из арила и гетероарила, при условии, что указанный гетероарил не представляет собой тиазол, оксазол, имидазол и пиррол.

В одном из вариантов реализации R^3 выбран из Н, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила. В предпочтительном варианте реализации R^3 выбран из Н, галогена, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила. В более предпочтительном варианте реализации R^3 выбран из Н, галогена и C_1 - C_4 алкила. В еще более предпочтительном варианте реализации R^3 представляет собой Н.

В одном варианте реализации каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из Н, галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила. В предпочтительном варианте реализации каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из Н, галогена, CN, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 гетероалкила. В еще более предпочтительном варианте реализации каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из Н, галогена и C_1 - C_4 алкила. В особенно предпочтительном варианте реализации каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из Н, галогена и метила. В более предпочтительном варианте реализации R^4 выбран из Н и галогена, и/или R^5 и/или R^6 выбран из Н и C_1 - C_6 алкила, в частности, из Н и C_1 - C_4 алкила, более конкретно, из Н и метила.

В одном из вариантов реализации R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из Н, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^1 представляет собой С. В предпочтительном варианте реализации R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из Н, галогена, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила, когда Y^1 представляет собой С. В более предпочтительном варианте реализации R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из Н, галогена и C_1 - C_4 алкила, предпочтительно выбран из Н, галогена и метила, когда Y^1 представляет собой С. В еще более предпочтительном варианте реализации R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из Н, галогена и метила, когда Y^1 представляет собой С. В особенно предпочтительном варианте реализации изобретения R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из Н и галогена, когда Y^1 представляет собой С. В более предпочтительном варианте реализации R^7 отсутствует.

В одном из вариантов реализации R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из Н, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^3 представляет собой С. В предпочтительном варианте реализации изобретения R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из Н, галогена, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила, когда Y^3 представляет собой С. В более предпочтительном варианте реализации R^8

отсутствует, когда Y^3 представляет собой N или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, предпочтительно выбран из H, галогена и метила, когда Y^3 представляет собой C. В еще более предпочтительном варианте реализации R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и метила, когда Y^3 представляет собой C. В особенно предпочтительном варианте реализации изобретения R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H и галогена, когда Y^3 представляет собой C. В особенно предпочтительном варианте реализации R^8 представляет собой H.

В одном из вариантов реализации R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C. В предпочтительном варианте реализации изобретения R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C. В более предпочтительном варианте реализации изобретения R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H и C_1 - C_4 алкила, предпочтительно выбран из H, галогена и метила, когда Y^2 представляет собой C. В еще более предпочтительном варианте реализации R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и метила, когда Y^2 представляет собой C. В конкретном предпочтительном варианте реализации изобретения R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H и галогена, предпочтительно H, когда Y^2 представляет собой C.

В одном варианте реализации изобретения R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C, предпочтительно выбран из H, галогена и метила, когда Y^1 представляет собой C, R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, предпочтительно выбран из H, галогена и метила, когда Y^3 представляет собой C, и R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, предпочтительно выбран из H, галогена и метила, когда Y^2 представляет собой C.

30

В предпочтительном варианте реализации изобретения R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, и галогена, когда Y^1 представляет собой C, R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^3 представляет собой C, и R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из

Н и метила, когда Y^2 представляет собой С.

- Согласно одному варианту реализации по меньшей мере один из R^{10} и R^{11} представляет собой C_1-C_6 алкил, предпочтительно C_1-C_4 алкил, более предпочтительно метил. В
- 5 предпочтительном варианте реализации R^{10} и R^{11} независимо выбраны из Н и метила. В более предпочтительном варианте реализации R^{10} представляет собой Н, и R^{11} выбран из Н и C_1-C_4 алкила. В еще более предпочтительном варианте реализации R^{10} представляет собой Н, а R^{11} представляет собой Н или метил. В конкретном
- 10 предпочтительном варианте реализации R^{10} представляет собой Н, и R^{11} представляет собой C_1-C_6 алкил. В более предпочтительном варианте реализации R^{10} представляет собой Н, и R^{11} представляет собой C_1-C_4 алкил. Согласно еще более особенно предпочтительному варианту реализации R^{10} представляет собой Н, а R^{11} представляет собой метил.
- 15 Согласно одному из вариантов реализации R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 гетероалкила. В предпочтительном варианте реализации R^{12} выбран из NH_2 , C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 гетероалкила. В более предпочтительном варианте реализации R^{12} представляет собой NH_2 .
- 20 Согласно одному из вариантов реализации Y^1 представляет собой N. В предпочтительном варианте реализации Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и С, и Y^3 представляет собой С. В более предпочтительном варианте реализации Y^1 выбран из N и С, и Y^2 и Y^3 выбран из N и С, при условии, что один из Y^2 и Y^3 представляет собой С. В особенно предпочтительном варианте реализации Y^1 представляет собой N, и R^7
- 25 отсутствует, Y^2 выбран из N и С, и Y^3 представляет собой С. В более предпочтительном варианте реализации Y^1 представляет собой N, и R^7 отсутствует.

- Согласно одному из вариантов реализации по меньшей мере один из заместителей, выбранных из R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 , не представляет собой Н. Согласно
- 30 дополнительному варианту реализации по меньшей мере один из заместителей, выбранных из R^1 , R^3 , R^8 и R^9 , не представляет собой Н.

Предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

где X выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1

5 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

где R^1 выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси; $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил
10 необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где
15 указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$
20 алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$;

где R^3 выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила;

25 где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и
30

где R^{12} выбран из NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила.

Кроме того, особенно предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами

являются такие,

где X выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый

5 независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

где R^1 выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси; $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил
10 необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом,
15 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил
20 необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$;

где R^3 выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$
25 гетероалкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C;

30 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила; при условии, что, когда R^1 выбран из $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом,

галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где
 5 указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, галогеном, CN, предпочтительно указанный арил и указанный гетероарил являются незамещенными.

10

Более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH₂, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH₂, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкила и O;

15 где Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y¹ и Y² каждый независимо выбран из N и C, и Y³ представляет собой C, более предпочтительно Y¹ представляет собой N и R⁷ отсутствует, Y² выбран из N и C и Y³ представляет собой C; где Z представляет собой NR¹⁰R¹¹, где каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H и C₁-C₆ алкила;

20 где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила, C₁-C₆ алкокси и C₁-C₆ гетероалкила;

где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, C(O)R¹², C₁-C₆

25 алкилC(O)R¹²;

где R³ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила;

где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ гетероалкила;

где R⁷ отсутствует, когда Y¹ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y¹ представляет собой C;

30

где R⁸ отсутствует, когда Y³ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y³ представляет собой C;

где R⁹ отсутствует, когда Y² представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆

алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и
 где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.

- Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила и O;
- где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;
- где R^1 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила, C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 гетероалкила;
- где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;
- где R^3 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила;
- где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила;
- где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;
- где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C; и
- где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и
- где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила, при условии, что, когда R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил замещены C_1 - C_6 алкилом, галогеном, C_1 - C_6 гетероалкилом, $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$, R^1 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила, предпочтительно представляет собой H или метил.

Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

где X выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1

5 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

где R^1 выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси и $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила;

10 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$;

где R^3 выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$

15 гетероалкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C; и

20 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила.

Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически

25 приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1

30 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

где R^1 выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси; $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил

необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, предпочтительно где R^1 выбран из H , галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси; $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; и $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , галогеном, CN ; где R^3 выбран из H , галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H , галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N , или выбран из H , галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, когда Y^1 представляет собой C ; где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N , или выбран из H , галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, когда Y^3 представляет собой C ; и где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N , или выбран из H , галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, когда Y^2 представляет собой C .

25

Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , CO , CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O , предпочтительно выбран из CH_2 , CO , CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и O ;

30

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C , предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C , и Y^3 представляет собой C , более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C ; где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

где R^1 выбран из H, галогена, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 гетероалкила;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN , $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;

5 где R^3 выбран из H, галогена, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN , C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 гетероалкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;

10 где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_7 циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.

15

Особенно предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила и O;

20 где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила, предпочтительно независимо выбран из H и метила, более предпочтительно

25 R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H или метил;

где R^1 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;

30 где R^3 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^2 представляет собой C; и

- 5 где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 гетероалкила.

Дополнительными предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

- 10 где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C;

- 15 где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила, предпочтительно независимо выбран из H и метила, предпочтительно R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H или метил;

где R^1 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил

- 20 необязательно замещены C_1 - C_6 гетероалкилом;

где R^3 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^1 представляет собой C;

- 25 где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 гетероалкила.

30

Дополнительными предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

где X выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1

- 5 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, предпочтительно независимо выбран из H и метила, предпочтительно R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H или метил;

где R^1 выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

- 10 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, галогеном;

где R^3 выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$

- 15 алкила, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, когда Y^2 представляет собой C; и

- 20 где R^{12} выбран из NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила.

Дополнительными предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

- 25 где X выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1

представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C;

- 30 где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, предпочтительно независимо выбран из H и метила, предпочтительно R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H или метил;

где R^1 выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;

где R^3 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

5 где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^3 представляет собой C;

10 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.

Дополнительными предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O, предпочтительно выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1

20 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C;

где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила, предпочтительно независимо выбран из H и метила, предпочтительно R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H или метил;

где R^1 выбран из C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкил арила, где указанный арил необязательно

25 замещен NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкил гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен

30 NH_2 ; и C_1 - C_6 алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, предпочтительно, замещен NH_2 , где R^1 предпочтительно выбран из C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6

- алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH₂; и C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH₂;
- 5 где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, галогеном, C₁-C₆ алкилом, CN, предпочтительно необязательно замещены галогеном, C₁-C₆ алкилом;
- где R³ выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила;
- 10 где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила;
- где R⁷ отсутствует, когда Y¹ представляет собой N, или выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, когда Y¹ представляет собой C;
- где R⁸ отсутствует, когда Y³ представляет собой N, или выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, когда Y³ представляет собой C; и
- 15 где R⁹ отсутствует, когда Y² представляет собой N, или выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, когда Y² представляет собой C.

Предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

- 20 где X выбран из CH₂, NH и O;
- где Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y¹ и Y² каждый независимо выбран из N и C, и Y³ представляет собой C, более предпочтительно Y¹ представляет собой N и R⁷ отсутствует, Y² выбран из N и C и Y³ представляет собой C;
- где Z представляет собой NR¹⁰R¹¹, где каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H и C₁-C₆ алкила;
- 25 где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилOC₀-C₃
- 30 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆

алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом,

5 галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкилC(O)R¹²;

где R³ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила;

где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ гетероалкила;

10 где R⁷ отсутствует, когда Y¹ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y¹ представляет собой C;

где R⁸ отсутствует, когда Y³ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y³ представляет собой C;

где R⁹ отсутствует, когда Y² представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆

15 алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y² представляет собой C; и

где R¹² выбран из NH₂, NHC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ гетероалкила.

Кроме того, предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

20 где X выбран из CH₂, NH и O;

где Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y¹ и Y² каждый независимо выбран из N и C, и Y³ представляет собой C, более предпочтительно Y¹ представляет собой N и R⁷ отсутствует, Y² выбран из N и C и Y³ представляет собой C;

где Z представляет собой NR¹⁰R¹¹, где каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H и

25 C₁-C₆ алкила;

где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилОС₀-C₃ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилОС₀-C₃

30 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, ОС₁-C₆

алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом,

5 галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкилC(O)R¹²;

где R³ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила;

где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ гетероалкила;

10 где R⁷ отсутствует, когда Y¹ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y¹ представляет собой C;

где R⁸ отсутствует, когда Y³ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y³ представляет собой C;

где R⁹ отсутствует, когда Y² представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y² представляет собой C; и

15 где R¹² выбран из NH₂, NHC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ гетероалкила; при условии, что, когда R¹ выбран из C₀-C₃ алкилОС₀-C₃ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилОС₀-C₃

20 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, ОС₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом,

25 C₃-C₁₂ гетероциклилом, R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, галогеном, CN, предпочтительно указанный арил и указанный гетероарил являются незамещенными.

Более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически

30 приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH₂, NH и O;

где Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y¹ и Y² каждый независимо выбран из N и C, и Y³ представляет собой C, более предпочтительно Y¹ представляет собой N и R⁷ отсутствует, Y² выбран из N и C и Y³ представляет собой C;

- где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;
- где R^1 выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 гетероалкила;
- 5 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкил $C(O)R^{12}$;
- где R^3 выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила и C_3-C_{12} циклоалкила;
- 10 где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 гетероалкила;
- где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила и C_3-C_{12} циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;
- где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила и C_3-C_{12} циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C;
- 15 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила и C_3-C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и
- где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 гетероалкила.
- 20 Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , NH и O;
- где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1
- 25 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C;
- где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;
- где R^1 выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила, C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 гетероалкила;
- 30 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_1-C_6 алкил $C(O)R^{12}$;
- где R^3 выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила и C_3-C_{12} циклоалкила;

- где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила;
- где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;
- 5 где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C; и
- где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и
- где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила, при
- 10 условии, что, когда R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил замещены C_1 - C_6 алкилом, галогеном, C_1 - C_6 гетероалкилом, $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$, R^1 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила, предпочтительно представляет собой H или метил.
- 15 Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , NH и O;
- где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1
- 20 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;
- где R^1 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила, C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 гетероалкила;
- 25 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;
- где R^3 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила;
- где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6
- 30 гетероалкила;
- где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;
- где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C; и

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила и C_3-C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила и C_1-C_6 гетероалкила.

- 5 Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , NH и O;
 где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1
- 10 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;
 где R^1 выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила, C_1-C_6 алкокси; C_1-C_6 гетероалкила, C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкиларила, где указанный арил
- 15 необязательно замещен NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом; C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом; и C_1-C_6 алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где
- 20 указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом, предпочтительно где R^1 выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила, C_1-C_6 алкокси; C_1-C_6 гетероалкила, C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1-C_6$
- 25 алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом; и C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом;
- где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил
- 30 необязательно замещены NH_2 , галогеном, CN;
 где R^3 выбран из H, галогена и C_1-C_4 алкила;
 где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена и C_1-C_4 алкила;
 где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1-C_4 алкила, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, когда Y^3 представляет собой C; и

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, когда Y^2 представляет собой C.

5

Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH₂, NH и O и предпочтительно представляет собой O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C₁-C₆ алкила;

где R^1 выбран из H, галогена, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ гетероалкила;

15 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C(O) R^{12} , C₁-C₆ алкилC(O) R^{12} ;

где R^3 выбран из H, галогена, C₁-C₄ алкила и C₃-C₇ циклоалкила;

20 где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ гетероалкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₄ алкила и C₃-C₇ циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₄ алкила и C₃-C₇ циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C;

25 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₄ алкила и C₃-C₇ циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH₂, NHC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ гетероалкила.

30 Особенно предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH₂, NH и O и предпочтительно представляет собой O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C;

где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила, предпочтительно независимо выбран из H и метила, более предпочтительно R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H или метил;

где R^1 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

- 5 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;

где R^3 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

- 10 где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4

- 15 алкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.

Дополнительными предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

- 20

где X выбран из CH_2 , NH и O и предпочтительно представляет собой O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C;

- 25 где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила, предпочтительно независимо выбран из H и метила, предпочтительно R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H или метил;

где R^1 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил

- 30 необязательно замещены C_1 - C_6 гетероалкилом;

где R^3 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^2 представляет собой C; и

5 где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.

Дополнительными предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

10 где X выбран из CH_2 , NH и O и предпочтительно представляет собой O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C;

15 где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила, предпочтительно независимо выбран из H и метила, предпочтительно R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H или метил;

где R^1 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены C_1 - C_6 алкилом, галогеном;

20 где R^3 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^1 представляет собой C;

25 где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.

30 Дополнительными предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

где X выбран из CH_2 , NH и O и предпочтительно представляет собой O;

- где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила, предпочтительно независимо выбран из H и метила, предпочтительно R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H или метил;
- 5 где R^1 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;
- где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;
- 10 где R^3 выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;
- где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила;
- где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^1 представляет собой C;
- где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^3 представляет собой C;
- 15 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^2 представляет собой C; и
- где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.
- 20 Дополнительными предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,
- где X выбран из CH_2 , NH и O и предпочтительно представляет собой O;
- где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C, предпочтительно Y^1 и Y^2 каждый независимо выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C, более предпочтительно Y^1 представляет собой N и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C и Y^3 представляет собой C;
- 25 где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила, предпочтительно независимо выбран из H и метила, предпочтительно R^{10} представляет собой H, и R^{11} представляет собой H или метил;
- 30 где R^1 выбран из C_0 - C_3 алкилОС $_0$ - C_3 алкил арила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; C_0 - C_3 алкилОС $_0$ - C_3 алкил гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 -

- C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; и C_1 - C_6 алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN , C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом,
- 5 предпочтительно, замещен NH_2 , где R^1 предпочтительно выбран из C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN , C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 ; и C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , OC_1 - C_6
- 10 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN , C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH_2 ;
- где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , галогеном, C_1 - C_6 алкилом, CN , предпочтительно необязательно замещены галогеном, C_1 - C_6 алкилом;
- 15 где R^3 выбран из H , галогена и C_1 - C_4 алкила;
- где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H , галогена и C_1 - C_4 алкила;
- где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N , или выбран из H , галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^1 представляет собой C ;
- где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N , или выбран из H , галогена и C_1 - C_4
- 20 алкила, когда Y^3 представляет собой C ; и
- где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N , или выбран из H , галогена и C_1 - C_4 алкила, когда Y^2 представляет собой C .

- 25 Дополнительными предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,
- где X выбран из CH_2 , CO , $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O ;
- где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C ;
- где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и
- 30 C_1 - C_6 алкила;
- где R^1 выбран из H , галогена, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила, C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 гетероалкила;
- где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом,

галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкилC(O)R¹²;

где R³ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила;

где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆

5 гетероалкила;

где R⁷ отсутствует, когда Y¹ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y¹ представляет собой C;

где R⁸ отсутствует, когда Y³ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y³ представляет собой C;

10 где R⁹ отсутствует, когда Y² представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y² представляет собой C; и

где R¹² выбран из NH₂, NHC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ гетероалкила.

Более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически

15 приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH₂, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкила, NH и O;

где Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из N и C;

где Z представляет собой NR¹⁰R¹¹, где каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H и C₁-C₆ алкила;

20 где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆

25 алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

30 где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкил C(O)R¹²;

где R³ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;

5 где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.

10

Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O;

где Y^1 представляет собой N, и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C;

15

где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;

где R^1 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 гетероалкила, C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкиларила, где указанный арил

20

необязательно замещен NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом; C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом; и C_1 - C_6 алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где

25

указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;

30

где R^3 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

где R^8 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.

5

Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C;

10 где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;

где R^1 выбран из H, C_1 - C_6 алкила, C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 ; C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкил гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 ;

15 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;

где R^3 представляет собой H;

где R^4 выбран из H и галогена;

20 где каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^3 представляет собой C;

25 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} представляет собой NH_2 .

Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически

30 приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие,

где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O;

где Y^1 представляет собой N, и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C;

где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;

где R^1 выбран из H, C_1-C_6 алкила, C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 ; C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкил гетероарила, где указанный

5 гетероарил необязательно замещен NH_2 ;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, C_1-C_6 алкилC(O) R^{12} ;

где R^3 представляет собой H;

10 где R^4 выбран из H и галогена;

где каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;

где R^8 представляет собой H;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^2 представляет собой C; и

15 где R^{12} представляет собой NH_2 .

Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O;

20 где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C;

где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;

где R^1 выбран из H и C_1-C_6 алкила;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил

25 необязательно замещены ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, C_1-C_6 алкилC(O) R^{12} ;

где R^3 представляет собой H;

где R^4 выбран из H и галогена;

где каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;

30 где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^1 представляет собой C;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^2

представляет собой C; и
 где R^{12} представляет собой NH_2 .

- Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O; где Y^1 представляет собой N, и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C; где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила; где R^1 выбран из H и C_1-C_6 алкила; где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены OC_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, C_1-C_6 алкилC(O) R^{12} ; где R^3 представляет собой H; где R^4 выбран из H и галогена; где каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила; где R^8 представляет собой H; где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^2 представляет собой C; и где R^{12} представляет собой NH_2 .

- Еще более предпочтительными соединениями формулы (I), их фармацевтически приемлемыми солями, гидратами, сольватами или стереоизомерами являются такие, где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O; где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C; где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила; где R^1 выбран из C_0-C_3 алкил OC_0-C_3 алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , OC_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом; и C_0-C_3 алкил OC_0-C_3 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , OC_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , галогеном, C_1-C_6 алкилом, CN ;

где R^3 выбран из H , галогена и C_1-C_4 алкила;

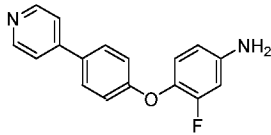
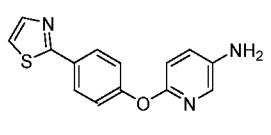
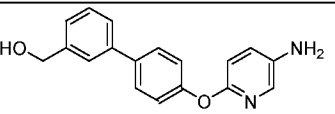
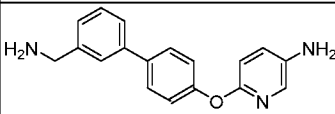
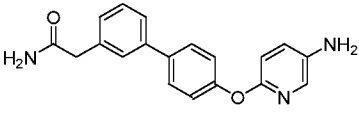
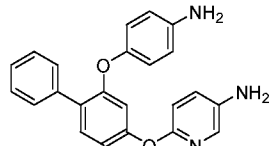
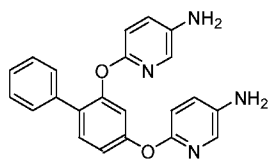
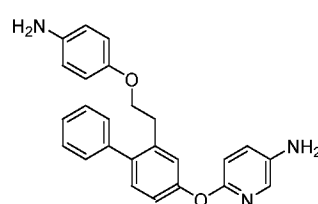
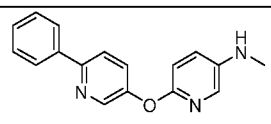
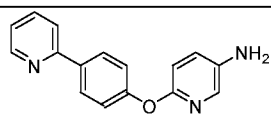
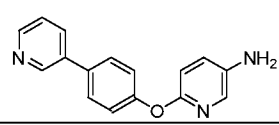
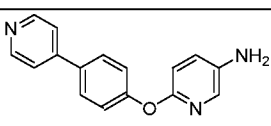
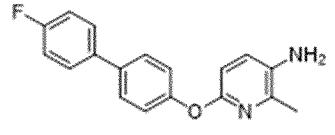
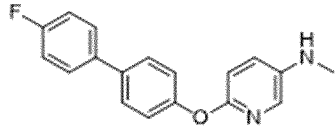
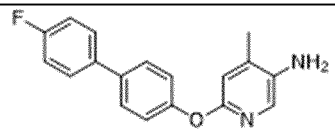
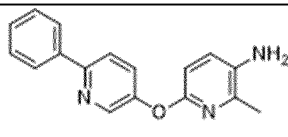
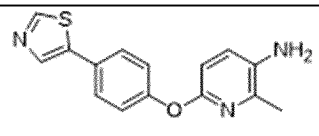
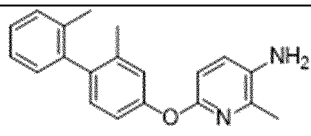
где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H , галогена и C_1-C_4 алкила;

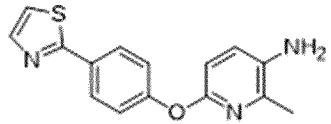
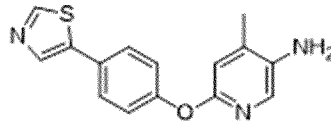
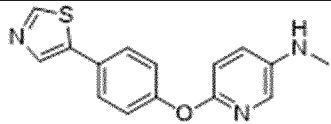
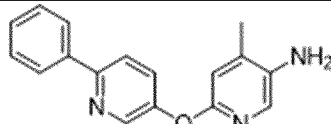
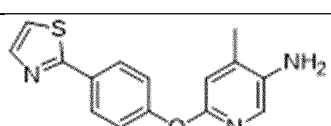
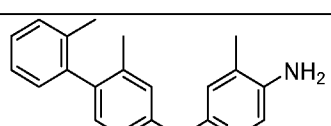
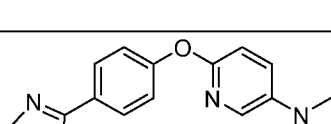
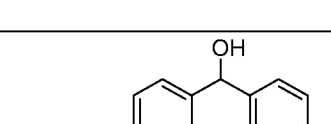
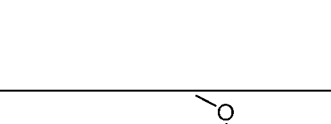
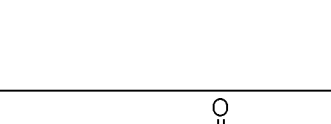
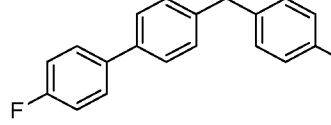
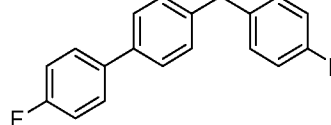
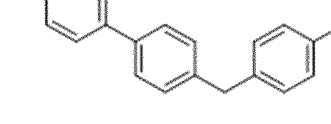
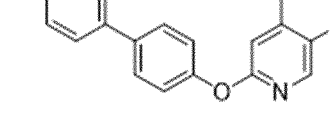
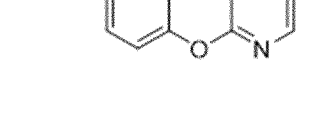
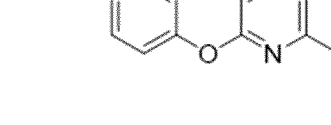
5 где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N , или выбран из H , галогена и C_1-C_4 алкила, когда Y^1 представляет собой C ;

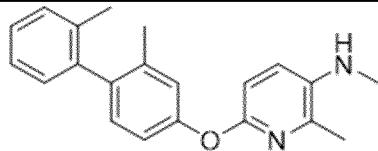
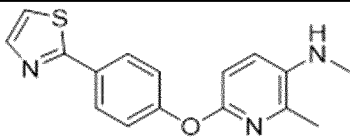
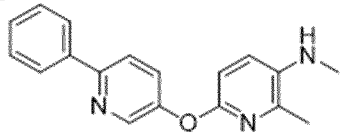
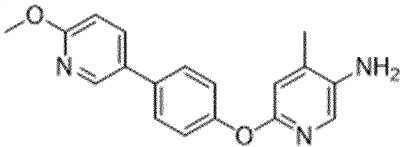
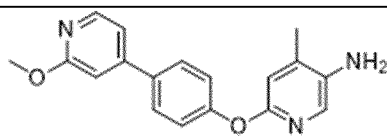
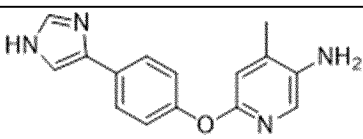
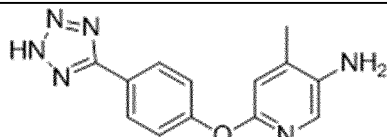
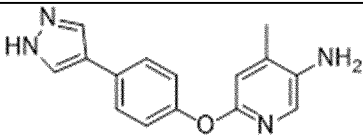
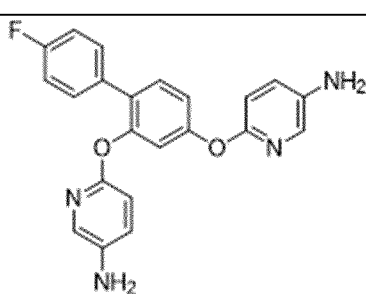
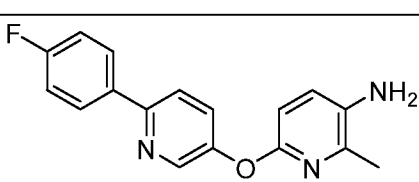
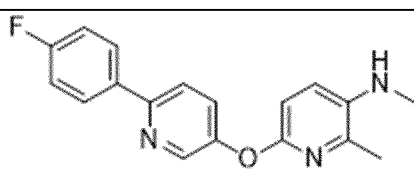
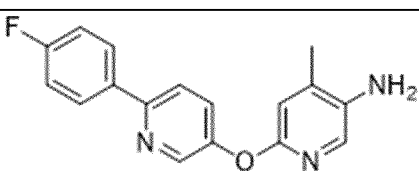
где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N , или выбран из H , галогена и C_1-C_4 алкила, когда Y^3 представляет собой C ; и

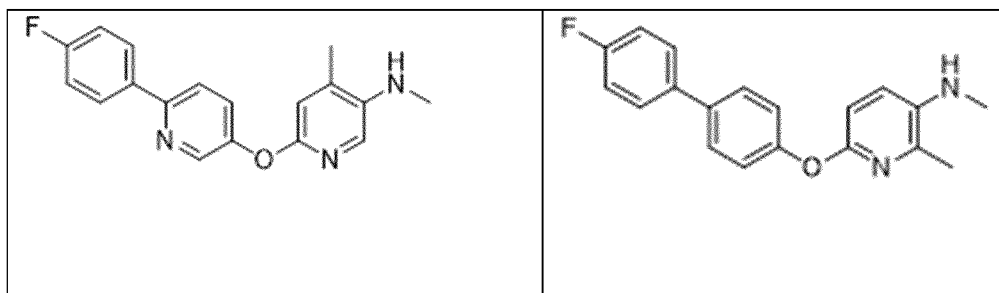
10 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N , или выбран из H , галогена и C_1-C_4 алкила, когда Y^2 представляет собой C .

Еще более особенно предпочтительные соединения из соединений формулы (I) выбраны из группы, состоящей из

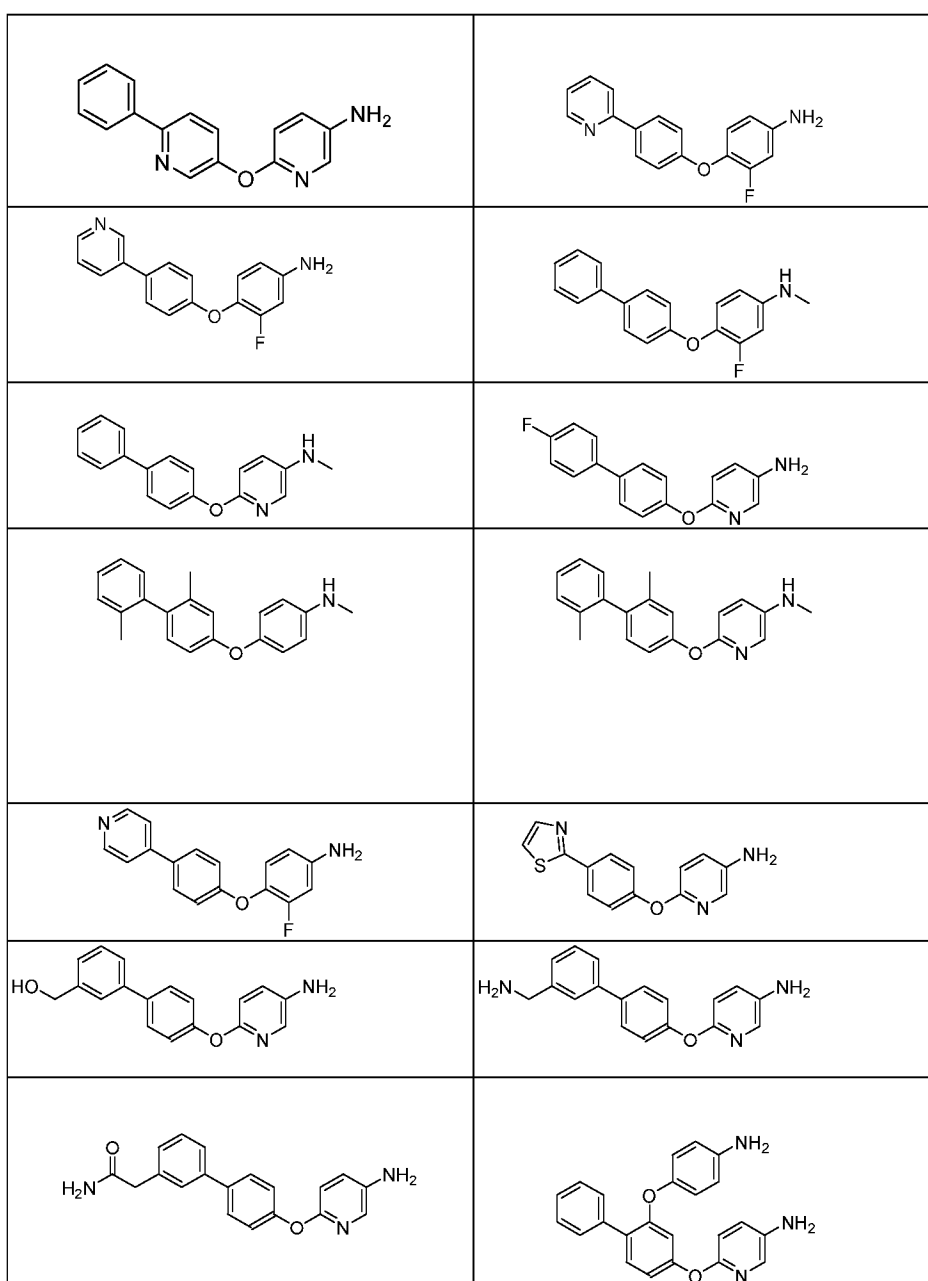
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>

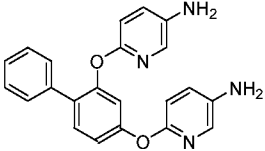
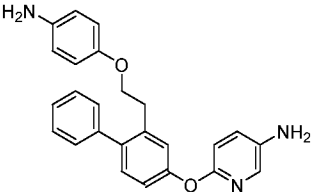
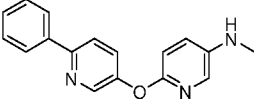
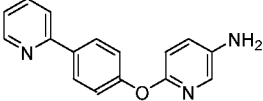
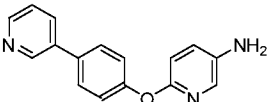
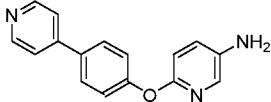
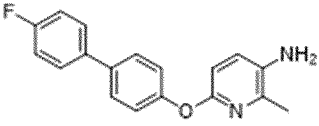
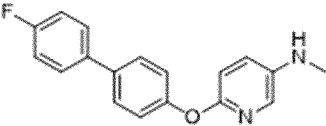
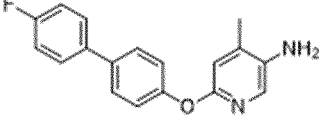
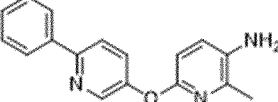
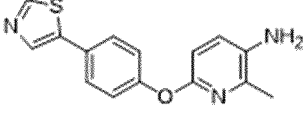
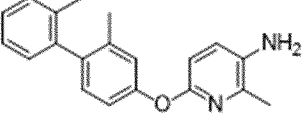
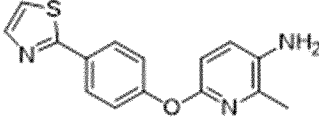
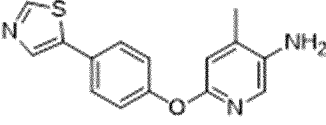
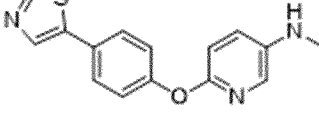
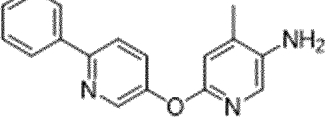
	
	
	
	
	
	

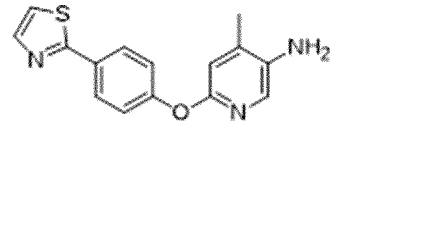
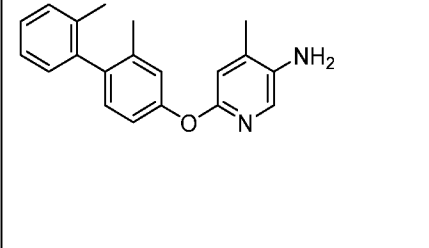
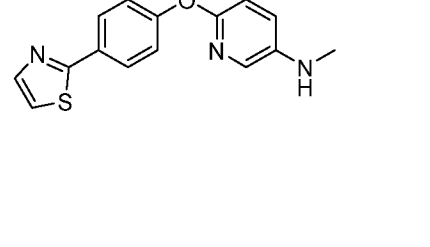
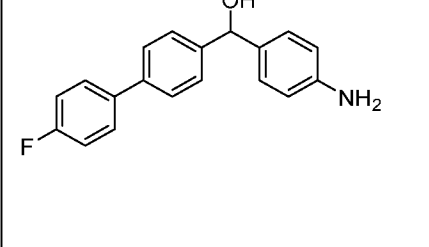
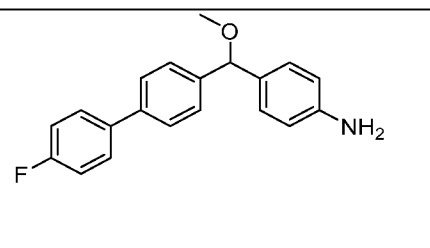
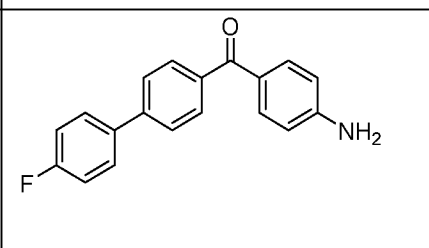
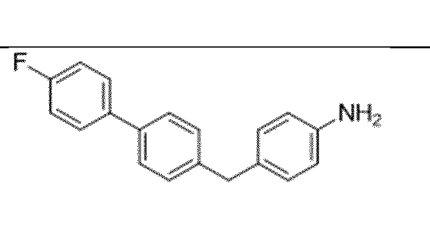
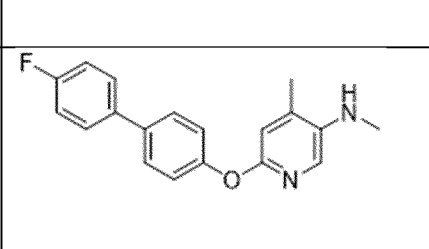
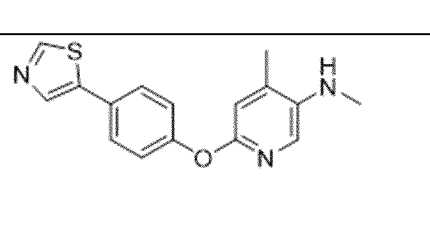
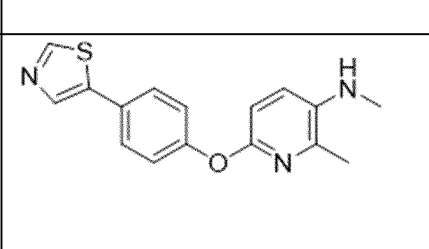
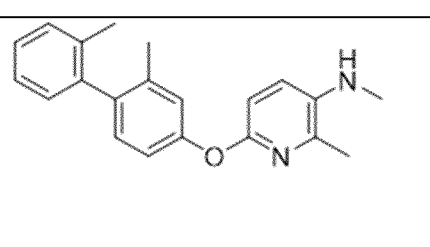
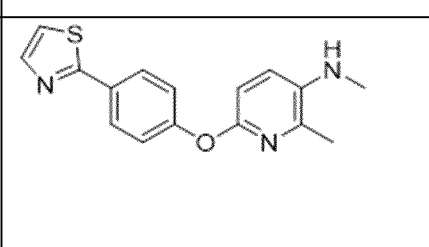


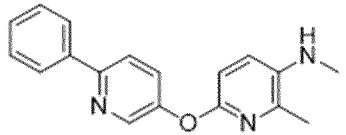
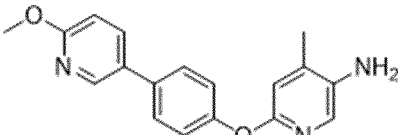
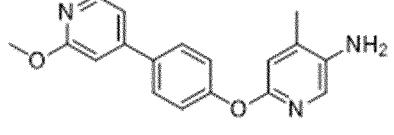
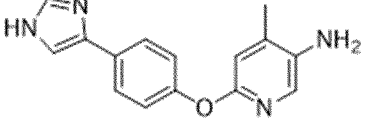
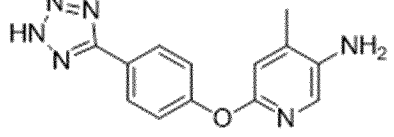
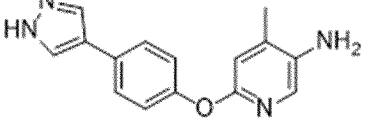
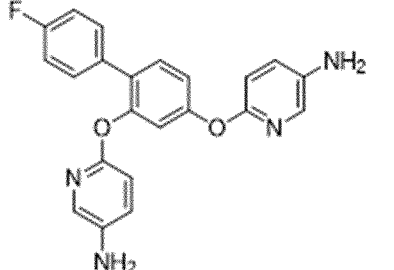
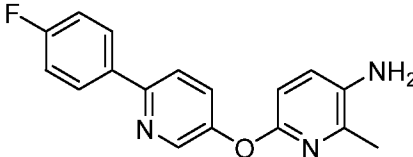
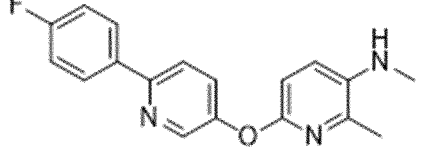
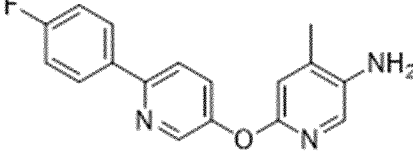
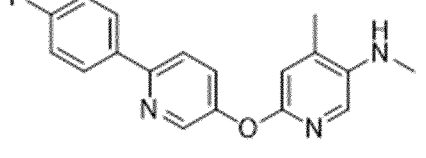
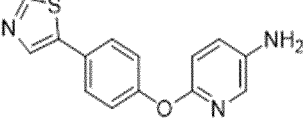
Еще более особенно предпочтительные соединения из соединений формулы (I) выбраны из группы, состоящей из

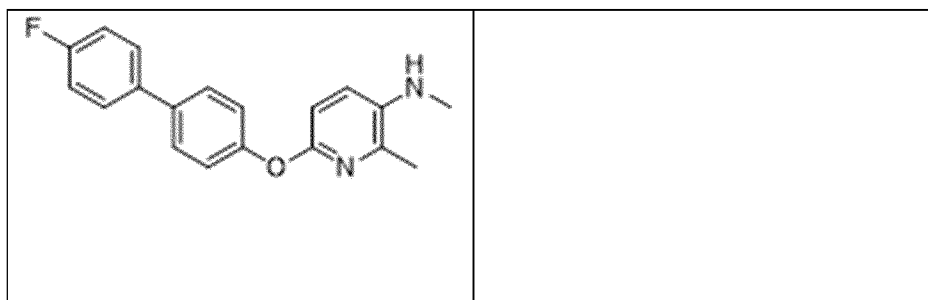
5



 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(Oc3ccc(N)cc3)cc2)cc1</chem>	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(Cc3ccccc3)cc2)cc1</chem>
 <chem>CN(C)c1ccc(Oc2ccncc2)cc1</chem>	 <chem>c1ccncc1Oc2ccc(cc2)c3ccncc3</chem>
 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3)cc1</chem>	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3)cc1</chem>
 <chem>Fc1ccc(cc1)-c2ccc(Oc3ccncc3)cc2</chem>	 <chem>CN(C)c1ccc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3)cc1</chem>
 <chem>Fc1ccc(cc1)-c2ccc(Oc3ccncc3)cc2</chem>	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3)cc1</chem>
 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3)cc1</chem>	 <chem>Cc1ccc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3)cc1</chem>
 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3)cc1</chem>	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3)cc1</chem>
 <chem>CN(C)c1ccc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3)cc1</chem>	 <chem>Nc1ccc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3)cc1</chem>

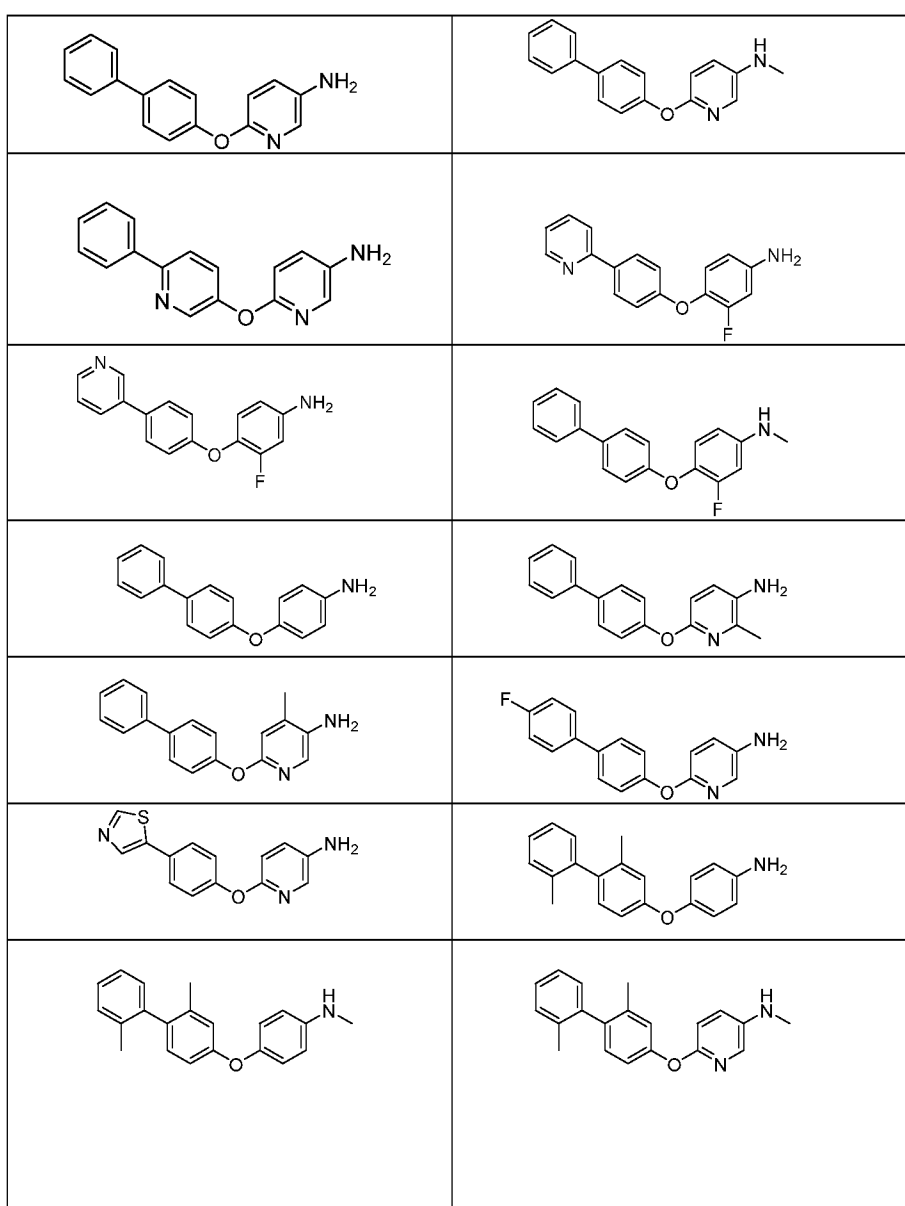
 <chem>Nc1ccnc(Oc2ccc(cc2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1ccccc1-c2ccc(Oc3cc(N)nc(C)n3)cc2</chem>
 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)=CN1</chem>	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(O)c2ccc(cc2)c3ccc(F)cc3</chem>
 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)c2ccc(cc2)c3ccc(F)cc3</chem>	 <chem>Nc1ccc(cc1)Cc2ccc(Oc3ccncc3)cc2</chem>
 <chem>Nc1ccc(cc1)Cc2ccc(Oc3ccncc3)cc2</chem>	 <chem>Cc1ccccc1-c2ccc(Oc3cc(N)nc(C)n3)cc2</chem>
 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)=CN1</chem>	 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)=CN1</chem>
 <chem>Cc1ccccc1-c2ccc(Oc3cc(N)nc(C)n3)cc2</chem>	 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)=CN1</chem>

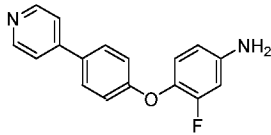
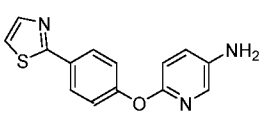
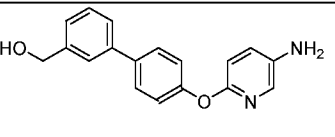
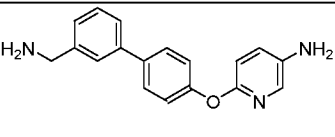
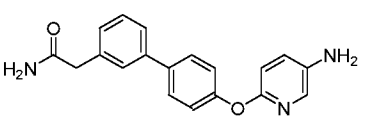
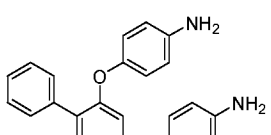
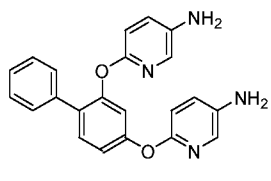
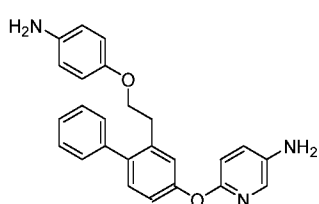
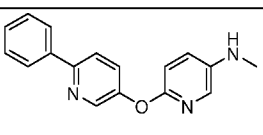
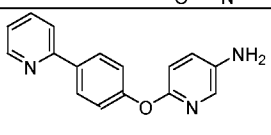
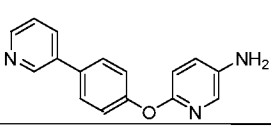
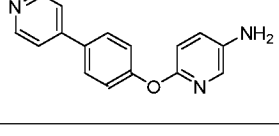
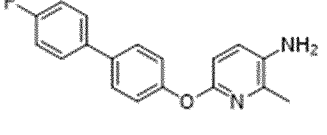
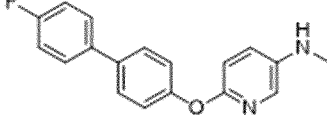
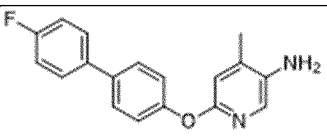
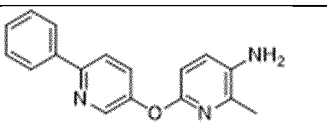
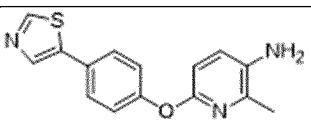
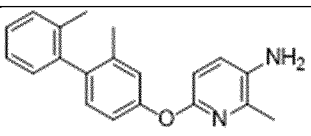
 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=CC=C2N=C)C=C1</chem>	 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C1</chem>
 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C(N)C1</chem>	 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C(N)C1</chem>
 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C(N)C1</chem>	 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C(N)C1</chem>
 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C(N)C1</chem>	 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C(N)C1</chem>
 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C(N)C1</chem>	 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C(N)C1</chem>
 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C(N)C1</chem>	 <chem>CN1C=CC(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC(OC)=CC=N3)C=C(N)C1</chem>

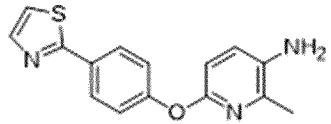
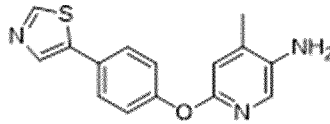
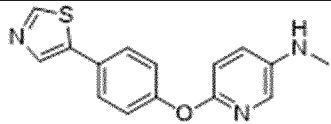
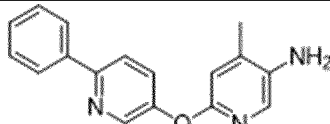
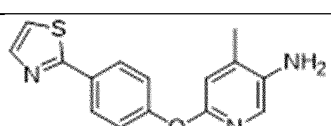
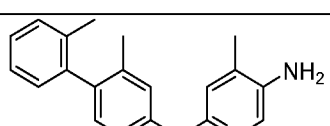
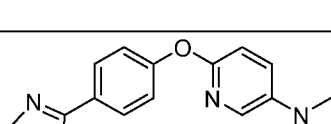
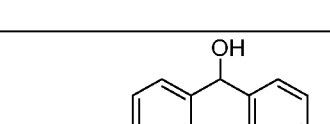
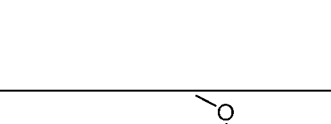
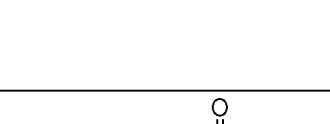
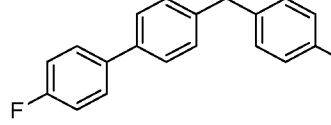
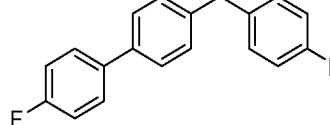
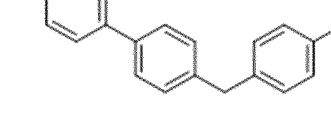
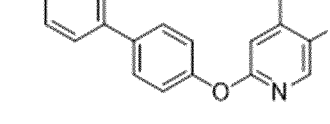


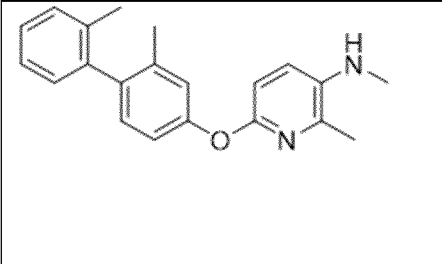
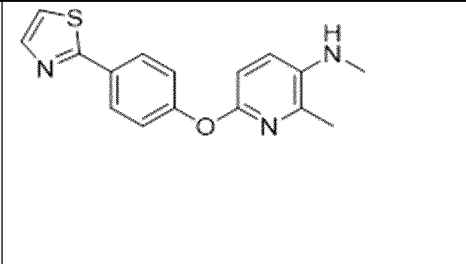
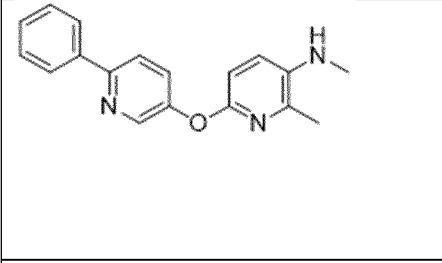
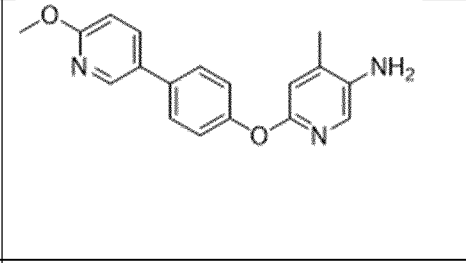
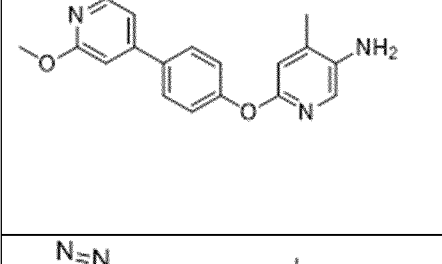
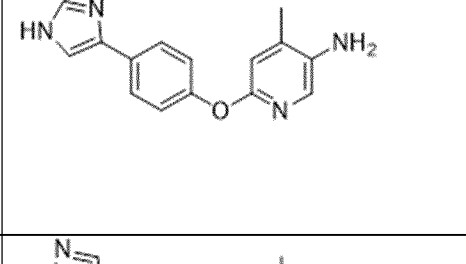
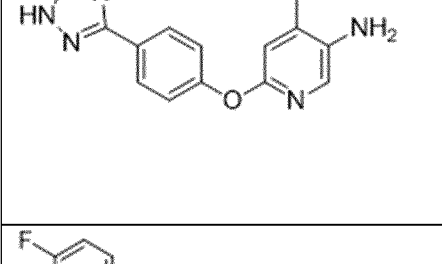
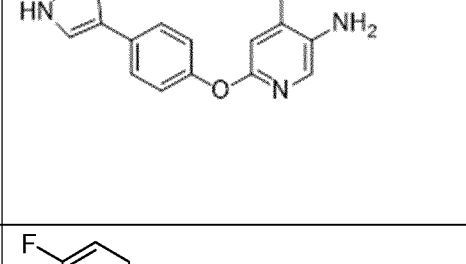
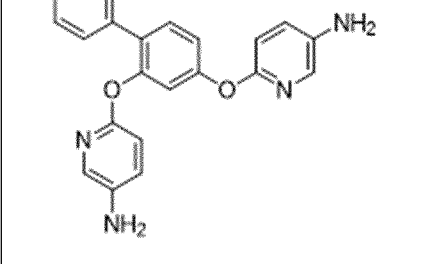
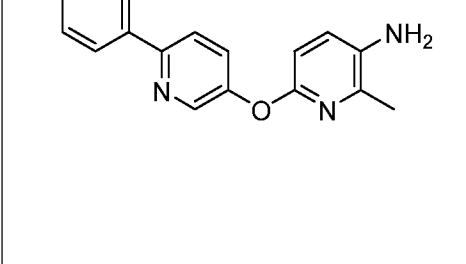
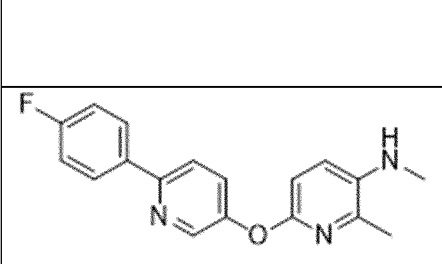
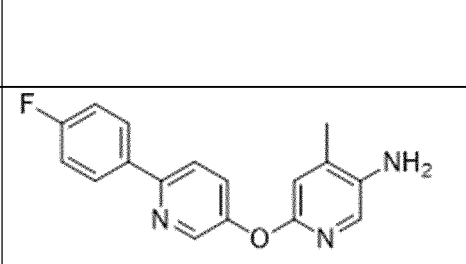
Еще более особенно предпочтительные соединения из соединений формулы (I) выбраны из группы, состоящей из

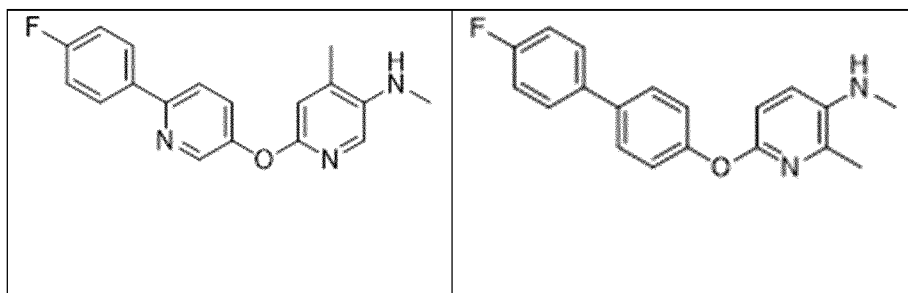
5



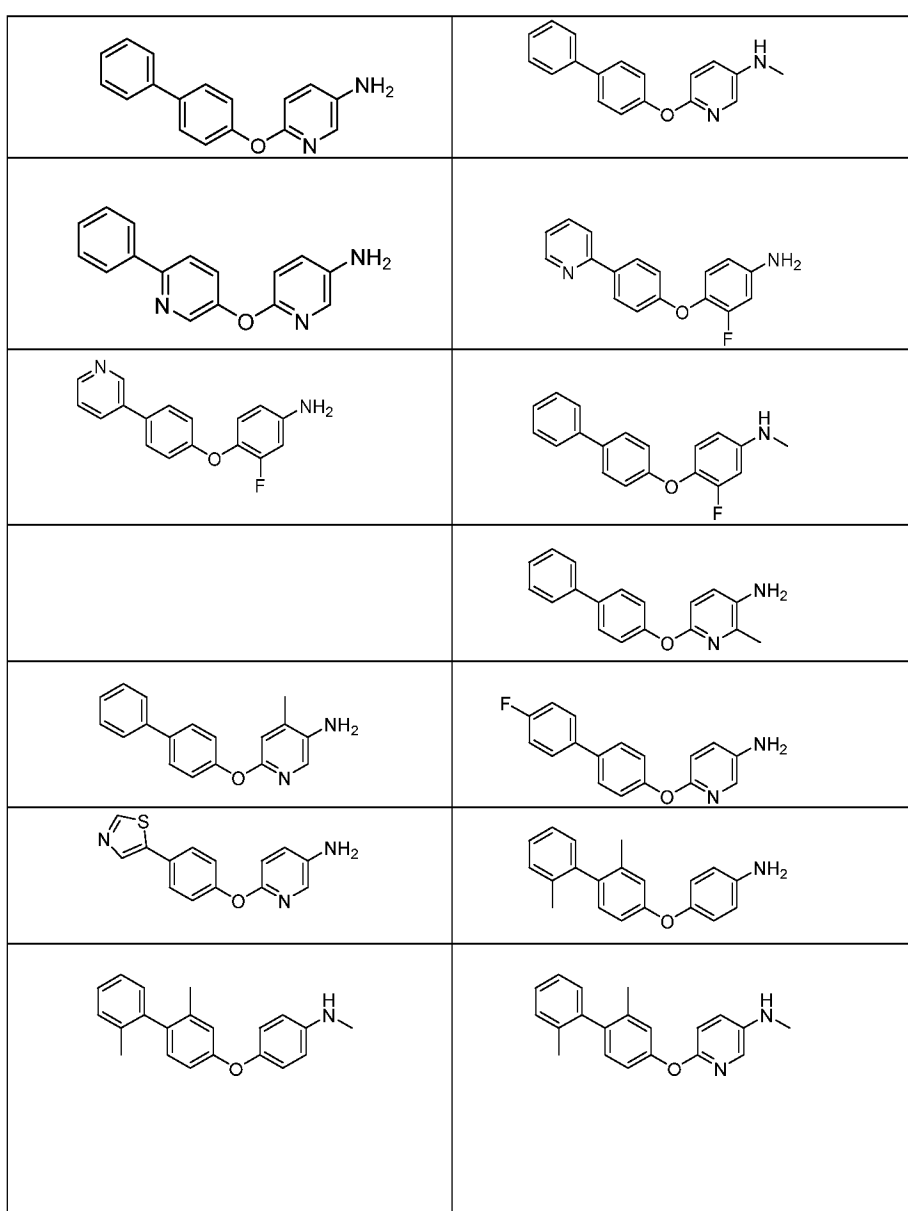
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>

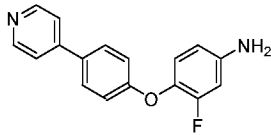
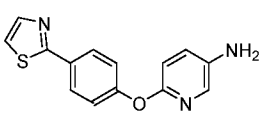
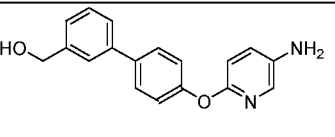
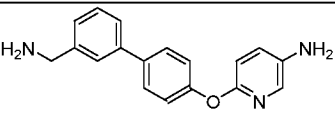
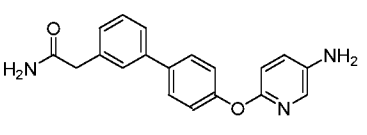
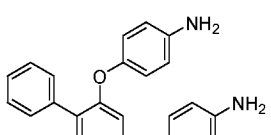
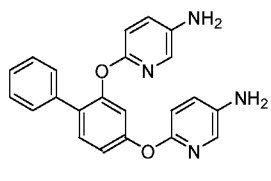
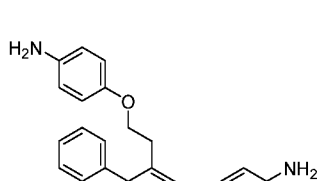
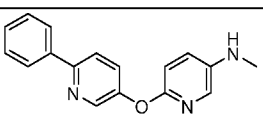
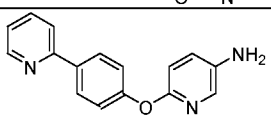
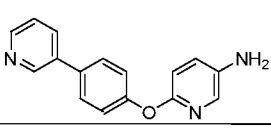
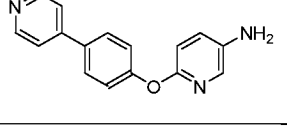
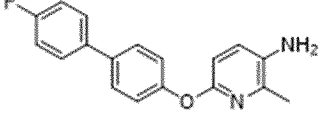
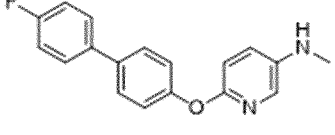
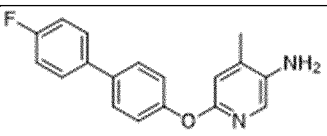
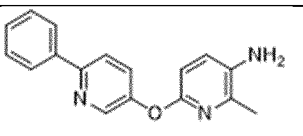
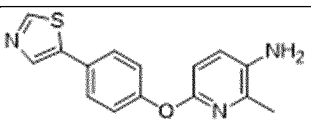
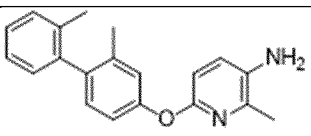
 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>	 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C4=CNC=C4)OC5=CC=CC=C5)N1C</chem>
 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>	 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>
 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>	 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>
 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>	 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>
 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>	 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>
 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>	 <chem>CN1C=CC(=C2C=CC(=C(C=C2)C3=CC=CC=C3C)OC4=CC=CC=C4)N1C</chem>

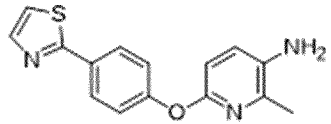
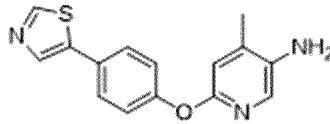
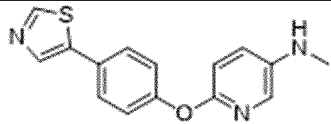
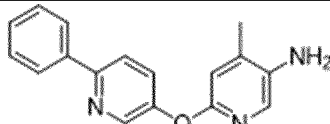
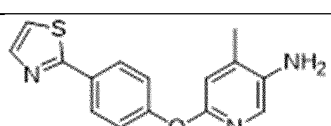
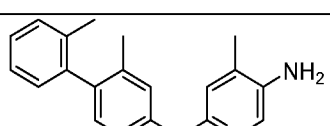
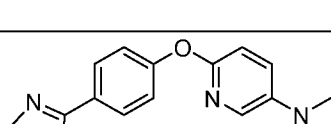
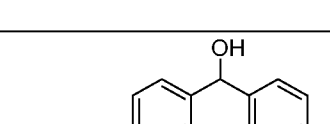
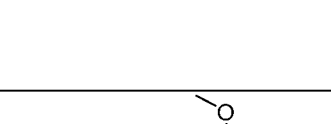
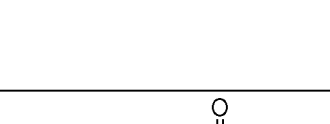
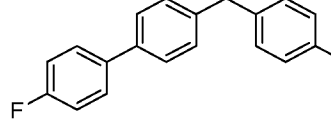
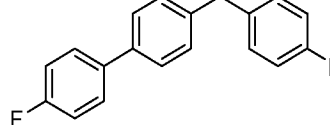
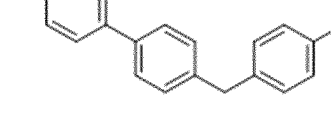
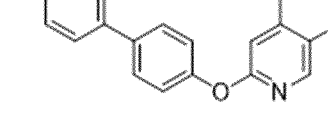


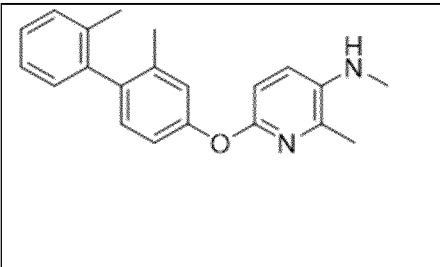
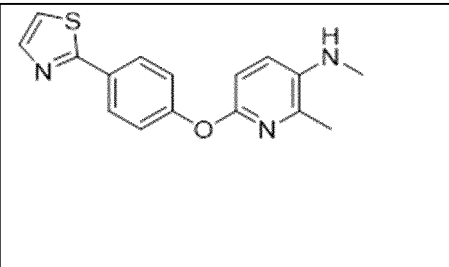
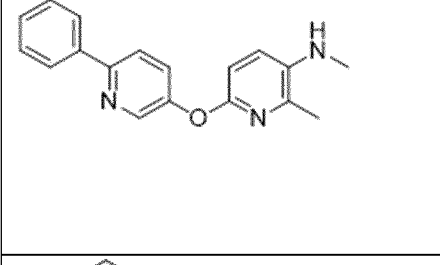
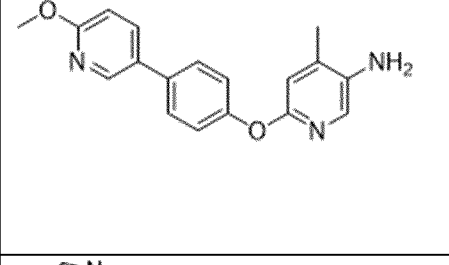
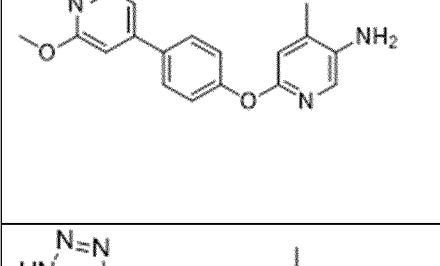
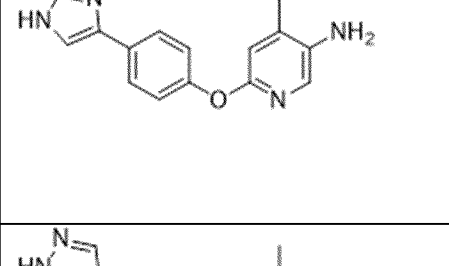
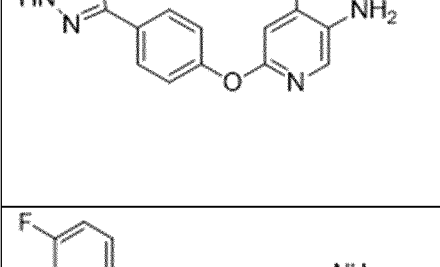
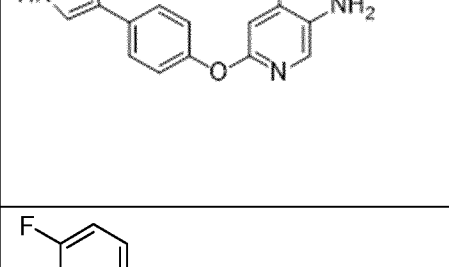
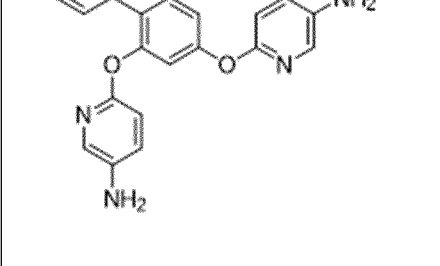
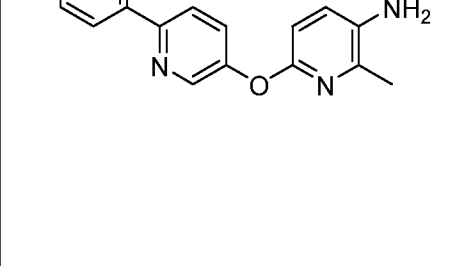
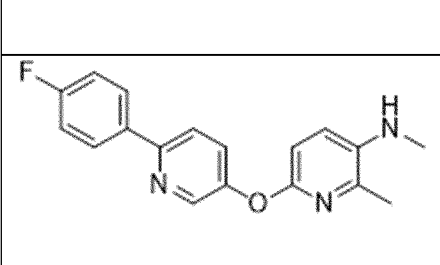
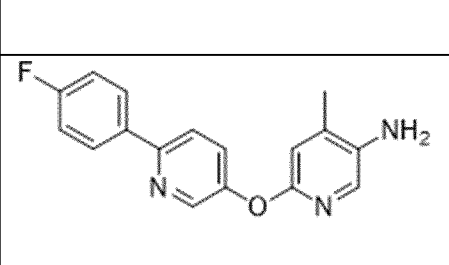
Еще более особенно предпочтительные соединения из соединений формулы (I) выбраны из группы, состоящей из

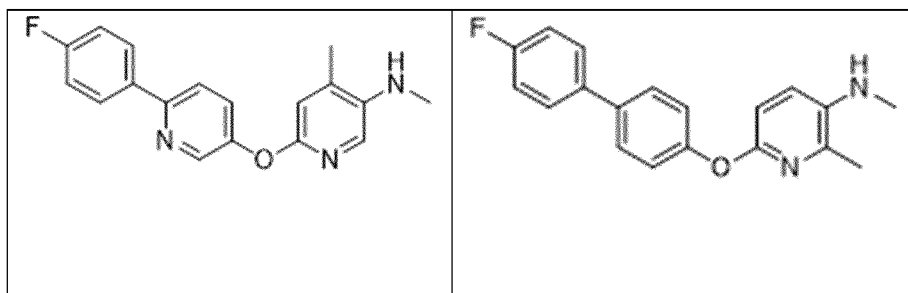
5



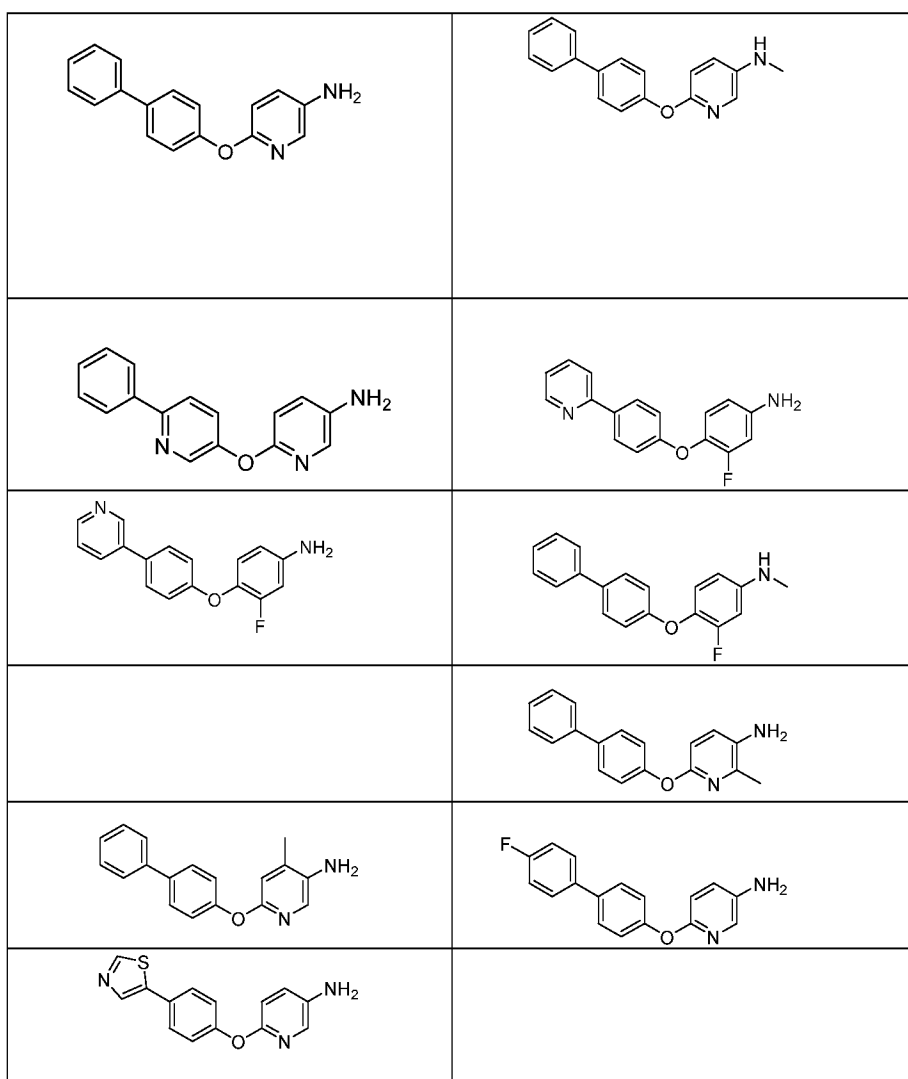
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)cc(OC2=CC=C(C=C2)c3cc[nH]3)n1</chem>

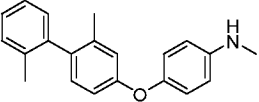
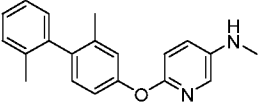
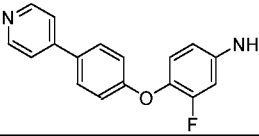
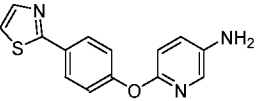
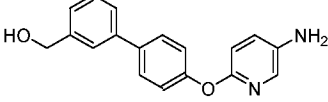
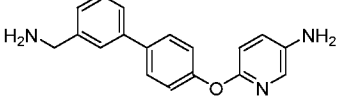
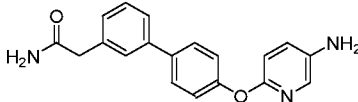
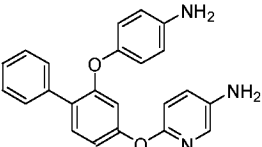
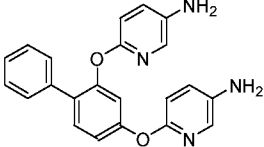
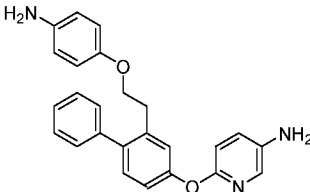
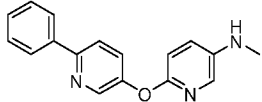
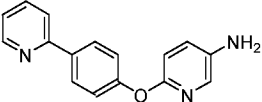
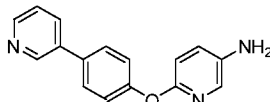
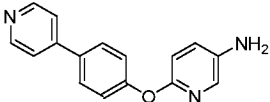
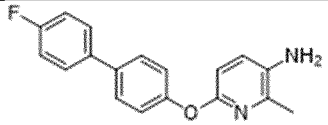
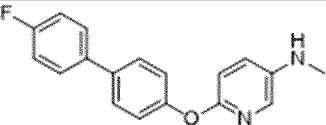
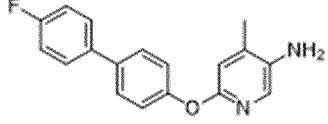
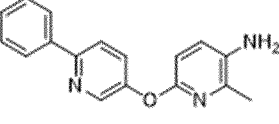
 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3ccccc3)nc4ccccc4)nc1C</chem>	 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3cc[nH]s3)nc4ccccc4)nc1C</chem>
 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3ccncc3)nc4ccccc4)nc1C</chem>	 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3cc(OC)ncn3)nc4ccccc4)nc1C</chem>
 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3cc(OC)ncn3)nc4ccccc4)nc1C</chem>	 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3cc(N)ncn3)nc4ccccc4)nc1C</chem>
 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3cc(N)ncn3)nc4ccccc4)nc1C</chem>	 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3cc(N)ncn3)nc4ccccc4)nc1C</chem>
 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3cc(N)ncn3)nc4ccccc4)nc1C</chem>	 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3cc(N)ncn3)nc4ccccc4)nc1C</chem>
 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3cc(N)ncn3)nc4ccccc4)nc1C</chem>	 <chem>CN(C)c1cc(C)c(Oc2ccc(cc2-c3cc(N)ncn3)nc4ccccc4)nc1C</chem>

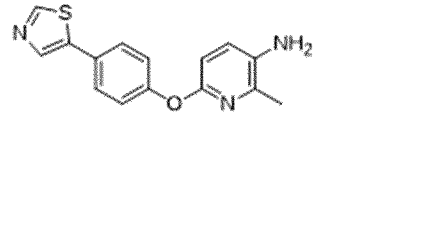
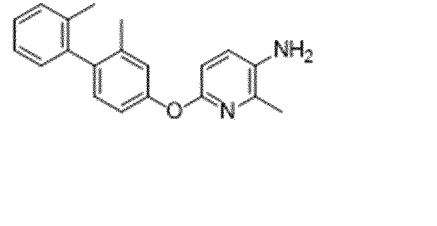
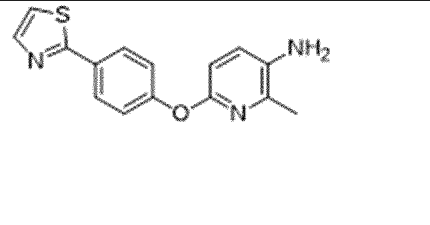
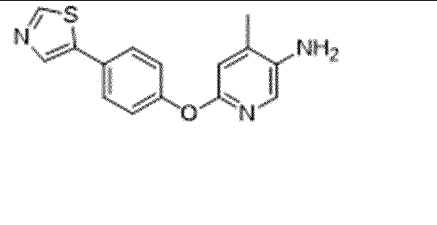
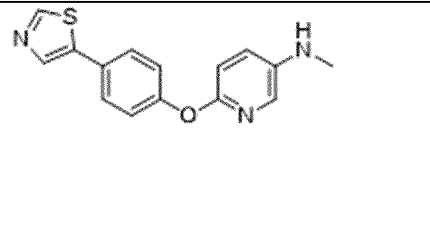
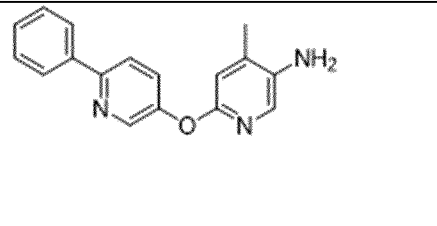
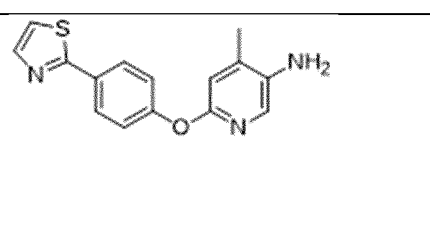
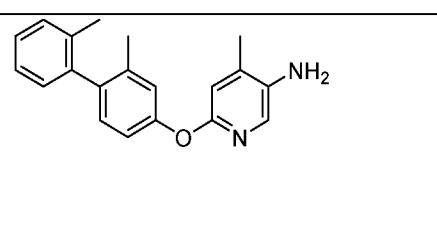
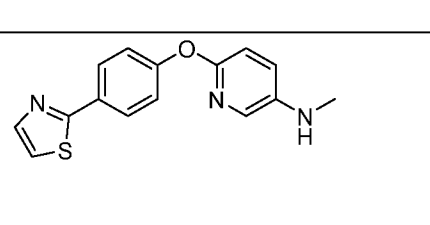
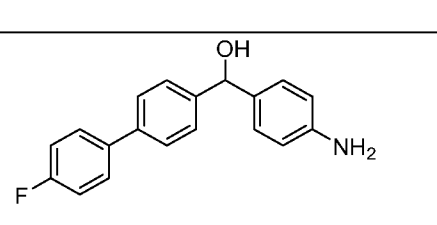
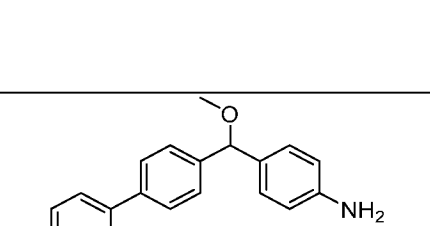
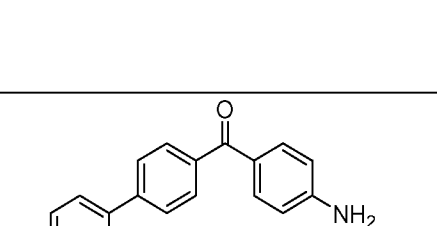
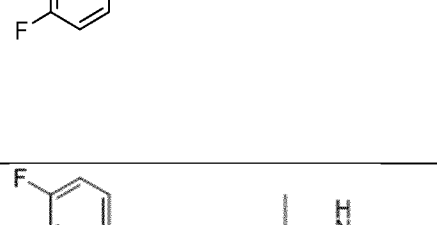


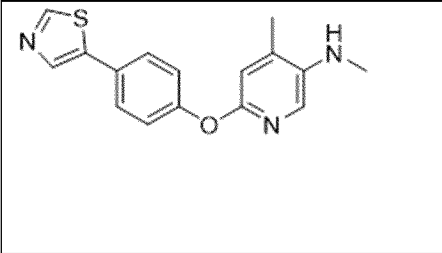
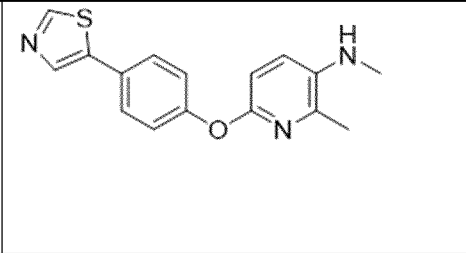
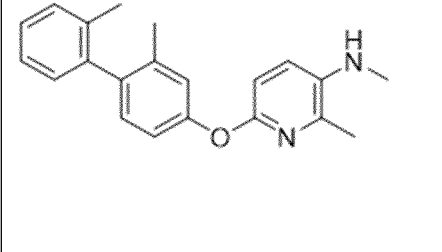
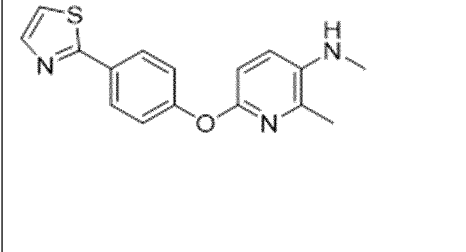
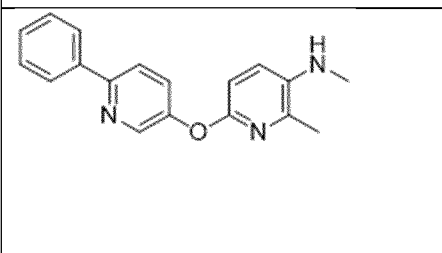
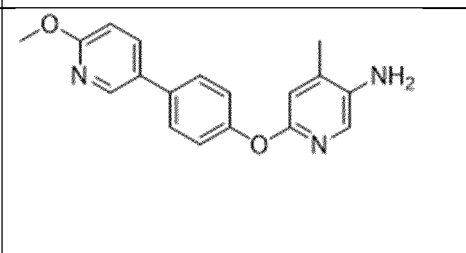
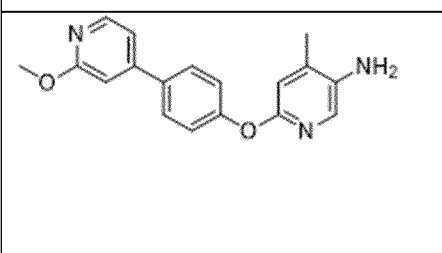
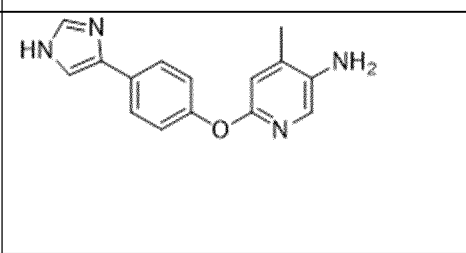
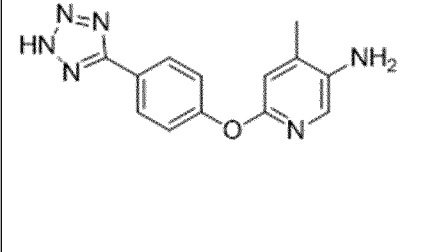
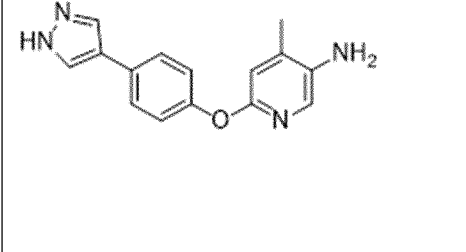
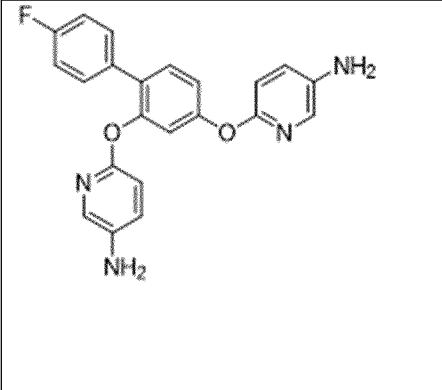
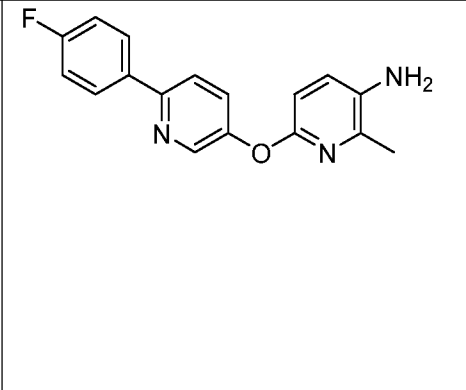
Еще более особенно предпочтительные соединения из соединений формулы (I) выбраны из группы, состоящей из

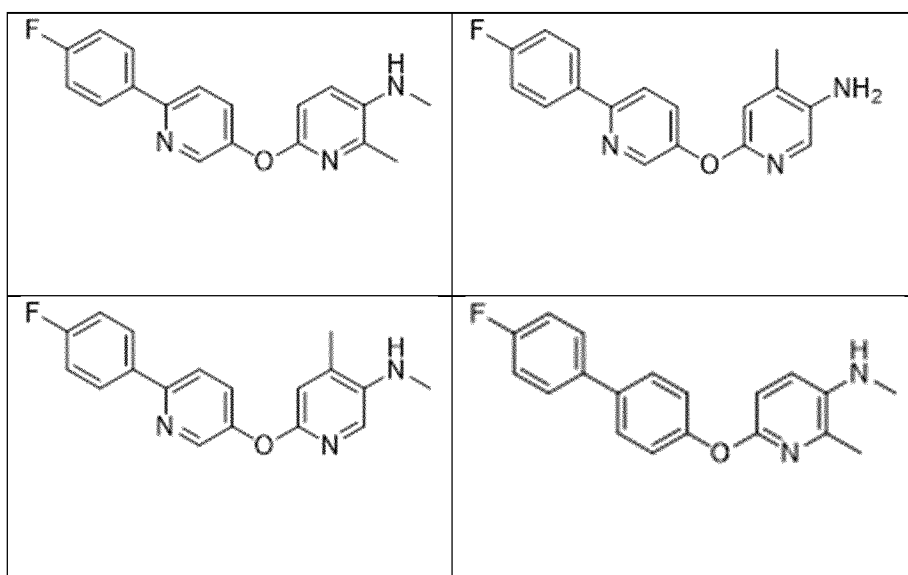
5



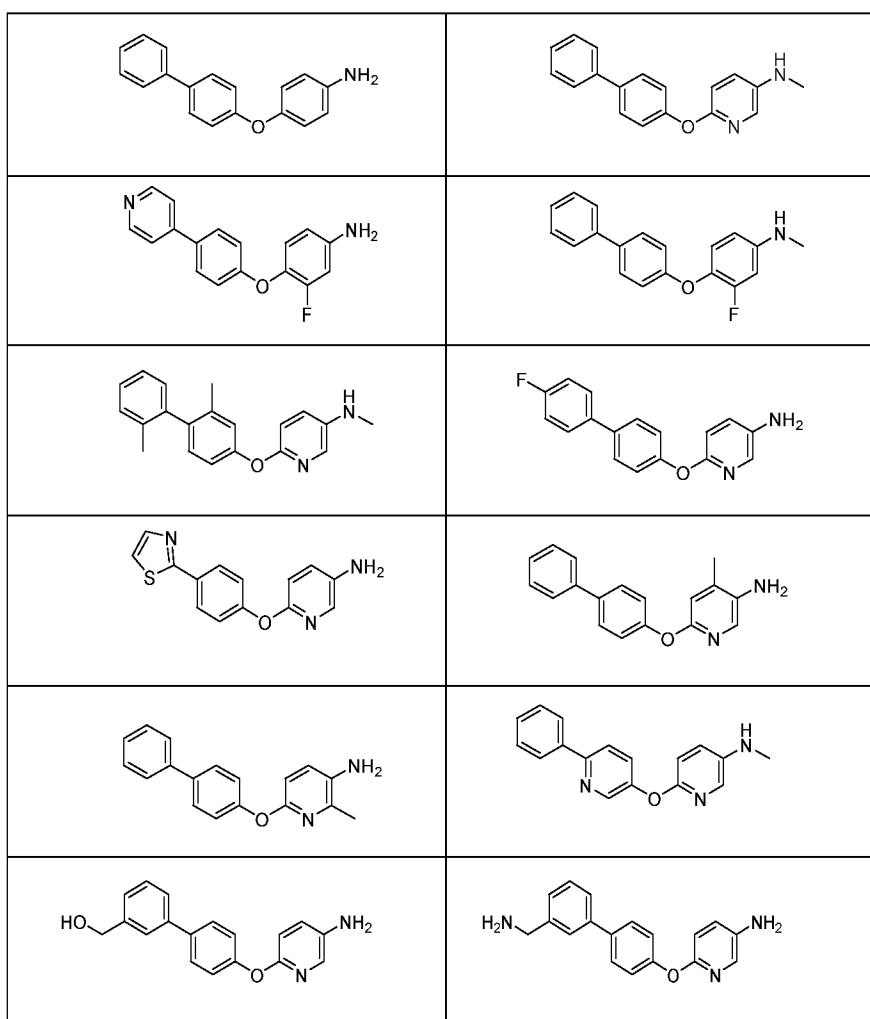
 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)c3cc[nH]s3)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)C3=CC=C(C)C=C3)c1</chem>
 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)c3cc[nH]s3)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)c3cc[nH]s3)c1</chem>
 <chem>CN(C)c1cc(Oc2ccc(cc2)c3cc[nH]s3)nc(C)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2cc(Oc3ccncc3-c4ccccc4)ccn2)c1</chem>
 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)c3cc[nH]s3)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)C3=CC=C(C)C=C3)c1</chem>
 <chem>CN(C)c1cc(Oc2ccc(cc2)c3cc[nH]s3)ncn1</chem>	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(O)c2ccc(cc2)-c3ccc(F)cc3</chem>
 <chem>Nc1ccc(cc1)C(Oc2ccc(cc2)C3=CC=C(F)C=C3)c2</chem>	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)c2ccc(cc2)-c3ccc(F)cc3</chem>
 <chem>Nc1ccc(cc1)Cc2ccc(cc2)-c3ccc(F)cc3</chem>	 <chem>CN(C)c1cc(Oc2ccc(cc2)c3cc[nH]s3)ncn1</chem>

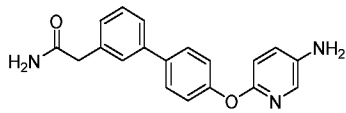
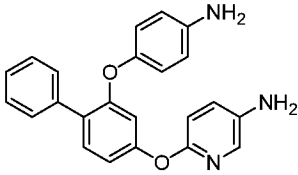
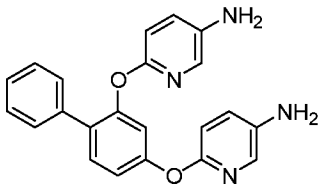
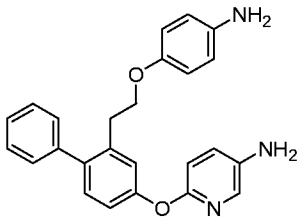
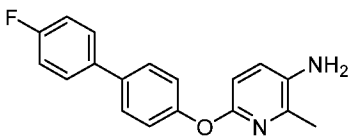
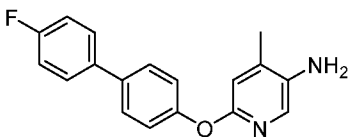
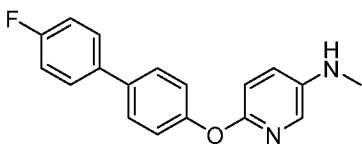
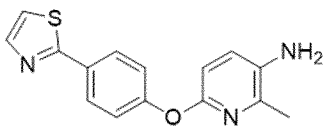
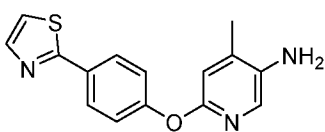
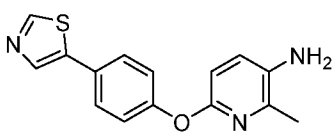
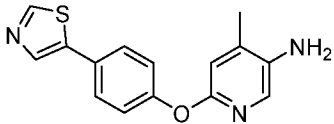
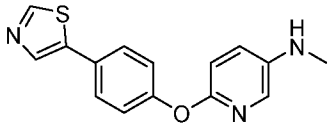
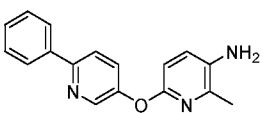
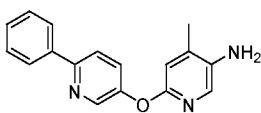
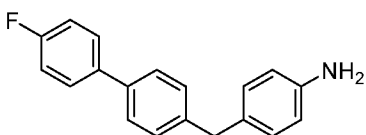
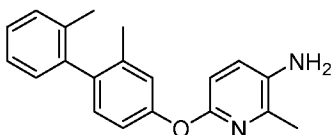
 <chem>CN(C)c1cc(Oc2ccc(cc2)c3sc[nH]3)nc(C)c1</chem>	 <chem>CN(C)c1cc(Oc2ccc(cc2)c3sc[nH]3)nc(C)c1</chem>
 <chem>CN(C)c1cc(Oc2ccc(cc2)c3ccccc3C)nc(C)c1</chem>	 <chem>CN(C)c1cc(Oc2ccc(cc2)c3sc[nH]3)nc(C)c1</chem>
 <chem>CN(C)c1cc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3c4ccccc4)nc(C)c1</chem>	 <chem>Nc1cc(Oc2ccc(cc2)c3cc(OC)nc3)nc(C)c1</chem>
 <chem>Nc1cc(Oc2ccc(cc2)c3cc(OC)nc3)nc(C)c1</chem>	 <chem>Nc1cc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3N)nc(C)c1</chem>
 <chem>Nc1cc(Oc2ccc(cc2)c3ccc(cc3C(=N1)NN=C4C=CC(=C4)N)N)nc(C)c1</chem>	 <chem>Nc1cc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3N)nc(C)c1</chem>
 <chem>Nc1cc(Oc2ccc(cc2Oc3ccc(cc3)Oc4ccc(N)cn4)F)nc(C)c1</chem>	 <chem>Nc1cc(Oc2ccc(cc2)c3ccncc3c4ccc(F)cc4)nc(C)c1</chem>



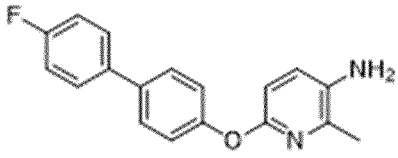
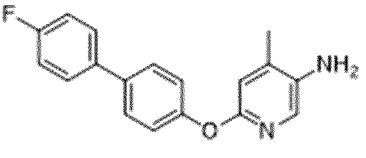
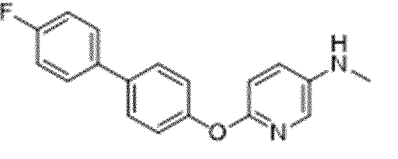
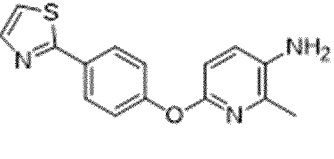
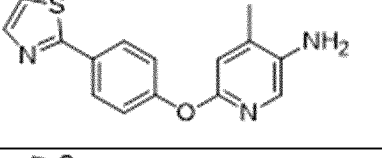
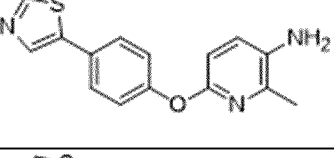
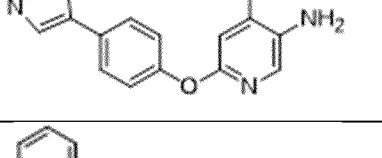
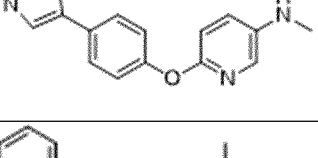
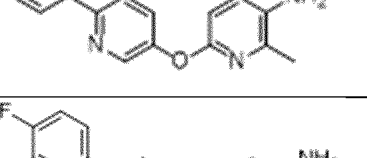
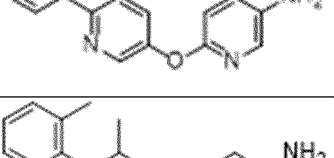
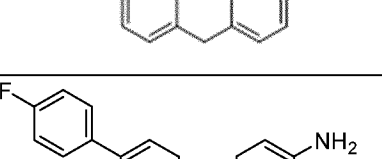
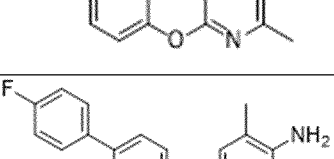
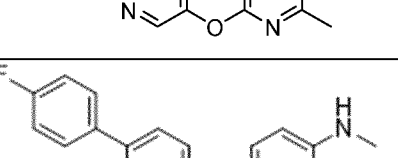
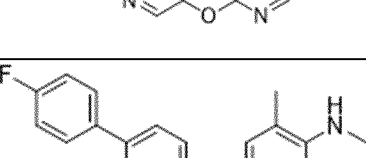
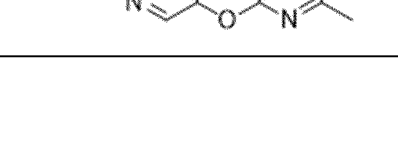
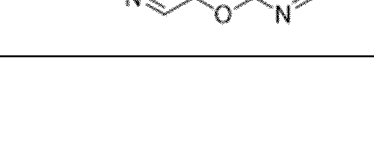
Еще более особенно предпочтительные соединения из соединений формулы (I) выбраны из группы, состоящей из

5



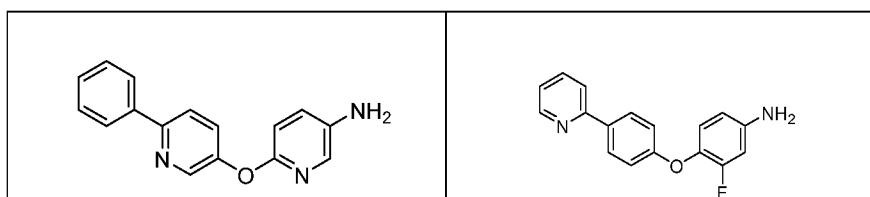
	
	
	
	
	
	
	
	

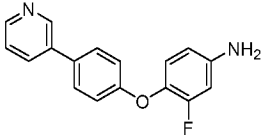
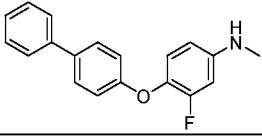
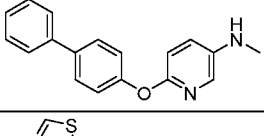
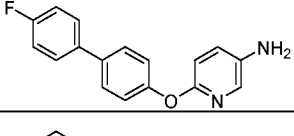
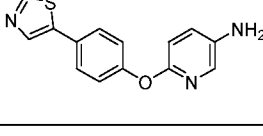
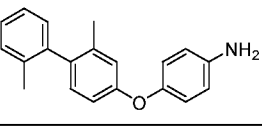
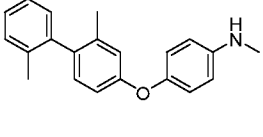
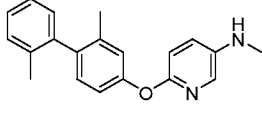
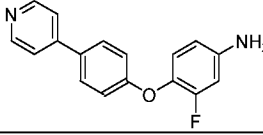
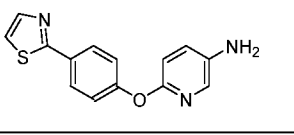
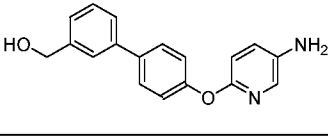
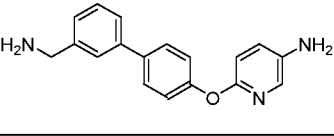
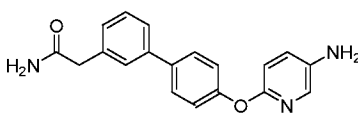
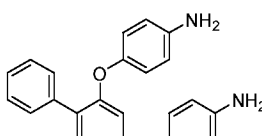
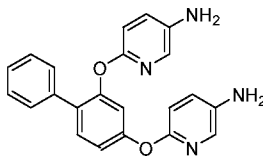
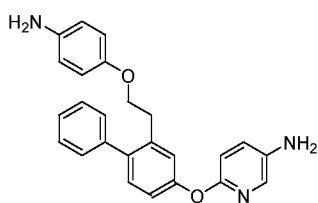
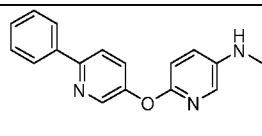
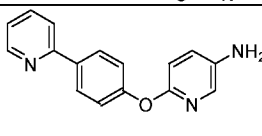
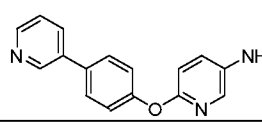
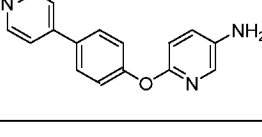
Наиболее предпочтительные соединения из соединений формулы (I) выбраны из группы, состоящей из

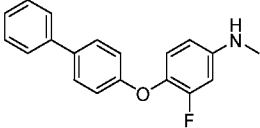
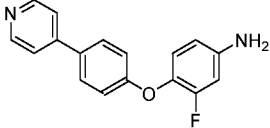
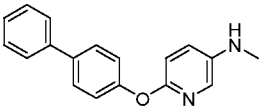
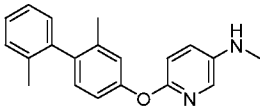
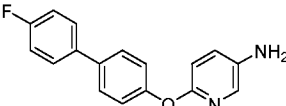
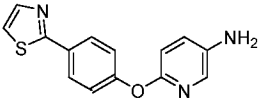
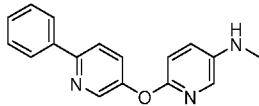
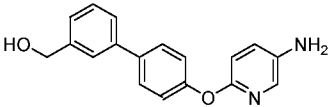
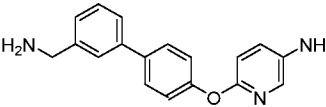
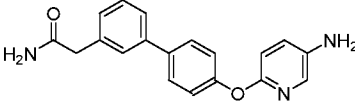
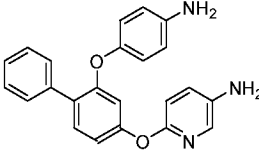
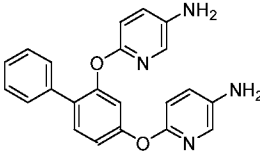
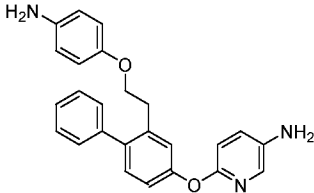
Более предпочтительные соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или стереоизомеры выбраны из группы, состоящей из

5



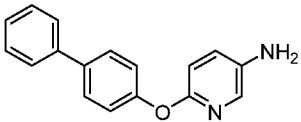
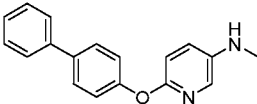
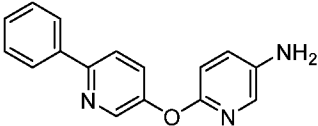
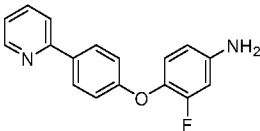
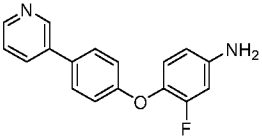
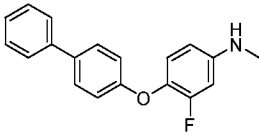
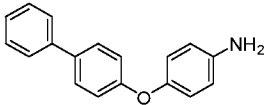
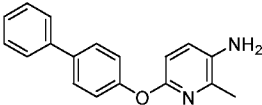
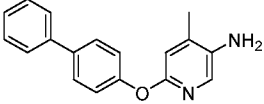
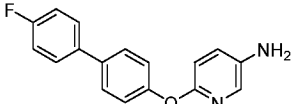
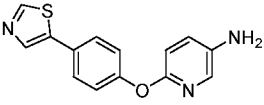
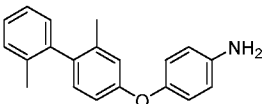
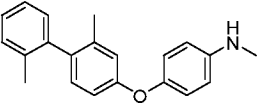
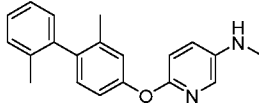
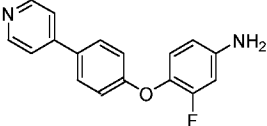
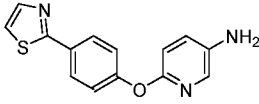
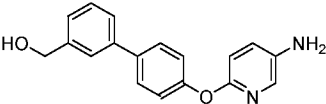
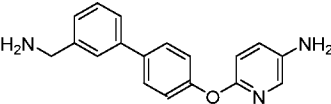
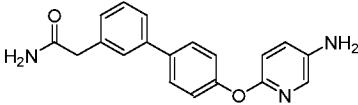
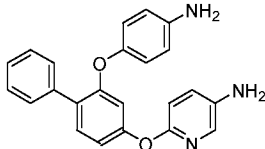
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

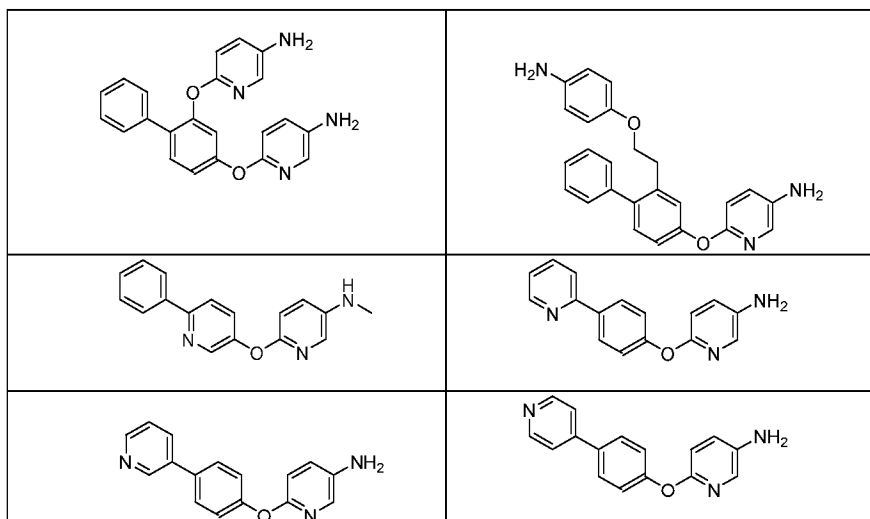
Еще более предпочтительные соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или стереоизомеры выбраны из группы, состоящей из

5

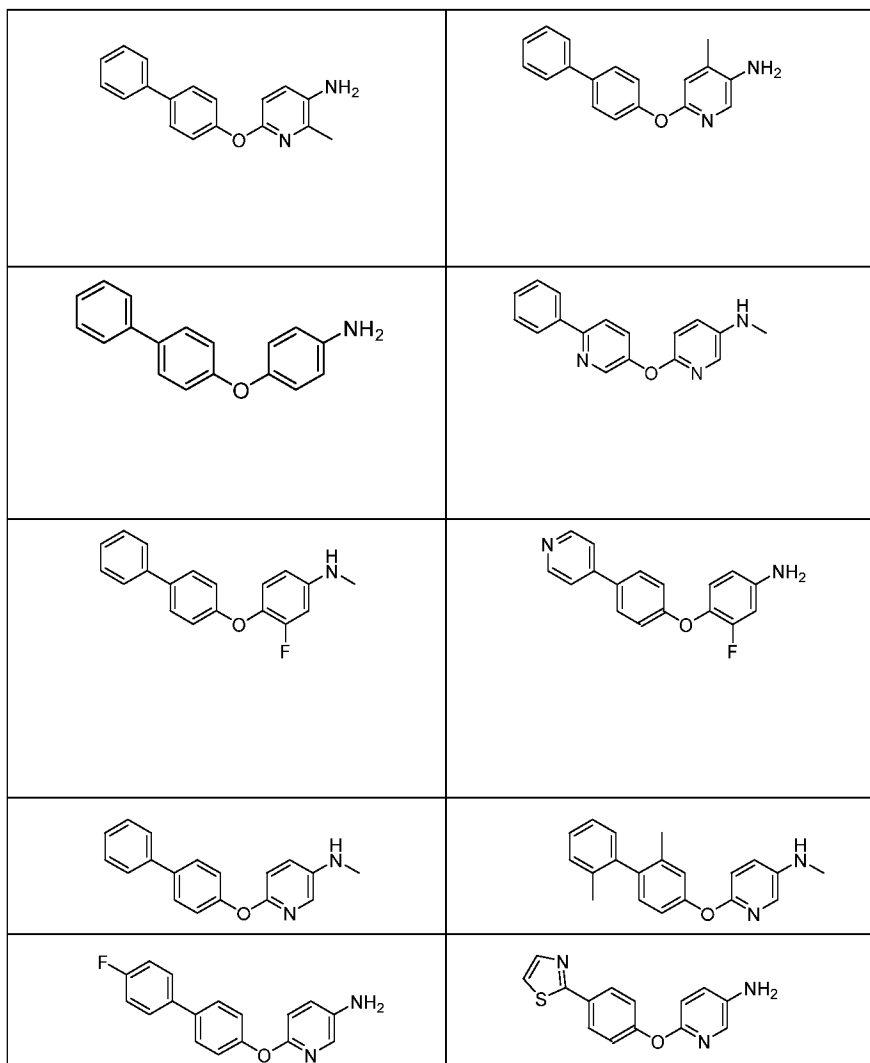
Еще более предпочтительные соединения из соединений формулы (I) для применения и в фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), выбраны из группы, состоящей из

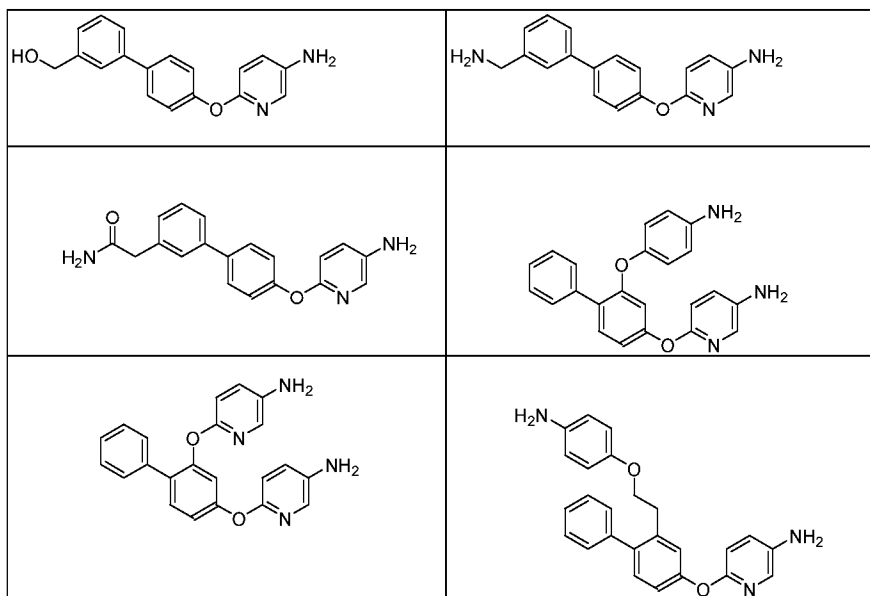
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	



Еще более предпочтительные соединения из соединений формулы (I) для применения и в фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), выбраны из группы, состоящей из

5

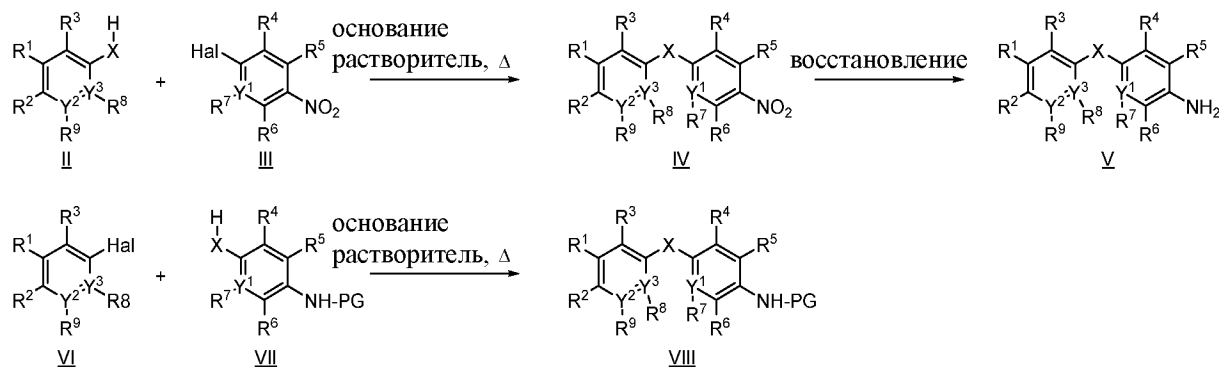




Получение соединений

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены типовыми способами, описанными в следующих схемах реакции, или способами, описанными в примерах. Иллюстративные реагенты и процедуры для этих реакций приведены ниже. Исходные материалы могут быть приобретены или легко приготовлены специалистом в данной области техники.

10 Схема 1 X = NH, N(C₁-C₃-алкил), S и O



Синтезы ди-ариламино-, ди-арилэфирного и ди-арилтиоэфирного аналогов изображены на схеме 1: Соответствующий аминарильный фрагмент формулы (II) (X=NH, в конечном итоге моноалкилированный) подвергают взаимодействию с галогенированным нитроарильным предшественником формулы (III) в полярном растворителе в присутствии основания при повышенных температурах. Предпочтительно растворитель представляет собой смесь ДМСО и спирта, такого как

tBuOH. В качестве основания можно использовать алкоголяты типа tBuOK. Температура реакции составляет от комнатной температуры до 150 °C, предпочтительно от 60 до 110 °C. Соответствующий гидроксид- или меркаптоарильный фрагмент формулы (II) (X=O, S) подвергают взаимодействию с галогенированным нитроарильным предшественником формулы (III) в полярном растворителе в присутствии основания. Предпочтительным условием реакции является карбонат в качестве основания в ДМФА при комнатной температуре. Наконец, содержащее нитро-функциональную группу соединение формулы (IV) может быть восстановлено до соответствующего амина формулы (V) в условиях Бешама или посредством каталитического гидрирования. Предпочтительными условиями Бешама являются Fe порошок в смеси EtOH, H₂O и AcOH при обработке ультразвуком. Каталитическое гидрирование может быть выполнено в присутствии Pd/C в полярном растворителе, таком как спирт. В альтернативном варианте целевые соединения формулы (VIII) (Y³=N) могут быть получены путем замены галогена формулы (VI) X-содержащим арильным фрагментом формулы (VII), в конечном итоге в присутствии защитной группы (PG). Предпочтительными условиями являются фосфат в качестве основания в неполярном ароматическом растворителе при температуре от 100 до 150 °C в условиях ферrocенильного катализа [см. *Advanced Synthesis & Catalysis* **353** (2011), 3403].

Схема 2

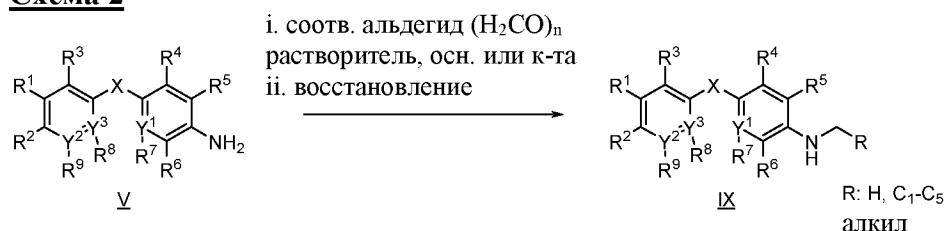


Схема 2 иллюстрирует восстановительное алкилирование аминопроизводных формулы (V): Предпочтительным способом является перемешивание амина формулы (V) и соответствующего альдегида в полярном растворителе, таком как спирт, в присутствии слабой кислоты, такой как уксусная кислота. Затем добавляют восстанавливающий реагент, такой как NaBH₃CN. Обработка основанием, наконец, дает соединения формулы (IX). Альтернативно, амин формулы (V) и альдегид смешивают в неполярном растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии основания, такого как триэтиламин. Затем добавляют восстанавливающий реагент, такой как NaBH(OAc)₃. Водная обработка, наконец, дает соединения формулы (IX). N-метилованные производные формулы (IX; R=H) получают из соединений формулы (V) и параформальдегида в MeOH

с MeONa в качестве основания с последующим восстановлением NaBH_4 и водной обработкой.

Схема 3 $X = \text{CH}_2, \text{CF}_2, \text{CHF}, \text{CHOH}, \text{CHOAlk}, \text{CO}$

5

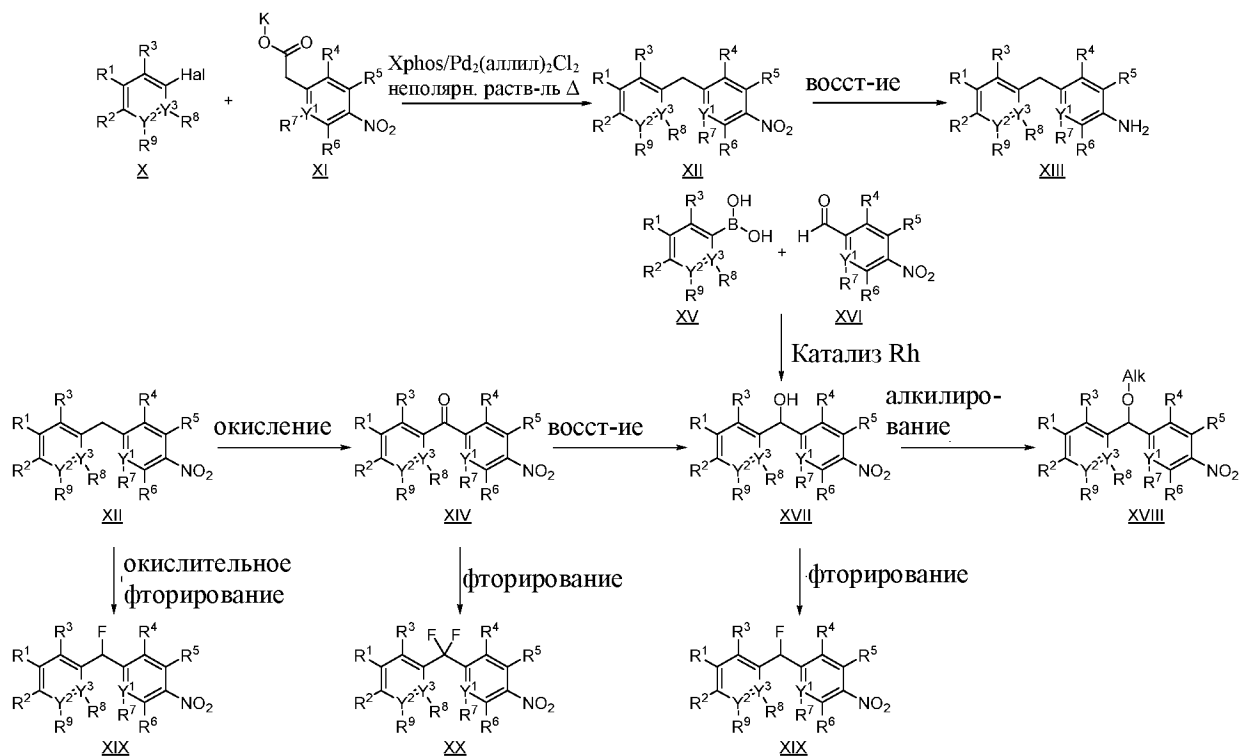


Схема 3 иллюстрирует синтез аналогов с углеродным мостиком ($X = \text{CH}_2, \text{CF}_2, \text{CHF}, \text{CHOH}, \text{CHOAlk}, \text{CO}$): Галоген-арильный фрагмент формулы (X) путем декарбоксилирования связывают с арил-ацетатом формулы (XI) при катализе комплексом переходного металла с получением нитропроизводного формулы (XII). Предпочтительными условиями являются $X\text{Phos}/\text{Pd}_2(\text{аллил})_2\text{Cl}_2$ в качестве катализатора в неполярном растворителе при повышенных температурах. Метиленовый мостик ($X=\text{CH}_2$) формулы (XII) может быть окислен до соответствующего ди-арил-кетона формулы (XIV). Предпочтительными условиями являются кислород в качестве реагента в смеси уксусной кислоты и ДМСО при повышенной температуре при катализе $\text{FeCl}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_4$ [аналогично описанному в *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2012), 2745]. Восстановление карбонильной группы формулы (XIV) приводит к образованию бензилового спирта формулы ($XVII$). Предпочтительным восстанавливающим реагентом может быть боргидрид натрия. В качестве альтернативы, бензиловый спирт формулы ($XVII$) может быть получен путем перекрестного сочетания бороната формулы (XV) с арил-альдегидом формулы (XVI). Алкилирование соединения формулы ($XVII$)

10

15

20

алкилийодидом в присутствии сильного основания (например, NaH) в апротонном полярном растворителе дает алкоксипроизводное формулы (XVIII) [аналогично описанному в Примере 2 в US 5965740]. Моно-фторпроизводное формулы (XIX) может быть получено окислительным фторированием соединения формулы (XII) или гидроксизамещением в соединении формулы (XVII). Окислительное фторирование может быть осуществлено в таких условиях, как селеновый комплекс Якобсена, йодозилбензол, основание, трис(фтористый водород) в полярном растворителе при повышенных температурах [*J. Am. Chem.Soc.* **136** (2014), 6842]. Замена бензильной гидроксигруппы фторидом может быть достигнута путем применения таких условий, как активация трихлорацетимидатом, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном в дихлорметане в присутствии бис(1,5-циклооктадиен)родия(I) тетрафторбората, а затем триэтиламинтрис(фторид водорода) в смеси F₃C-C₆H₅ и тетрагидрофурана при несколько повышенных температурах [*Tetrahedron* **71** (2015), 5932]. Кетопроизводное формулы (XIV) может быть превращено в производное диформетилена формулы (XX) с применением трифторида [бис(2-метоксиэтил)амино]-серы при повышенных температурах [аналогично описанному в US2015246938; Стадия 2, Получение соединения 76; стр. 55]. Наконец, нитрогруппы соединений формулы (XII), (XIV) и (XVII)-(XX) могут быть восстановлены до соответствующих аминопроизводных, как показано на схеме 1.

Стереоизомеры

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде стереоизомеров, в которых присутствуют асимметрические или хиральные центры. Эти соединения обозначены символами "R" или "S", в зависимости от конфигурации заместителей вокруг хирального атома углерода. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси. Стереоизомеры включают энантиомеры и диастереомеры и смеси энантиомеров или диастереомеров. Отдельные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены синтетически из коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат асимметрические или хиральные центры, или путем получения рацемических смесей с последующим разделением, хорошо известным специалистам в данной области техники. Эти способы разделения иллюстрируются следующими: (1) присоединение смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, отделение полученной смеси диастереомеров путем перекристаллизации или хроматографии и выделение оптически

чистого продукта из вспомогательного вещества, (2) образование соли с использованием оптически активного разделяющего агента или (3) прямое разделение смеси оптических энантиомеров на хиральных хроматографических колонках.

В соединениях согласно настоящему изобретению также могут существовать
5 геометрические изомеры. В настоящем изобретении рассматриваются различные геометрические изомеры и их смеси, возникающие как результат расположения заместителей вокруг углерод-углеродной двойной связи или расположения заместителей вокруг карбоциклического кольца.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в виде
10 рацематов, которым присваивают дескриптор «*rac.*». В настоящем описании термин рацемат означает эквимольную смесь пары энантиомеров. Рацемат обычно образуется, когда синтез приводит к образованию стереоцентра. В настоящем документе термин «рацемическая смесь» означает рацемат. Соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в виде диастереомерных мезоформ, которым присваивают
15 дескриптор «*rel.*». Термин «диастереомерная мезоформа», используемый в настоящем документе, означает ахиральные формы с псевдостереогенным C-атомом, которому присвоен дескриптор «*r*» или «*s*», соответственно.

Соли

20 Соединения согласно настоящему изобретению можно применять в форме фармацевтически приемлемых солей, полученных из неорганических или органических кислот. Термин «фармацевтически приемлемая соль» означает те соли, которые в рамках обоснованного медицинского заключения подходят для применения в контакте с
25 тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и имеют разумное соотношение пользы и рисков. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Соли могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений согласно настоящему изобретению или отдельно путем взаимодействия функциональной группы свободного основания с подходящей кислотой.

30

Типичные соли присоединения кислоты включают, но не ограничиваются ими, трифторуксусную кислоту (ТФК), ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гидрохлорид,

гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, метансульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, фосфат, глутамат, барикарбонат, п-толуолсульфонат и ундеканоат. Кроме
 5 того, основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с такими агентами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты; длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды; арилалкилгалогениды, такие как
 10 бензил- и фенилбромиды, и другие. Таким образом получают водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты. Примеры кислот, которые могут быть использованы для образования фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты, включают такие неорганические кислоты, как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и такие
 15 органические кислоты, как щавелевая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота и лимонная кислота.

Соли присоединения оснований могут быть получены *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений согласно настоящему изобретению путем
 20 взаимодействия карбоксисодержащего фрагмента с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, или с аммиаком, или органическим первичным, вторичным или третичным амином. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований включают, но не ограничиваются перечисленными, катионы на основе щелочных металлов или
 25 щелочноземельных металлов, таких как соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т. п., и нетоксичные катионы четвертичного аммония и амина, включая аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин и т. п. Другие типичные органические амины, пригодные для образования солей присоединения оснований,
 30 включают этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперидин, пиперазин и тому подобное.

Сольваты/гидраты

Следует понимать, что сольваты и гидраты соединения формулы (I) также входят в объем настоящей заявки. Способы сольватации, как правило, известны в данной области техники. Дополнительный вариант реализации настоящего изобретения может также включать соединения, идентичные соединениям формулы (I), за исключением того, что

5 один или более атомов заменены атомом, имеющим атомное массовое число или массу, отличную от атомного массового числа или массы, обычно встречающейся в природе, например, соединения, обогащенные ^2H (D), ^3H , ^{13}C , ^{127}I и т.д. Эти изотопные аналоги и их фармацевтические соли и составы считаются полезными агентами в терапии и/или

10 диагностике, например, но не ограничиваясь перечисленными, в тех случаях, где точная настройка времени полужизни *in vivo* может привести к оптимизированному режиму дозирования.

Фармацевтические композиции

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической

15 композиции, содержащей соединение формулы (I) согласно изобретению и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель.

Согласно одному из вариантов реализации фармацевтическая композиция дополнительно содержит другой фармацевтический активный агент.

20 В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель, где указанное соединение формулы (I)

25 присутствует в терапевтически эффективном количестве.

Составы и способы введения:

Соединения согласно настоящему изобретению можно, согласно настоящему изобретению, вводить в разовых или разделенных дозах путем перорального,

30 парентерального, ингаляционного, ректального или местного введения, включая кожный, офтальмологический, мукозальный, сублингвальный, буккальный и интраназальный пути введения; кроме того, соединения согласно настоящему изобретению можно составить в композицию для применения для лечения популяций лейкоцитов *ex vivo* и *in vitro*.

Когда соединения согласно настоящему изобретению должны быть введены, например, перорально, их можно вводить в виде лекарственных средств в форме фармацевтических композиций, содержащих соединения в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем, вспомогательным веществом или материалом-носителем. Таким образом, в настоящем изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединения согласно изобретению, описанные выше, и один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителей. Фармацевтические композиции могут быть получены обычным способом, и готовые лекарственные формы могут представлять собой твердые лекарственные формы, например, таблетки, драже, капсулы и тому подобное, или жидкие лекарственные формы, например, растворы, суспензии, эмульсии и тому подобное. Фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных растворов или дисперсии для инъекций для немедленного приема. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ известно в данной области техники. Согласно одному из вариантов реализации в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) согласно изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель, причем композиция представляет собой таблетку или капсулу, предпочтительно таблетку.

Режим дозирования

Типовая схема лечения включает введение один раз в сутки, два раза в сутки, три раза в сутки, через день, два раза в неделю, один раз в неделю. Композицию согласно настоящему изобретению обычно вводят многократно. Интервалы между однократными дозами могут составлять, например, менее одного дня, ежедневно, через день, два раза в неделю или еженедельно. Композиция согласно настоящему изобретению может быть предоставлена в виде постоянного непрерывного лечения. В иллюстративной схеме лечения соединение формулы (I) согласно изобретению можно вводить от 0,1 до 100 мг в сутки.

Терапевтическое применение

Соединения согласно изобретению, как описано выше, имеют профилактическое и терапевтическое применение при заболеваниях человека и в ветеринарии.

Таким образом, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предложено применение соединений, описанных в настоящем документе, и применение фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в профилактических и/или терапевтических целях. В одном варианте реализации настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению, описанные в настоящем документе, или фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, можно применять в качестве лекарственного средства, предпочтительно для применения в медицине человека и/или ветеринарной медицине. Соответственно, в настоящем изобретении предложены соединения согласно изобретению, как описано в настоящем документе, или фармацевтическая композиция, как описано в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения также предложены соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в способе предотвращения или лечения рака. Также предложен способ лечения и/или предотвращения рака, при этом указанный способ включает введение соединений согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту. Предложено также применение соединений согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения и/или предотвращения рака у субъекта. Также предложено применение соединений согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для лечения и/или предотвращения рака у субъекта.

Рак, подлежащий профилактике или лечению, предпочтительно представляет собой зависимый от Notch рак, более предпочтительно, зависимый от Notch рак, выбранный из группы, состоящей из аденокистозной карциномы (АСС), Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза (Т-ОЛЛ), хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), лимфомы из клеток мантийной зоны (МСЛ), рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, меланомы, опухолей головного мозга, ангиогенеза опухоли, рака печени и рака толстой и прямой кишки. Предпочтительно соединения согласно настоящему

изобретению также можно применять в лечении рака, когда зависимый от Notch рак является резистентным к лечению ингибиторами γ -секретазы. Зависимые от передачи сигнала Notch опухоли человека, резистентные к лечению ингибиторами γ -секретазы, могут быть определены по уровням NICD, генов-мишеней Notch, а также по мутационному статусу рецептора Notch и других компонентов пути Notch.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, связанного с повышенной активностью пути передачи сигнала Notch, при этом указанный способ включает введение соединений согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению нуждающемуся в этом субъекту.

Суточная доза соединений согласно настоящему изобретению обязательно будет варьироваться в зависимости от субъекта, которого лечат, конкретного пути введения и тяжести и вида заболевания, которое подвергается лечению. Соответственно, оптимальная доза может быть определена практикующим врачом, лечащим какого-либо конкретного пациента. Кроме того, следует отметить, что лечащий персонал или лечащий врач будет знать, как и когда следует начинать, прерывать, корректировать или прекращать лечение в соответствии с ответом индивидуального пациента. Для любого соединения, применяемого в способах согласно настоящему изобретению, терапевтически эффективная доза может быть изначально установлена по анализам в культурах клеток, моделях у животных или в результате введения микродоз субъектам-людям.

В настоящем описании термин «лечение» относится как к терапевтическому лечению, так и профилактическим или превентивным мерам. Нуждающиеся в лечении субъекты включают тех, у кого уже есть нарушение, такое как рак, а также тех, у кого нарушение, такое как рак, должно быть предотвращено. Таким образом, у млекопитающего, предпочтительно человека, которого лечат согласно настоящему изобретению, может быть диагностировано нарушение, такое как рак, или он может быть предрасположен или подвержен нарушению, такому как рак.

В настоящем описании термин «профилактика» включает профилактическое лечение. В профилактических применениях фармацевтическую комбинацию согласно настоящему изобретению вводят субъекту с подозрением на рак или с риском его развития. В

терапевтических применениях фармацевтическую комбинацию вводят субъекту, такому как пациент, уже страдающий от рака, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичной остановки симптомов заболевания. Количество, эффективное для такого применения, будет зависеть от тяжести и течения заболевания, 5 предшествующей терапии, состояния здоровья субъекта и ответа на лекарственные препараты, а также от мнения лечащего врача.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству лекарственного средства, эффективному для лечения заболевания или нарушения у 10 млекопитающего. В случае рака, терапевтически эффективное количество лекарственного средства может уменьшать количество клеток опухоли или раковых клеток, уменьшать размер опухоли; ингибировать (т.е. в некоторой степени замедлять и предпочтительно останавливать) проникновение раковых клеток в периферические органы; ингибировать (т.е. в некоторой степени замедлять и предпочтительно 15 останавливать) метастазирование опухоли; в некоторой степени ингибировать рост опухоли; и/или в некоторой степени облегчать один или более симптомов, связанных с раком. В той степени, в которой соединения согласно настоящему изобретению могут предотвращать рост и/или уничтожать существующие раковые клетки, они могут быть цитостатическими и/или цитотоксическими. В настоящем описании термин 20 «терапевтически эффективное количество» означает количество, достаточное для предотвращения или предпочтительно уменьшения по меньшей мере на примерно 30 процентов, предпочтительно по меньшей мере на 50 процентов, предпочтительно по меньшей мере на 70 процентов, предпочтительно по меньшей мере на 80 процентов, предпочтительно по меньшей мере на 90% клинически значимого изменения роста или 25 прогрессирования, или митотической активности целевой клеточной массы, группы раковых клеток или другого признака патологии.

В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению можно применять против клеточно-пролиферативных заболеваний в комбинации (например, 30 либо одновременно, либо почти одновременно, либо один за другим) с традиционными видами лечения, такими как стандартная лучевая терапия и/или стандартная химиотерапия. Стандартная лучевая терапия и химиотерапия также могут представлять собой одновременную химиолучевую терапию. Стандартную лучевую терапию и/или химиотерапию можно проводить перед, одновременно или после введения

терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтических композиций, содержащих данное соединение.

5 Термин «одновременная химиолучевая терапия» употребляется, когда эти два вида лечения (химиотерапию и лучевую терапию) проводят либо одновременно, либо почти одновременно, например, один за другим, либо в один и тот же день и т.д.

10 Термин «стандартная лучевая терапия» относится к использованию ионизирующего излучения как части лечения рака для контроля злокачественных клеток. Предпочтительно, ионизирующее излучение представляет собой γ -облучение. Также распространено комбинирование лучевой терапии с оперативным вмешательством, химиотерапией, гормональной терапией или их комбинациями. Наиболее распространённые виды рака обычно можно лечить лучевой терапией. Точный план

15 от вида опухоли, расположения и стадии, а также общего состояния здоровья нуждающегося в этом субъекта.

Термин «стандартная химиотерапия» в целом относится к лечению рака с применением конкретных химиотерапевтических/химических агентов. Термин

20 «химиотерапевтический агент» относится к фармацевтическому агенту, обычно применяемому для лечения рака. Химиотерапевтические агенты для лечения рака включают, например, алтретамин, блеомицин, бусульфан, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, крисантаспазу (Crisantaspase), циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин,

25 этопозид, флударабин, фторурацил, гемцитабин, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, митомицин, митоксантрон, оксалиплатин, пентостатин, прокарбазин, стрептозоцин, тако (Taso), темозоламид, тиогуанин, тиотепу, топотекан, треосульфат, винбластин, винкристин, виндезин или винорелбин.

30

Когда химиотерапевтический агент применяют в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению, тогда их можно применять в форме лекарственного средства, содержащего комбинацию этих двух агентов, для одновременного введения или их можно применять в форме отдельных лекарственных форм, каждая из которых содержит

один из агентов, и в последнем случае индивидуальные лекарственные формы можно применять, например, последовательно, т.е. сначала одну лекарственную форму, содержащую соединение согласно настоящему изобретению, а за ней другую лекарственную форму, содержащую химиотерапевтический агент (или наоборот).

- 5 Данный вариант двух отдельных лекарственных форм может быть разработан и предложен в форме набора.

Кроме того, необязательно соединения согласно настоящему изобретению можно применять против клеточно-пролиферативных заболеваний, таких как раковые опухоли, в комбинации с традиционным удалением основной массы опухоли, например, путем сегментарной резекции (биопсия или обширная резекция).

Термин «удаление основной массы опухоли» относится к любому удалению, абляции или резекции основной массы опухоли у субъекта. Удаление может быть химическим, радиационным или хирургическим. Предпочтительно, указанное удаление является хирургическим, таким как абляция или резекция. Резекция может представлять собой «сегментарную резекцию» (или сегментэктомия), хирургическую процедуру для удаления части органа или железы у субъекта. Ее также можно использовать для удаления опухоли и здоровой ткани вокруг нее. Для удаления основной массы опухоли также можно использовать циторедуктивный агент. Термин «циторедуктивный агент» включает любую молекулу (например химическую, биологическую), любой внешний/экзогенный агент (например, γ -облучение) или традиционное оперативное вмешательство, которые позволили бы уничтожить раковые клетки в основной массе опухоли (например, клетки FL1⁰ и FL1⁺, упомянутые выше).

25 Что касается соответствующих носителей, можно привести ссылку на стандартную литературу, описывающую данные носители, например, на 25.2 главу 5 тома “Comprehensive Medicinal Chemistry”, Pergamon Press 1990 и на “Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete”, H.P. Fiedler, Editio Cantor, 2002. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает носитель или вспомогательное вещество, которое подходит для получения фармацевтической композиции, которая является в целом безопасной и обладает приемлемой токсичностью. Приемлемые носители включают носители, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также фармацевтического применения человеком. В настоящем описании и формуле

изобретения термин «фармацевтически приемлемый носитель» включает как один, так и более одного такого носителя.

- Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению необязательно также содержит один или более дополнительных активных агентов, выбранных из
- 5 неограничивающей группы, включающей химиотерапевтические агенты для лечения рака. Такие химиотерапевтические агенты могут быть выбраны из группы, включающей, например, алтретамин, блеомицин, бусульфан, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, крисантаспазу (Crisantaspase), циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, этопозид,
- 10 флударабин, фторурацил, гемцитабин, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, митомицин, митоксантрон, оксалиплатин, пентостатин, прокарбазин, стрептозоцин, тако (Taso), темозоломид, тиогуанин, тиотепу, топотекан, треоосульфан, винбластин, винкристин, виндезин и винорелбин.
- 15 Соединения согласно настоящему изобретению, которые можно применять для лечения и/или предотвращения рака, могут быть включены в различные составы и лекарственные средства для терапевтического введения. В частности, одно или более соединений, предложенных согласно настоящему изобретению, могут быть включены в состав фармацевтических композиций путем комбинирования с соответствующими
- 20 фармацевтически приемлемыми носителями, и могут быть включены в состав препаратов в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, драже, гели, суспензии, мази, растворы, суппозитории, препараты для инъекций, препараты для ингаляции и аэрозоли. Таким образом, введение соединений можно осуществлять различными способами, включая
- 25 пероральное, трансбуккальное, ректальное, парентеральное, интраперитонеальное, внутрикожное, трансдермальное, внутрочерепное и внутритрахеальное введение. Более того, соединение можно вводить местно, а не системно, в депо-составе или составе с замедленным высвобождением. Соединения могут быть включены в состав совместно с обычными вспомогательными веществами, разбавителями или носителями, и
- 30 спрессованы в таблетки, или представлены в виде эликсиров или растворов для удобного перорального введения, или введены внутримышечным или внутривенным путем. Соединения могут быть введены трансдермально и могут быть представлены в виде лекарственных форм с замедленным высвобождением и т.п. Соединения могут быть введены отдельно, в комбинации друг с другом или их можно применять в комбинации

с другими известными соединениями. Подходящие составы для применения согласно настоящему изобретению можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company (1985) Philadelphia, PA, 17th ed.), содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Более того, для краткого обзора способов доставки лекарственных средств см. Langer, Science (1990) 249:1527-1533, содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

Количество соединения, предложенного согласно настоящему изобретению, которое может быть комбинировано с веществом-носителем для получения единой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от вылечиваемого заболевания, нуждающегося в этом субъекта и конкретного способа введения. Однако в качестве общего руководства подходящие однократные дозы соединений согласно настоящему изобретению могут предпочтительно содержать, например, от 0,1 мг до примерно 1000 мг, от 1 мг до примерно 500 мг и от 1 мг до примерно 300 мг активного соединения. В другом примере однократная доза составляет от 1 мг до примерно 100 мг. Такие однократные дозы можно вводить более одного раза в сутки, например, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в сутки, но предпочтительно 1 или 2 раза в сутки так, чтобы общая доза для взрослого человека массой 70 кг находилась в диапазоне от 0,001 до примерно 15 мг на кг массы субъекта за одно введение. Предпочтительная доза составляет от 0,01 до примерно 1,5 мг на кг массы субъекта за одно введение, и такое лечение может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев, а в некоторых случаях, лет. Однако очевидно, что конкретный уровень доз для каждого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания вылечиваемого индивидуума; время и путь введения; скорость выведения; другие лекарственные средства, которые были введены ранее; и тяжесть конкретного заболевания, подвергаемого лечению, как понятно специалисту в данной области техники. Типичная доза может представлять собой одну таблетку от 1 мг до примерно 100 мг или от 1 мг до примерно 300 мг, принимаемую один раз в сутки или несколько раз в сутки, или одну капсулу или таблетку с замедленным высвобождением, принимаемую один раз в сутки и содержащую пропорционально более высокое количество активного ингредиента. Эффект замедленного высвобождения может достигаться за счет веществ капсул, которые растворяются при различных значениях pH, за счет капсул, которые медленно высвобождают под действием осмотического давления

или любыми другими известными способами контролируемого высвобождения. В некоторых случаях может быть необходимым применение доз вне данных диапазонов, что очевидно для специалиста в данной области техники.

- 5 Другим объектом настоящего изобретения является набор, содержащий контейнер и листок-вкладыш в упаковку, причем контейнер содержит по меньшей мере одну дозу лекарственного средства, содержащую соединение формулы (I) и необязательно один или более фармацевтически приемлемых разбавителей, вспомогательных веществ или носителя, а листок-вкладыш в упаковку содержит инструкции для лечения субъекта от
- 10 рака с использованием лекарственного средства. Набор может дополнительно содержать одну или более доз химиотерапевтического агента. При желании набор также может содержать реагенты и/или инструкции по применению.

- Как правило, набор содержит контейнер и этикетку или листок-вкладыш, содержащий
- 15 информацию о лекарственном средстве, на указанном контейнере или в комплекте с ним. Подходящие контейнеры включают, например, флаконы, ампулы, шприцы и т.д. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер содержит фармацевтическую композицию, эффективную для
- 20 лечения состояния, и может иметь стерильное входное отверстие (например, контейнер может представлять собой пакет для раствора для внутривенного введения или флакон, имеющий пробку, прокалываемую иглой для подкожной инъекции). На этикетке или листке-вкладыше, содержащем информацию о лекарственном средстве, указано, что композицию применяют для лечения выбранного состояния, такого как рак.

- 25 В другом объекте настоящего изобретения предлагается применение соединений согласно настоящему изобретению для ингибирования пути передачи сигнала Notch в клетках *in vitro* или *in vivo*. Как правило, указанные клетки представляют собой раковые клетки.

- В дополнительном объекте настоящего изобретения предлагается способ лечения
- 30 субъекта от рака, зависящего от Notch, включающий

- i) определение в раковых клетках, полученных из биологического образца от указанного субъекта, является ли рак зависимым от пути передачи сигнала Notch,
- ii) и лечение указанного субъекта исходя из того, что рак представляет собой зависимый

от Notch рак, путем введения терапевтически эффективного количества соединений согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

5 Зависимость от пути передачи сигнала Notch в раковых клетках обычно определяют любым способом, известным в данной области техники. В качестве примера, данный способ может заключаться в анализах активности комплекса γ -секретазы *in vitro*, описанных в настоящем документе.

10 Данный способ лечения может дополнительно включать применение по меньшей мере одного традиционного лечения рака. Традиционное лечение рака применяют перед, одновременно или после введения терапевтически эффективного количества соединений согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению.

Традиционное лечение рака обычно заключается в лучевой терапии и/или химиотерапии.

15 В другом объекте настоящее изобретение относится к применению соединений согласно настоящему изобретению в способе провоцирования апоптоза клетки *in vitro* или *in vivo* путем индуцирования остановки клеточного цикла G0/G1.

20 В дополнительном объекте настоящего изобретения предлагается применение соединений согласно настоящему изобретению для диагностики, прогнозирования и/или мониторинга рака, зависящего от Notch, у субъекта.

25 Для специалиста в данной области техники очевидно, что изобретение, описанное в настоящем документе, допускает вариации и модификации, отличные от тех, которые точно описаны. Следует понимать, что настоящее изобретение включает все такие вариации и модификации в пределах его сущности или существенных характеристик. Настоящее изобретение также включает все этапы, признаки, композиции и соединения, на которые приведена ссылка или которые указаны в настоящем описании, по отдельности или вместе, и все комбинации любых двух или более указанных этапов или 30 признаков. Соответственно, настоящее изобретение следует рассматривать во всех проиллюстрированных аспектах и не как ограничивающее, при этом объем настоящего

изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, и все изменения, которые подпадают под значение и диапазон эквивалентности, включены в него.

5 В настоящем описании приведены различные источники, полное содержание каждого из которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

Приведенное выше описание будет более понятным со ссылкой на следующие примеры. Однако такие примеры приведены в качестве примеров способов практического применения настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ

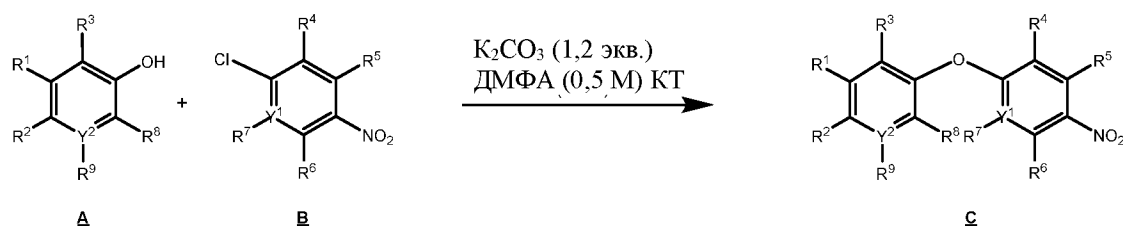
5 Аббревиатуры

	AcOH	уксусная кислота
	солевой раствор	насыщенный водный раствор NaCl
	CV	объем колонки
	ДХМ	дихлорметан
10	DME	1,2-диметоксиэтан
	ДМФА	диметилформамид
	ДМСО- <i>d</i> 6	дейтерированный диметилсульфоксид
	экв.	эквивалент(ы)
	EtOAc	этилацетат
15	Et ₂ O	диэтиловый эфир
	EtOH	этанол
	пр.	пример
	Fe	железо
	ч	час(ы)
20	M	молярная концентрация
	MeOH	метанол
	MgSO ₄	сульфат магния
	мин	минуты
	мл	миллилитр(ы)
25	Mw	молекулярная масса
	NaHCO ₃	натрия бикарбонат
	Na ₂ SO ₄	натрия сульфат
	Pd/C	палладий на угле
	pTSA	п-толуолсульфоновая кислота
30	КТ	комнатная температура
	tBuOH	<i>трет</i> -бутанол
	tBuOK	<i>трет</i> -бутилат калия
	TEA	триэтиламин
	ТГФ	тетрагидрофуран

ТСХ тонкослойная хроматография (R_f : коэффициент удерживания)

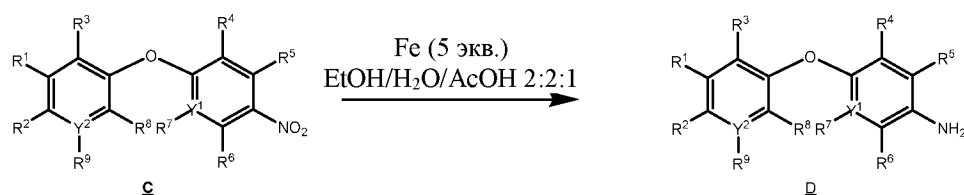
Для синтеза указанных соединений использовали следующую общую процедуру:

5 Общая процедура А: Ароматическое нуклеофильное замещение замещенным фенолом (см. Схему 1)



- 10 К целевому ариловому спирту **A** (1,1 экв) и соответствующему 4-галоген-нитроарилу **B** (1,0 экв) в ДМФА (0,5 М) добавляли K_2CO_3 (1,2 экв). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения взаимодействия (под контролем ТСХ с EtOAc/гексанами или EtOAc/циклогексаном в качестве элюента и с окрашиванием $KMnO_4$), обычно наблюдаемого через 14 ч, реакционную смесь
- 15 выливали в смесь Et_2O и насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Слои разделяли и водную фазу дважды экстрагировали Et_2O . Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4 или $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали при помощи комбинированной колоночной флэш-хроматографии, используя
- 20 EtOAc/гексаны или EtOAc/циклогексан в качестве элюента, с получением соответствующего нитросоединения **C**.

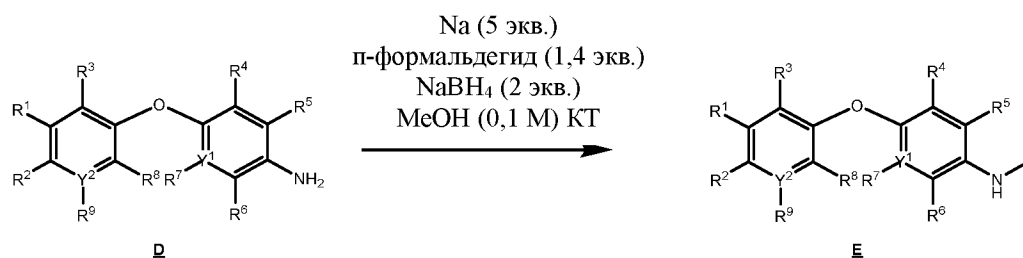
Общая процедура В: Нитроароматическое восстановление (см. Схему 1)



К нитросоединению **C** (1,0 экв.) добавляли порошок Fe (5,0 экв.) и EtOH/H₂O/AcOH 2:2:1 (0,1 M). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком до завершения (под контролем ТСХ, с EtOAc/гексанами или EtOAc/циклогексаном в качестве элюента и с окрашиванием KMnO₄). Полученную коричневую суспензию фильтровали через
 5 фильтровальную бумагу, промывали EtOAc и выпаривали органические растворители. Добавляли EtOAc с последующим осторожным добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. Слои разделяли и водный слой экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄ или Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали при помощи
 10 комбинированной колоночной флэш-хроматографии, используя EtOAc/гексаны или EtOAc/циклогексан в качестве элюента, с получением соответствующего соединения **D**, указанного в названии.

Общая методика C: Аминоарильное метилирование (см. Схему 2)

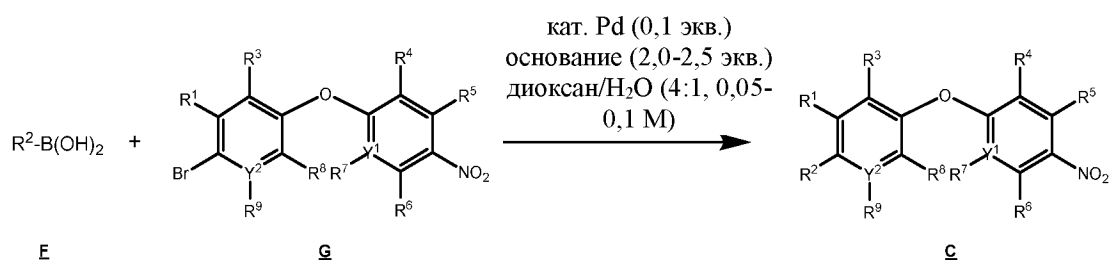
15



К свежеприготовленному раствору метоксида натрия (Na 5,0 эквив, MeOH 0,1 M) в инертной атмосфере добавляли аминоарильное производное **D** (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при КТ (1 ч). Затем добавляли параформальдегид (1,4 экв.) с последующим добавлением через 16 ч NaBH₄ (2,0 экв.). Смесь перемешивали до завершения взаимодействия (под контролем ТСХ). MeOH выпаривали и добавляли EtOAc с последующим добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ или
 20 Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием EtOAc/гексанов или EtOAc/циклогексана в качестве элюента с получением целевого соединения **E**.

25

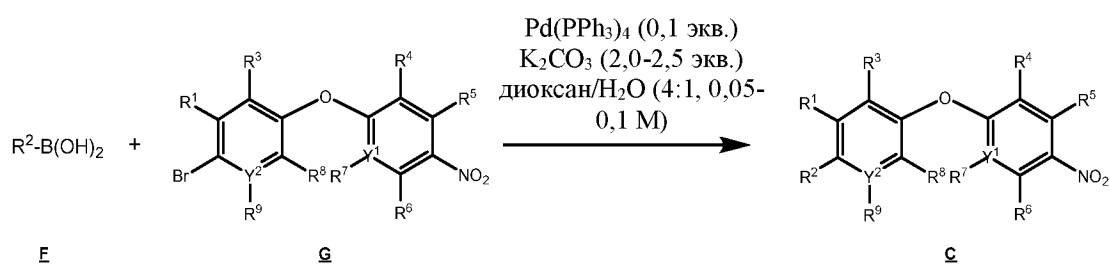
Общая методика D: Сочетание Сузуки



К суспензии целевой бороновой кислоты **F** (1,2 экв.), целевого бромарила **G** (1,0 экв.) и необходимого основания (2,0-2,5 экв.) в диоксане/H₂O 4:1 (0,05-0,1 М) добавляли палладиевый катализатор (10 мол %). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником. Через 16 ч добавляли EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄ или Na₂SO₄, фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, используя EtOAc/гексаны или EtOAc/циклогексан в качестве элюента, с получением целевого соединения **C**.

Примечание: Эту методику также применяли для сочетания Сузуки между **F** в качестве производного бромоарила и **G** в качестве арилбороновой кислоты/сложного эфира.

Общая методика Е: Сочетание Сузуки

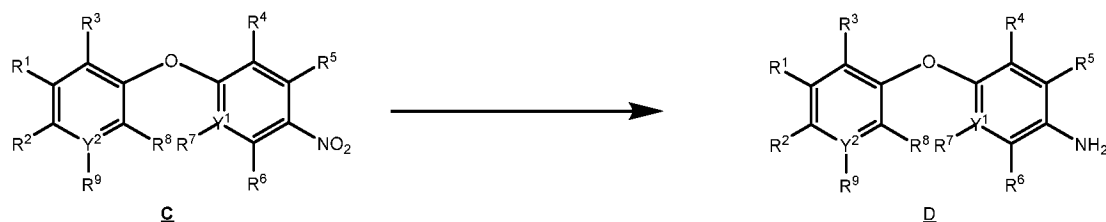


К суспензии целевой бороновой кислоты **F** (1,2 экв.) добавляли целевой бромарил **G** (1,0 экв.) и K_2CO_3 (2,0-2,5 экв.) в диоксане: H_2O 4:1 (0,05-0,1 М), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (10% моль). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником. Через 16 ч добавляли EtOAc и H_2O . Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ или Na_2SO_4 , фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии, используя EtOAc/гексаны или EtOAc/циклогексан в качестве элюента, с получением целевого соединения C.

Общая методика F: Нитроароматическое восстановление (см. Схему 1)

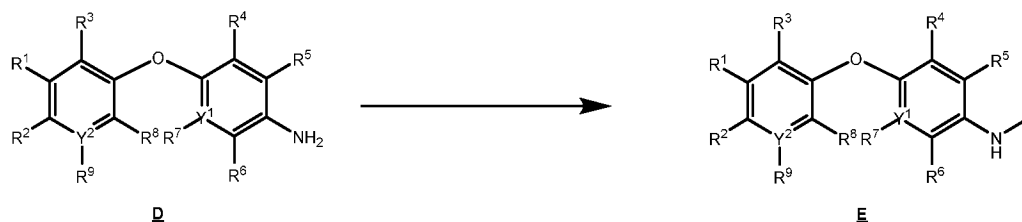
5



К раствору нитросоединения C (1,0 эквив) при КТ в смеси 3:1 ацетона/Н₂О добавляли NH₄Cl (5 экв.). К этому раствору при перемешивании порциями добавляли Zn (5,0 экв.).

- 10 Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч (под контролем ТСХ, с EtOAc/гексанами или EtOAc/циклогексаном в качестве элюента и с окрашиванием KMnO₄) и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в EtOAc и фильтровали через слой целита, который промывали EtOAc. Фильтрат промывали NaHCO₃ (2х), сушили над MgSO₄ или Na₂SO₄, отфильтровывали и
- 15 растворитель упаривали с получением соответствующего указанного в заголовке соединения D.

Общая методика G: Аминоарильное метилирование (см. Схему 2)



20

К раствору аминоарильного производного D (1,0 экв.) в ДХЭ (0,25 М), при КТ добавляли параформальдегид (1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли NaBH(OAc)₃ (1,5 экв.), а затем добавляли AcOH (1 экв.). Реакционную смесь

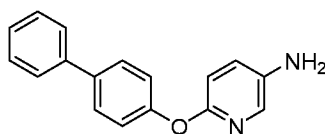
25 перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением 1 М NaOH и разбавляли H₂O и CH₂Cl₂. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (2х). Объединенные органические слои промывали солевым

раствором, сушили над MgSO_4 или Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием EtOAc /гексанов или EtOAc /циклогексана в качестве элюента с получением целевого соединения **Е**.

5

Пример 1: 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)пиридин-3-амин

10



Следуя общей методике В, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)пиридин-3-амин получали с выходом 97% (1,66 ммоль, 434 мг) из 2-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-5-нитропиридина (1,71 ммоль, 500 мг).

15

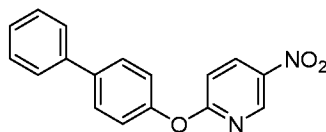
$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$; $M_w = 262,31$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (dd, $J = 3,0, 0,6$ Гц, 1 Н), 7,61-7,52 (m, 4 Н), 7,47-7,39 (m, 2 Н), 7,36-7,29 (m, 1 Н), 7,17-7,06 (m, 3 Н), 6,82 (dd, $J = 8,6, 0,6$ Гц, 1 Н); ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 156,60, 155,34, 140,87, 138,96, 136,84, 134,28, 128,85, 128,45, 127,11, 127,09, 127,01, 120,20, 112,77, 77,48, 77,16, 76,84.

20

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-5-нитропиридин

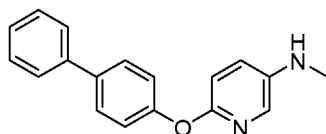
25



Следуя общей методике А, 2-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-5-нитропиридин получали с выходом 99% без очистки (4,65 ммоль, 1,36 г) из [1,1'-бифенил]-4-ола (4,70 ммоль, 800 мг) и 2-хлор-5-нитропиридина (4,70 ммоль, 745 мг).

30

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$; $M_w = 292,29$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,08 (d, $J = 2,8$ Гц, 1 Н), 8,50 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1 Н), 7,67 (d, $J = 8,8$ Гц, 2 Н), 7,60 (dd, $J = 8,3, 1,2$ Гц, 2 Н), 7,46 (dd, $J = 8,2, 6,8$ Гц, 2 Н), 7,40-7,33 (m, 1 Н), 7,26-7,20 (m, 2 Н), 7,08 (dd, $J = 9,1, 0,5$ Гц, 1 Н).

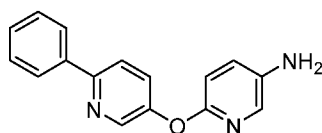
Пример 2: 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-*N*-метилпиридин-3-амин

5

Следуя общей методике С, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-*N*-метилпиридин-3-амин получали с выходом 86% (3,98 ммоль, 1,10 г) из 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)пиридин-3-амина (4,61 ммоль, 1,21 г).

$C_{18}H_{16}N_2O$; $M_w = 276,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,05 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 2,86 (s, 3H).

10

Пример 3: 6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин

15

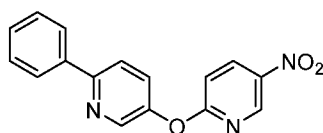
Следуя общей методике В, 6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин получали с выходом 93% (2,43 ммоль, 0,64 г) из 5-нитро-2-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридина (2,63 ммоль, 0,77 г).

20

$C_{16}H_{13}N_3O$; $M_w = 263,30$ г/моль; твердое вещество; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 7,71 (dd, $J = 7,9, 5,9$ Гц, 2H), 7,51 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,39 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 3,63 (s, 2H).

25

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 5-нитро-2-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин

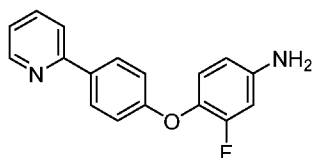
30

Следуя общей методике А, 5-нитро-2-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин получали с выходом 93% (2,63 ммоль, 0,77 г) из 6-фенилпиридин-3-ола (2,92 ммоль, 0,51 г) и 2-хлор-5-нитропиридина (2,84 ммоль, 0,45 г).

5 $C_{16}H_{11}N_3O_3$; $M_w = 293,28$ г/моль; твердое вещество; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 H), 8,59 (d, $J = 2,6$ Гц, 1 H), 8,54 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1 H), 8,04-7,97 (m, 2 H), 7,83 (d, $J = 8,6$ Гц, 1 H), 7,62 (dd, $J = 8,6, 2,8$ Гц, 1 H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 4,9, 3,6$ Гц, 1 H), 7,16 (d, $J = 9,0$ Гц, 1 H).

Пример 4: 3-фтор-4-(4-(пиридин-2-ил)фенокси)анилин

10



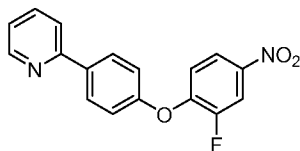
15 Следуя общей методике В, 3-фтор-4-(4-(пиридин-2-ил)фенокси)анилин получали с выходом 42% (1,8 ммоль, 0,51 г) из 2-(4-(2-фтор-4-нитрофенокси)фенил)пиридина (4,38 ммоль, 1,36 г).

$C_{17}H_{13}FN_2O$; $M_w = 280,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,63 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,90 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,46 (dd, $J = 12,0, 2,7$ Гц, 1H), 6,39 (ddd, $J = 8,6, 2,7, 1,3$ Гц, 20 1H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2-(4-(2-фтор-4-нитрофенокси)фенил)пиридин

25



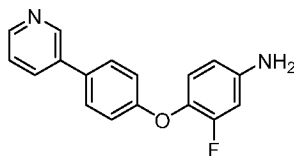
30 Следуя общей методике А, 2-(4-(2-фтор-4-нитрофенокси)фенил)пиридин получали с выходом 30 % (4,38 ммоль, 1,36 г) из 4-(пиридин-2-ил)фенола (14,6 ммоль, 2,50 г) и 1,2-дифтор-4-нитробензола (14,3 ммоль, 2,28 г).

$C_{17}H_{11}FN_2O_3$; $M_w = 310,28$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (ddd, $J = 4,9, 1,8, 0,9$ Гц, 1H), 8,12 (dd, $J = 10,2, 2,6$ Гц, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 8,01 (ddd, $J = 9,0, 2,6, 1,5$ Гц,

1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 9,1$, 7,9 Гц, 1H).

Пример 5: 3-фтор-4-(4-(пиридин-3-ил)фенокси)анилин

5



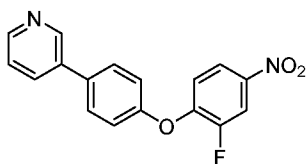
Следуя общей методике В, 3-фтор-4-(4-(пиридин-3-ил)фенокси)анилин получали с
10 выходом 63% (11,1 ммоль, 3,1 г) из 3-(4-(2-фтор-4-нитрофенокси)фенил)пиридина (17,7 ммоль, 5,48 г).

$C_{17}H_{13}FN_2O$; $M_w = 280,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H),
8,57 (dd, $J = 5,0$, 1,5 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,06-7,00 (m,
2H), 6,97 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,54 (dd, $J = 12,0$, 2,7 Гц, 1H), 6,46 (ddd, $J = 8,6$, 2,7, 1,2 Гц,
15 1H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 3-(4-(2-фтор-4-нитрофенокси)фенил)пиридин

20

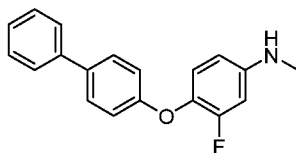


Следуя общей методике А, 3-(4-(2-фтор-4-нитрофенокси)фенил)пиридин получали с
25 выходом 79% (17,7 ммоль, 5,48 г) из 4-(пиридин-3-ил)фенола (22,4 ммоль, 3,84 г) и 1,2-дифтор-4-нитробензола (22,0 ммоль, 3,50 г).

$C_{17}H_{11}FN_2O_3$; $M_w = 310,28$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 8,64 (d, $J =$
5,0 Гц, 1H), 8,13 (dd, $J = 10,2$, 2,7 Гц, 1H), 8,09-7,98 (m, 2H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,55-7,48
(m, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 7,11 (dd, $J = 9,0$, 7,8 Гц, 1H).

30

Пример 6: 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-3-фтор-N-метиланилин



- 5 Следуя общей методике С, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-3-фтор-*N*-метиланилин получали с 77% выходом (3,2 ммоль, 0,93 г) из 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-3-фторанилина (4,1 ммоль, 1,15 г).

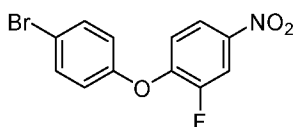
$C_{19}H_{16}FNO$; $M_w = 293,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57-7,52 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,31 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,46

- 10 (dd, $J = 12,7, 2,7$ Гц, 1H), 6,39 (dd, $J = 8,7, 1,7$ Гц, 1H), 4,04 (s, 1H), 2,85 (s, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 1-(4-бромфенокси)-2-фтор-4-нитробензол

15

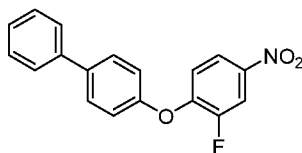


Следуя общей методике А, 1-(4-бромфенокси)-2-фтор-4-нитробензол получали с выходом 96% (12,0 ммоль, 3,73 г) из 4-бромфенола (12,8 ммоль, 2,21 г) и 1,2-дифтор-4-нитробензола (12,5 ммоль, 1,99 г).

20

$C_{12}H_7BrFNO_3$; $M_w = 312,09$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,10 (dd, $J = 10,2, 2,7$ Гц, 1H), 8,01 (ddd, $J = 9,1, 2,7, 1,6$ Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 2H).

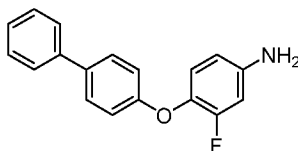
25 Стадия 2: 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1,1'-бифенил



- 30 Следуя общей методике Е, смесь фенилбороновой кислоты (12,1 ммоль, 1,48 г), 1-(4-бромфенокси)-2-фтор-4-нитробензола (9,9 ммоль, 3,10 г), K_2CO_3 (21,5 ммоль, 2,97 г) и $Pd(PPh_3)_4$ (10% моль) в диоксане/ H_2O 4:1 (0,05-0,1 М) превращали в 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1,1'-бифенил с выходом 56% (5,6 ммоль, 1,72 г).

$C_{18}H_{12}FNO_3$; $M_w = 309,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11 (dd, $J = 10,2, 2,6$ Гц, 1H), 8,01 (ddd, $J = 9,1, 2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,37 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 9,0, 8,0$ Гц, 1H).

5 Стадия 3: 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-3-фторанилин



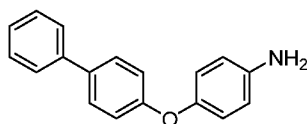
10

Следуя общей методике В, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-3-фторанилин получали с выходом 85% (4,7 ммоль, 1,31 г) из 4-(2-фтор-4-нитрофенокси)-1,1'-бифенила (5,5 ммоль, 1,70 г).

$C_{18}H_{14}FNO$; $M_w = 279,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,58-7,52 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,31 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,01-6,93 (m, 3H), 6,53 (dd, $J = 12,0, 2,7$ Гц, 1H), 6,48-6,42 (m, 1H), 3,70 (br s, 2H).

15

Пример 7: 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)анилин



20

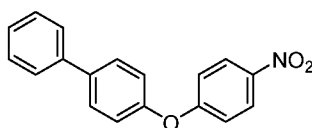
Следуя общей методике В, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)анилин получали с выходом 33% (2,4 ммоль, 0,62 г) из 4-(4-нитрофенокси)-1,1'-бифенила (7,1 ммоль, 2,08 г).

$C_{18}H_{15}NO$; $M_w = 261,32$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57-7,53 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 6,74-6,66 (m, 2H), 3,61 (шир. s, 2H).

25

Исходный материал готовили следующим образом:

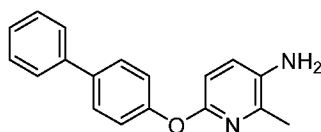
30 Стадия 1: 4-(4-нитрофенокси)-1,1'-бифенил



Следуя общей методике А, 4-(4-нитрофенокси)-1,1'-бифенил получали с выходом 61% (7,1 ммоль, 2,08 г) из [1,1'-бифенил]-4-ола (11,8 ммоль, 2,00 г) и 4-фторнитробензола (11,5 ммоль, 1,63 г).

$C_{18}H_{13}NO_3$; $M_w = 291,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26-8,20 (m, 2H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 2H).

Пример 8: 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин

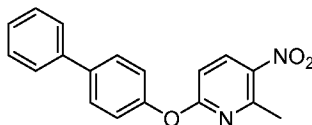


Следуя общей методике В, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин получали с 90% выходом (4,7 ммоль, 1,31 г) из 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метил-3-нитропиридина (5,3 ммоль, 1,61 г).

$C_{18}H_{16}N_2O$; $M_w = 276,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,59-7,52 (m, 4H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,32 (ddd, $J = 7,4, 3,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,63 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

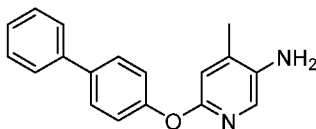
Стадия 1: 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метил-3-нитропиридин



Следуя общей методике А, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метил-3-нитропиридин получали с выходом 89% (5,3 ммоль, 1,63 г) из [1,1'-бифенил]-4-ола (5,9 ммоль, 1,00 г) и 6-хлор-2-метил-3-нитропиридина (5,8 ммоль, 1,00 г).

$C_{18}H_{14}N_2O_3$; $M_w = 306,32$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 16,5, 7,9$ Гц, 4H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,3, 6,4$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 2,78 (s, 3H).

Пример 9: 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин

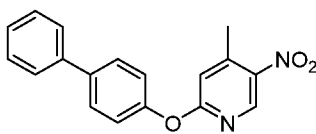


- 5 Следуя общей методике В, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин получали с 74% выходом (1,5 ммоль, 410 мг) из 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метил-3-

нитропиридина (2,0 ммоль, 600 мг).
 $C_{18}H_{16}N_2O$; $M_w = 276,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 4H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,33 (dt, $J = 9,2, 4,3$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,21 (d, $J = 0,5$ Гц, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

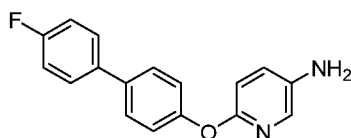
Стадия 1: 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метил-3-нитропиридин



Следуя общей методике А, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метил-3-нитропиридин получали с выходом 38% (2,3 ммоль, 0,71 г) из [1,1'-бифенил]-4-ола (5,9 ммоль, 1,00 г) и 6-хлор-4-метил-3-нитропиридина (5,8 ммоль, 1,00 г).

$C_{18}H_{14}N_2O_3$; $M_w = 306,32$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,92 (s, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 2,69 (d, $J = 0,8$ Гц, 3H).

Пример 10: 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин

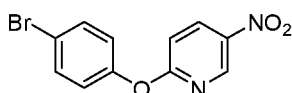


Следуя общей методике В, 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин получали с выходом 58% (3,9 ммоль, 1,10 г) из 2-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-5-нитропиридина (6,8 ммоль, 2,10 г).

$C_{17}H_{13}FN_2O$; $M_w = 280,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,16-7,07 (m, 5H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, Хлороформ- d) δ 116,54.

5 Исходные вещества были приготовлены следующим образом:

Стадия 1: 2-(4-бромфенокси)-5-нитропиридин



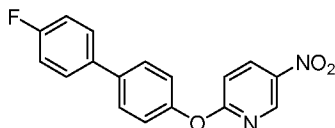
10

Следуя общей методике А, 2-(4-бромфенокси)-5-нитропиридин получали с выходом 89% (37,2 ммоль, 10,97 г) из 4-бромфенола (42,8 ммоль, 7,40 г) и 2-хлор-5-нитропиридина (41,6 ммоль, 6,60 г).

$C_{11}H_7BrN_2O_3$; $M_w = 295,09$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,03 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,49 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,06 (m, 3H).

15

Стадия 2: 2-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-5-нитропиридин



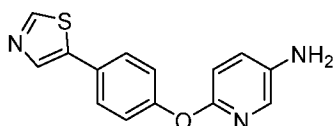
20

Следуя общей методике Е, из смеси 4-фторфенилбороновой кислоты (8,9 ммоль, 1,25 г), 2-(4-бромфенокси)-5-нитропиридина (7,8 ммоль, 2,30 г), K_2CO_3 (19,5 ммоль, 2,70 г) и $Pd(PPh_3)_4$ (10% моль) в диоксане/ H_2O 4:1 (0,05-0,1 М) получали 2-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-5-нитропиридин с выходом 87% (6,8 ммоль, 2,10 г).

25

$C_{17}H_{11}FN_2O_3$; $M_w = 310,28$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,50 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,55 (dd, $J = 8,5, 5,4$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,14 (t, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H).

30 **Пример 11: 6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин**



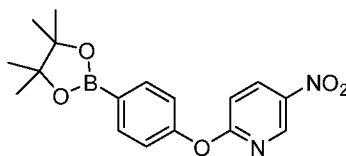
Следуя общей методике В, 6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 46% (1,8 ммоль, 0,48 г) из 5-(4-((5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазола (3,8 ммоль, 1,15 г).

- 5 $C_{14}H_{11}N_3OS$; $M_w = 269,32$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 5-нитро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

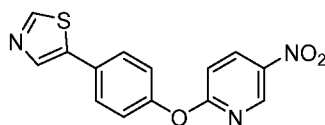
10 ил)фенокси)пиридин



- 15 К суспензии 2-(4-бромфенокси)-5-нитропиридина (20,6 ммоль, 6,08 г), CH_3COOK (61,1 ммоль, 6,00 г) и бис(пинаколато)дибора (30,5 ммоль, 7,75 г) в диоксане (0,1 М, 150 мл) в инертной атмосфере добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (5% мол.). Смесь красного цвета перемешивали 16 ч при 105 °С. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. К фильтрату добавляли воду и смесь экстрагировали $EtOAc$ (2х). Органический слой
- 20 промывали насыщенным водн. $NaHCO_3$, соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи комбинированной колоночной флэш-хроматографии с использованием $EtOAc$ /циклогексана (от 1% до 20%) в качестве элюента с получением 5-нитро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиридина (15,6 ммоль, 5,93 г, выход 76%).

$C_{17}H_{19}BN_2O_5$; $M_w = 342,16$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,94-7,88 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 1H), 1,35 (s, 12H).

30 Стадия 2: 5-(4-((5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол

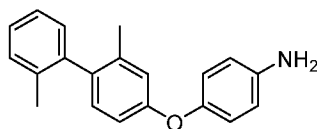


Следуя общей методике D, из смеси 5-нитро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиридина (9,2 ммоль, 3,50 г), 5-бромтиазола (7,4 ммоль,
1,25 г), Cs₂CO₃ (15,0 ммоль, 4,90 г) и PdCl₂(PPh₃)₂ (10% моль) в диоксане/H₂O 4:1 (0,05-
5 0,1 М) получали 5-(4-((5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол с выходом 52% (3,8
ммоль, 1,15 г).

C₁₄H₉N₃O₃S; Mw = 299,30 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,05 (d, J = 2,6 Гц, 1H),
8,78 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 9,1, 2,8 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,23 (d, J =
8,4 Гц, 2H), 7,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H).

10

Пример 12: 4-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)анилин



15

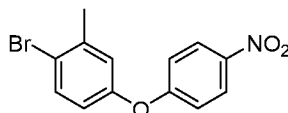
Следуя общей методике В, 4-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)анилин получали
с выходом 88% (21,9 ммоль, 6,33 г) из 2,2'-диметил-4-(4-нитрофенокси)-1,1'-бифенила
(24,9 ммоль, 7,96 г).

C₂₀H₁₉NO; Mw = 289,38 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,26-7,24 (m, 2H), 7,23-7,18
20 (m, 1H), 7,10 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,96-6,91 (m, 2H), 6,84 (d, J = 2,5
Гц, 1H), 6,77 (dd, J = 8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,75-6,71 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

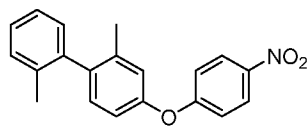
Стадия 1: 1-бром-2-метил-4-(4-нитрофенокси)бензол

25



Следуя общему способу А, 1-бром-2-метил-4-(4-нитрофенокси)бензол получали с
30 выходом 91% (27,1 ммоль, 8,34 г) из 4-бром-3-метилфенола (31,5 ммоль, 6,01 г) и 4-
фтор-нитробензола (29,9 ммоль, 4,22 г).

C₁₃H₁₀BrNO₃; Mw = 308,13 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24-8,18 (m, 2H), 7,57
(d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,05-6,96 (m, 3H), 6,80 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H).

Стадия 2: 2,2'-диметил-4-(4-нитрофенокси)-1,1'-бифенил

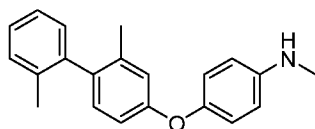
5

Следуя общей методике Е, из смеси *о*-толилбороновой кислоты (30,9 ммоль, 4,20 г), 1-бром-2-метил-4-(4-нитрофенокси)бензола (27,1 ммоль, 8,34 г), K_2CO_3 (55,0 ммоль, 7,60 г) и $Pd(PPh_3)_4$ (10% моль) в диоксане/ H_2O 4:1 (0,05-0,1 М) получали 2,2'-диметил-4-(4-нитрофенокси)-1,1'-бифенил с выходом 92% (24,9 ммоль, 7,96 г).

10 $C_{20}H_{17}NO_3$; $M_w = 319,36$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,26-8,21 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,14 (dd, $J = 14,2, 7,6$ Гц, 2H), 7,11-7,04 (m, 2H), 7,00 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Гц, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Пример 13: 4-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*-метиланилин

15



Следуя общей методике С, 4-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*-метиланилин получали с выходом 86% (8,9 ммоль, 2,70 г) из 4-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)анилина (10,4 ммоль, 3,00 г).

20

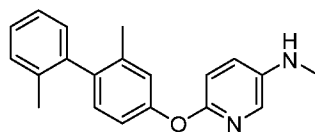
$C_{21}H_{21}NO$; $M_w = 303,41$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,23 (m, 2H), 7,20 (ddd, $J = 9,0, 5,8, 3,7$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,04-6,95 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 3,78 (s, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,07 (s, 3H),

25

2,00 (s, 3H).

Пример 14: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*-метилпиридин-3-амин

30

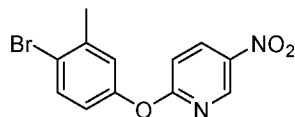


Следуя общей методике С, 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*-метилпиридин-3-амин получали с 78% выходом (0,2 ммоль, 53 мг) из 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин (0,2 ммоль, 65 мг).

$C_{20}H_{20}N_2O$; $M_w = 304,39$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,95 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

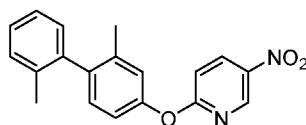
10 Стадия 1: 2-(4-бром-3-метилфенокси)-5-нитропиридин



15 Следуя общей методике А, 2-(4-бром-3-метилфенокси)-5-нитропиридин получали с выходом 98% (6,2 ммоль, 1,93 г) из 4-бром-3-метилфенола (6,8 ммоль, 1,28 г) и 2-хлор-5-нитропиридина (6,4 ммоль, 1,01 г).

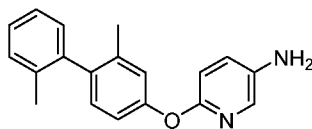
$C_{12}H_9BrN_2O_3$; $M_w = 309,12$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,49 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 8,6, 2,8$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H).

Стадия 2: 2-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-5-нитропиридин



25 Следуя общей методике Е, из смеси о-толилбороновой кислоты (1,9 ммоль, 264 мг), 2-(4-бром-3-метилфенокси)-5-нитропиридина (1,3 ммоль, 400 мг), K_2CO_3 (2,6 ммоль, 358 мг) и $Pd(PPh_3)_4$ (10% моль) в диоксане/ H_2O 4:1 (0,05-0,1 М) получали 2-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-5-нитропиридин с выходом 95% (1,2 ммоль, 392 мг).

$C_{19}H_{16}N_2O_3$; $M_w = 320,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,49 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,15 (dt, $J = 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,09-7,00 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Стадия 3: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин

5

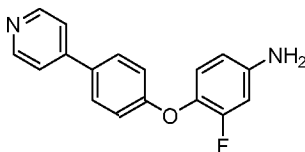
Следуя общей методике В, 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин получали с выходом 37% (0,5 ммоль, 132 мг) из 2-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-5-нитропиридина (1,2 ммоль, 392 мг).

$C_{19}H_{18}N_2O$; $M_w = 290,37$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H),

10 7,25 (s, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,12 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,90 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 2,85 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Пример 15: 3-фтор-4-(4-(пиридин-4-ил)фенокси)анилин

15



Следуя общей методике В, 3-фтор-4-(4-(пиридин-4-ил)фенокси)анилин получали с выходом 71% (211 мг, 0,752 ммоль) из 4-(4-(2-фтор-4-нитрофенокси)фенил)пиридина (330 мг, 1,06 ммоль).

20

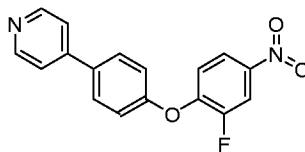
$C_{17}H_{13}FN_2O$; $M_w = 280,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,59 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Гц, 2H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,65 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Гц, 2H), 7,01-6,93 (m, 3H), 6,51 (dd, $J = 13,3, 2,5$ Гц, 1H), 6,44-6,39 (m, 1H), 5,39 (s, 2H).

25

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 4-(4-(2-фтор-4-нитрофенокси)фенил)пиридин

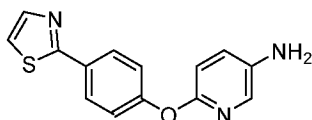
30



Следуя общей методике Е, 4-(4-(2-фтор-4-нитрофенокси)фенил)пиридин получали с 75% выходом (300 мг, 0,967 ммоль) из 1-(4-бромфенокси)-2-фтор-4-нитробензола (400 мг, 1,28 ммоль; Пример 6: Стадия 1:

$C_{17}H_{11}FN_2O_3$; $M_w = 310,28$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,68 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 8,13 (dd, $J = 10,2, 2,7$ Гц, 1H), 8,04 (ddd, $J = 9,0, 2,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 7,19 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,10 (dd, $J = 9,0, 7,9$ Гц, 1H).

5 Пример 16: 6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин



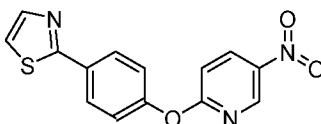
10 Следуя общей методике В, 6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 21% (15 мг, 0,057 ммоль) из 2-(4-((5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазола (100 мг, 0,300 ммоль).

$C_{14}H_{11}N_3OS$; $M_w = 269,32$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,00-7,95 (m, 2H), 7,85 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,16-7,11 (m, 3H), 6,84 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2-(4-((5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол

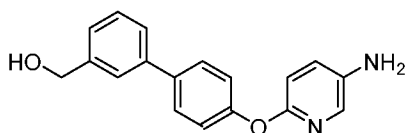
20



25 Следуя общей методике А, 2-(4-((5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол получали с выходом 61% (206 мг, 0,688 ммоль) из 4-(тиазол-2-ил)фенола (0,23 г, 1,30 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиридина (0,18 г, 1,10 ммоль).

$C_{14}H_9N_3SO_3$; $M_w = 299,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,51 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 8,10-8,04 (m, 2H), 7,88 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H).

30 Пример 17: (4'-((5-аминопиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанол



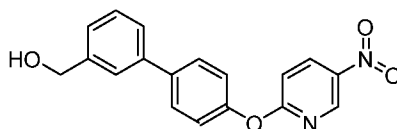
Следуя общей методике В, (4'-((5-аминопиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанол получали с выходом 44% (20 мг, 0,044 ммоль) из (4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанола (50 мг, 0,16 ммоль).

5 $C_{18}H_{16}N_2O_2$; $M_w = 292,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J = 6,5, 2,1$ Гц, 3H), 7,50 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,18-7,06 (m, 3H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,49 (s, 2H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: (4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанол

10

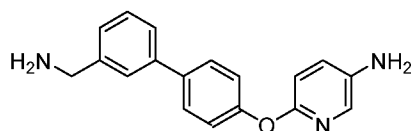


15 Следуя общей методике Е, (4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанол получали с выходом 65% (281 мг, 0,872 ммоль) из 2-(4-бромфенокси)-5-нитропиридина (400 мг, 1,36 ммоль; Пример 10, Стадия 1) и (3-(гидроксиметил)фенил)бороновой кислоты (240 мг, 1,60 ммоль).

20 $C_{18}H_{14}N_2O_4$; $M_w = 322,32$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,07 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,50 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,62 (td, $J = 1,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,54 (dt, $J = 7,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,46 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,37 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,26-7,22 (m, 2H), 7,08 (dd, $J = 9,1, 0,6$ Гц, 1H), 4,79 (d, $J = 5,9$ Гц, 2H), 1,72 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H).

Пример 18: 6-((3'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин

25



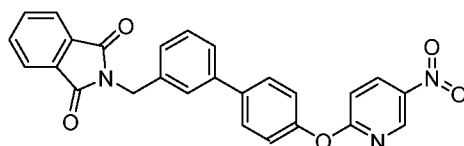
30 2-((4'-((5-аминопиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (51 мг, 0,121 ммоль) суспендировали в метаноле (1 мл, 0,1 М) (плохая растворимость при КТ) в N_2 . Добавляли гидразингидрат (15 мг, 0,30 ммоль). Желтый раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи. При доведении до КТ выпадало в осадок белое твердое вещество. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали при помощи колонки Biotage Isolera

Four (KP-sil 25 г, ДХМ/MeOH, MeOH 1-15%; 28 CV) с получением 6-((3'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амина в виде бледно-желтого твердого вещества (20 мг, 0,07 ммоль, 57%).

$C_{18}H_{17}N_3O$; $M_w = 291,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,66 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,52 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,41 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J = 8,6, 3,0$ Гц, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).

Исходный материал готовили следующим образом:

10 **Стадия 1: 2-((4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион**



15

В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли (4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанол (0,117 г, 0,363 ммоль), трифенилфосфин (0,115 г, 0,438 ммоль) и фталимид (0,068 г, 0,46 ммоль) в N_2 , а затем ТГФ (2 мл).

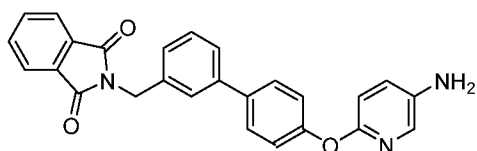
Диизопропилазодикарбоксилат (0,075 мл, 0,39 ммоль) добавляли по каплям при 0 °С.

20 Раствор желтого цвета перемешивали при КТ (2 дня). Смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали при помощи колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 25 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 0-40%, 15 CV) с получением 2-((4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (158 мг, 0,350 ммоль, 96%) в виде желтой пены.

25 $C_{26}H_{17}N_3O_5$; $M_w = 451,44$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,49 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,72 (dd, $J = 5,5, 3,0$ Гц, 2H), 7,66 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,50 (dt, $J = 7,3, 1,7$ Гц, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,40 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,24-7,20 (m, 2H), 7,07 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H). ТСХ (циклогексан/EtOAc 7:3) $R_f = 0,42$.

30

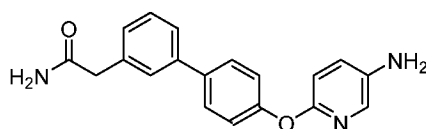
Стадия 2: 2-((4'-((5-аминопиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



- 5 2-((4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (158 мг, 0,350 ммоль) суспендировали в EtOAc (3 мл) под N₂. Добавляли Pd/C (10%, 16 мг) с получением черной суспензии, которую перемешивали в течение ночи в атмосфере H₂ (1 атм). Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением 170 мг неочищенного продукта в виде желтого масла.
- 10 Неочищенный продукт очищали при помощи колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 25 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 12-100%, 18 CV) с получением 2-((4'-((5-аминопиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого клейкого вещества (100 мг, 0,200 ммоль, 67%).
- C₂₆H₁₉N₃O₃; Mw = 421,46 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (dd, J = 5,4, 3,1 Гц, 2H), 7,75 (dd, J = 3,0, 0,7 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 5,5, 3,0 Гц, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,47 (dt, J = 7,0, 1,8 Гц, 1H), 7,43-7,34 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 8,7, 0,6 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H).
- 15

Пример 19: 2-(4'-((5-аминопиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид

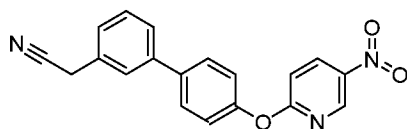
20



- Следуя общей методике В, 2-(4'-((5-аминопиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид получали с выходом 89% (17 мг, 0,053 ммоль) из 2-(4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (21 мг, 0,060 ммоль).
- 25 C₁₉H₁₇N₃O₂; Mw = 319,36 г/моль; ¹H ЯМР(400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,17-7,06 (m, 3H), 6,82 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,37 (d, J = 24,0 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H).
- 30

Исходный материал готовили следующим образом:

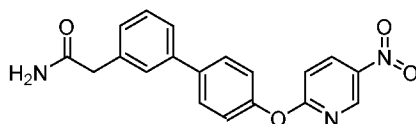
Стадия 1: 2-(4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетонитрил



- 5 Следуя общей методике Е, 2-(4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетонитрил получали с выходом 99% (432 мг, 1,7 ммоль) из 2-(4-бромфенокси)-5-нитропиридина (500 мг, 1,69 ммоль; Пример 10, Стадия 1) и 2-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетонитрила (536 мг, 2,20 ммоль).
- $C_{19}H_{13}N_3O_3$; $M_w = 331,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,51 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 7,47 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,28-7,24 (d, 2H), 7,10 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 3,84 (s, 2H).
- 10

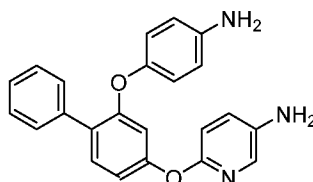
Стадия 2: 2-(4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид

15



- К 2-(4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетонитрилу (50 мг, 0,18 ммоль) медленно добавляли H_2SO_4 (500 мкл; 9,0 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Раствор выливали в ледяную воду и нейтрализовали 2М водным раствором NaOH. Затем использовали 2М водный раствор HCl для получения раствора при pH = 6. Водный слой 3 раза промывали EtOAc. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки Biotage Isolera Four (КР-sil 25 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 0-100%, 18 CV) с получением 2-(4'-((5-нитропиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида в виде желтого клейкого вещества (30 мг, 0,100 ммоль, 57%).
- 20
- $C_{19}H_{15}N_3O_4$; $M_w = 349,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,51 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 5,43-5,32 (m, 2H), 3,67 (s, 2H)
- 25

- 30 **Пример 20: 6-((2-(4-аминофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин**



Следуя общей методике В, 6-((2-(4-нитрофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин получали с выходом 32% (50 мг, 0,13 ммоль) из 5-нитро-2-((2-(4-нитрофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридина (166 мг, 0,387 ммоль). Затем 6-((2-(4-нитрофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин (50 мг, 0,130 ммоль)

- 5 суспендировали в MeOH (1,5 мл, 0,08 М). Добавляли Pd/C (10 %, 6,7 мг) с получением суспензии черного цвета. Смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере H₂ (1 атм). Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 10 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 50-100%, 22 CV) с получением 6-((2-(4-аминофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин в виде оранжевого твердого вещества (40 мг, 0,110 ммоль, 86%).

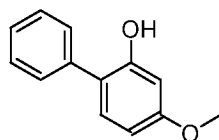
C₂₃H₁₉N₃O₂; Mw = 369,42 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,40-7,34 (m, 4H), 7,07 (dd, J = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,80-6,74 (m, 2H), 6,64-6,60 (m, 3H).

15

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 4-метокси-[1,1'-бифенил]-2-ол

20



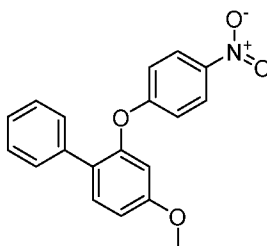
- В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли фенилбороновую кислоту (310 мг, 2,50 ммоль), 2-бром-5-метоксифенол (0,41 г, 2,00 ммоль), карбонат калия (0,66 г, 4,70 ммоль), воду (4 мл) и 2-пропанол (16 мл) в атмосфере N₂. Затем добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (140 мг, 0,20 ммоль) и суспензию желтого цвета перемешивали при КТ в течение 20 минут, после чего нагревали с обратным холодильником (16 ч). Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и водный слой промывали EtOAc (два раза). Все органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 50 г, гексан/EtOAc, EtOAc 2-20%, 16 CV) с получением 4-метокси-[1,1'-бифенил]-2-ола в виде коричневого масла (0,87 г, 84%).

$C_{13}H_{12}O_2$; $M_w = 200,24$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,51-7,41 (m, 4H), 7,38 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 7,1$ Гц, 2H), 5,25 (s, 1H), 3,83 (s, 3H).

Стадия 2: 4-метокси-2-(4-нитрофенокси)-1,1'-бифенил

5

10



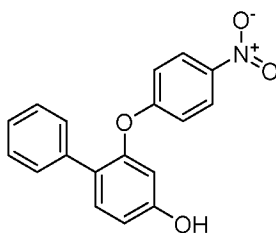
Следуя общей методике А, 4-метокси-2-(4-нитрофенокси)-1,1'-бифенил получали с выходом 66% (0,255 г, 0,794 ммоль) из 4-метокси-[1,1'-бифенил]-2-ола (0,244 г, 1,20 ммоль) и 1-фтор-4-нитробензола (0,200 г, 1,40 ммоль).

15 $C_{19}H_{15}NO_4$; $M_w = 321,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,11-8,05 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,29 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H).

ТСХ (циклогексан/ $EtOAc$ 9:1) $R_f = 0,39$.

20 Стадия 3: 2-(4-нитрофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ол

25

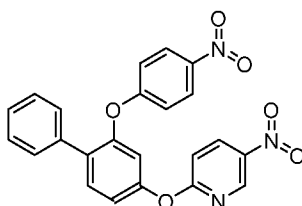


В круглодонной колбе объемом 100 мл 4-метокси-2-(4-нитрофенокси)-1,1'-бифенил (255 мг, 0,794 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (10 мл, 0,06 М) в атмосфере N_2 . Раствор коричневого цвета охлаждали до 0 °С. Раствор BBr_3 в CH_2Cl_2 (0,5 М, 2,38 мл, 1,19 ммоль) добавляли по каплям в течение 1 ч с помощью шприцевого насоса. Раствор доводили до КТ и затем перемешивали в течение 4 ч. Смесь гасили при 0 °С водой, затем нейтрализовали 6М водным раствором NaOH. Слои разделяли и водный слой промывали CH_2Cl_2 (дважды), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки Biotage Isolera Four (КР-sil 25 г, циклогексан/ $EtOAc$,

EtOAc 0-15%, 22 КВ) с получением 139 мг 2-(4-нитрофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ола в виде желтого твердого вещества (51%).

$C_{18}H_{13}NO_4$; $M_w = 307,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12-8,06 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,84 (dd, $J = 8,4$, 2,5 Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 4,94 (s, 1H).

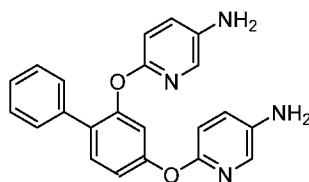
Стадия 4: 5-нитро-2-((2-(4-нитрофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин



Следуя общей методике А, 5-нитро-2-((2-(4-нитрофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин получали с выходом 86% (166 мг, 0,387 ммоль) из 2-(4-нитрофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ола (139 мг, 0,452 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиридина (72 мг, 0,452 ммоль).

$C_{23}H_{15}N_3O_6$; $M_w = 429,39$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,52 (dd, $J = 9,0$, 2,8 Гц, 1H), 8,14-8,09 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 3H), 7,19 (dd, $J = 8,5$, 2,4 Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H).

Пример 21: 6,6'-([1,1'-бифенил]-2,4-диилбис(окси))бис(пиридин-3-амин)



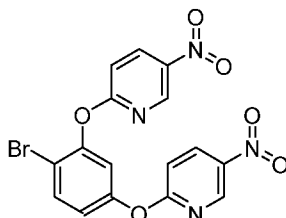
Следуя общей методике В, 6,6'-([1,1'-бифенил]-2,4-диилбис(окси))бис(пиридин-3-амин) получали с 13% выходом (10 мг, 0,021 ммоль) из 6,6'-([1,1'-бифенил]-2,4-диилбис(окси))бис(3-нитропиридина) (90 мг, 0,31 ммоль).

$C_{22}H_{18}N_4O_2$; $M_w = 370,41$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H),

7,09 (dd, $J = 8,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,92 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Гц, 1H), 6,82-6,78 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H).

Исходный материал готовили следующим образом:

5 Стадия 1: 6,6'-((4-бром-1,3-фенилен)бис(окси))бис(3-нитропиридин)

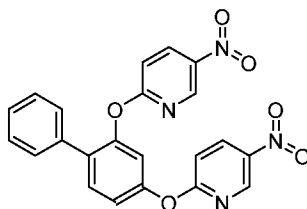


10

Следуя общей методике А, 6,6'-((4-бром-1,3-фенилен)бис(окси))бис(3-нитропиридин) получали с выходом 97% (320 мг, 0,74 ммоль) из 4-бромрезорцина (150 мг, 0,78 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиридина (260 мг, 1,60 ммоль).

15 $C_{16}H_9BrN_4O_6$; $M_w = 433,17$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,05 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 9,02 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,52 (ddd, $J = 9,0, 8,3, 2,8$ Гц, 2H), 7,73 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,18-7,05 (m, 4H).

Стадия 2: 6,6'-([1,1'-бифенил]-2,4-диилбис(окси))бис(3-нитропиридин)



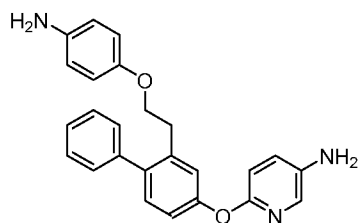
20

В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли фенилбороновую кислоту (120 мг, 0,96 ммоль), 6,6'-((4-бром-1,3-фенилен)бис(окси))бис(3-нитропиридин) (320 мг, 0,74 ммоль), карбонат калия (210 мг, 1,50 ммоль), воду (1 мл) и 2-пропанол (6 мл) в атмосфере N_2 . Затем добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (51 мг, 0,071 ммоль) и суспензию желтого цвета перемешивали при КТ в течение 5 минут, затем нагревали с обратным холодильником (16 ч). Смесь фильтровали через слой целита и 30 фильтрат концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и водный слой промывали EtOAc (два раза). Все органические слои объединяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 50 г,

циклогексан/EtOAc, EtOAc 0-25%, 22 CV) с получением 6,6'-([1,1'-бифенил]-2,4-диилбис(окси))бис(3-нитропиридина) в виде бесцветного масла (90 мг, 28%).

$C_{22}H_{14}N_4O_6$; $M_w = 430,38$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,92 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,52 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 8,34 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,23 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Гц, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,90 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Гц, 1H).

Пример 22: 6-((2-(2-(4-аминофенокси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин

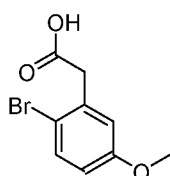


Следуя общей методике В, 6-((2-(2-(4-аминофенокси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин получали с выходом 12% (5 мг, 0,012 ммоль) из 5-нитро-2-((2-(2-(4-нитрофенокси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридина (48 мг, 0,10 ммоль).

$C_{25}H_{23}N_3O_2$; $M_w = 397,48$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,96 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,59-6,51 (m, 4H), 3,92 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 3,01 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусная кислота



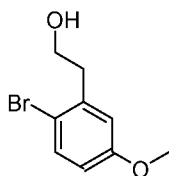
В круглодонной колбе объемом 250 мл 2-(3-метоксифенил)уксусную кислоту (1,50 г, 9,00 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (25 мл, 0,36 М). N-бромсукцинимид (1,80 г, 9,90 ммоль) добавляли порциями при $0^\circ C$ в атмосфере N_2 . Бесцветный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К смеси добавляли воду и

слои разделяли. Водный слой промывали CH_2Cl_2 . Все органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусной кислоты в виде оранжевого твердого вещества (2,22 г, 100 %).

- 5 $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_3$; $M_w = 245,07$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,8, 3,0$ Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Стадия 2: 2-(2-бром-5-метоксифенил)этан-1-ол

10



15

В круглодонной колбе объемом 250 мл 2-(2-бром-5-метоксифенил)уксусную кислоту (2,22 г, 9,06 ммоль) растворяли в сухом ТГФ (16 мл, 0,55 М). Раствор желтого цвета охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 2,4М раствор ТГФ LiAlH_4 (2,30 мл, 5,5 ммоль). Раствор желтого цвета перемешивали при комнатной температуре (2 часа). Реакционную смесь гасили при 0°C 1 М NaOH (10 мл). ТГФ выпаривали, добавляли CH_2Cl_2 и воду. Мутную смесь перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли и водный

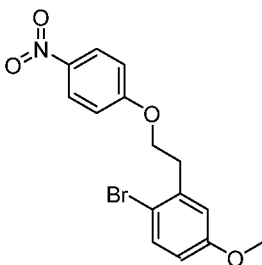
20 слой промывали CH_2Cl_2 . Все органические слои объединяли и промывали 1М HCl , солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали, получая 2-(2-бром-5-метоксифенил)этан-1-ол в виде бледно-желтого масла (1,35 г, 65%).

25

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_2$; $M_w = 231,09$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 6,67 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 3,88 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,99 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H).

Стадия 3: 1-бром-4-метокси-2-(2-(4-нитрофенокси)этил)бензол

30

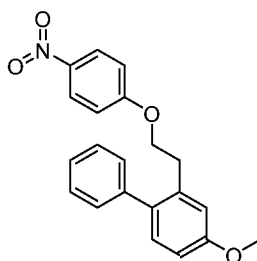


В круглодонной колбе объемом 25 мл 2-(2-бром-5-метоксифенил)этан-1-ол (190 мг, 0,82 ммоль) растворяли в сухом ДМФА (3 мл, 0,3М). NaH (60%, 42 мг, 1,00 ммоль) добавляли порциями, получая темно-желтую суспензию. Раствор перемешивали при комнатной температуре (15 мин), затем добавляли 1-фтор-4-нитробензол (110 мг, 0,78 ммоль). Суспензию темно-зеленого цвета перемешивали в течение ночи при КТ. Добавляли воду для гашения смеси, затем EtOAc. Слои разделяли, Водный слой промывали EtOAc. Все органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 25 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 0-20%, 16 CV) с получением 1-бром-4-метокси-2-(2-(4-нитрофенокси)этил)бензола в виде желтого твердого вещества (150 мг, 60%).

C₁₅H₁₄BrNO₄; Mw = 352,18 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22-8,16 (m, 2H), 7,45 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,88 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,70 (dd, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 4,28 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,23 (t, J = 7,0 Гц, 2H). ТСХ (циклогексан/EtOAc 9:1) R_f = 0,28.

Стадия 4: 4-метокси-2-(2-(4-нитрофенокси)этил)-1,1'-бифенил

20



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли фенилбороновую кислоту (63 мг, 0,51 ммоль), 1-бром-4-метокси-2-(2-(4-нитрофенокси)этил)бензол (150 мг, 0,43 ммоль), карбонат калия (154 мг, 1,11 ммоль), воду (1 мл) и 2-пропанол (4 мл) в атмосфере N₂. Затем добавляли хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (39 мг, 0,054 ммоль) и суспензию желтого цвета перемешивали при КТ в течение 5 минут, а затем нагревали с обратным холодильником (16 ч). Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли и водный слой промывали EtOAc (два раза). Все органические слои объединяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки Biotage Isolera Four (KP-sil 50 г, циклогексан/EtOAc,

EtOAc 0-30%, 13 CV) с получением 4-метокси-2-(2-(4-нитрофенокси)этил)-1,1'-бифенила в виде бесцветного масла (120 мг, 81%).

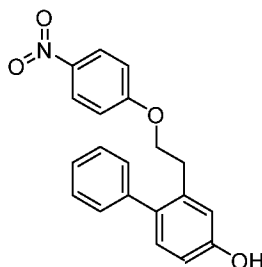
$C_{21}H_{19}NO_4$; $M_w = 349,39$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12-8,06 (m, 2H), 7,47-

7,38 (m, 3H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,86

Стадия 5: 2-(2-(4-нитрофенокси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ол

10

15



В круглодонной колбе объемом 100 мл 4-метокси-2-(2-(4-нитрофенокси)этил)-1,1'-бифенил (115 мг, 0,329 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 (4 мл, 0,9M) в атмосфере N_2 .

20 Раствор коричневого цвета охлаждали до 0 °С. Раствор BBr_3 в CH_2Cl_2 (0,5 M, 1,0 мл, 0,50 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин с помощью шприцевого насоса.

Раствор оставляли до достижения КТ и затем перемешивали в течение 2,3 часа. Смесь гасили при 0 °С водой, затем нейтрализовали 6M водным раствором NaOH. Слои разделяли и водный слой рекстрагировали CH_2Cl_2 (два раза). Объединенные

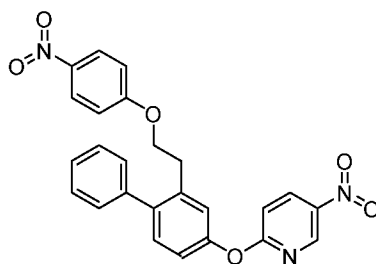
25 органические слои промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью Biotage Isolera Four (колонка KP-sil 25 г, циклогексан/EtOAc, EtOAc 5-40%, 13 CV) с получением 2-(2-(4-нитрофенокси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ола в виде желтого масла (47 мг, 41%).

$C_{20}H_{17}NO_4$; $M_w = 349,39$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13-8,07 (m, 2H), 7,47-

30 7,38 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,3, 2,7$ Гц, 1H), 6,70-6,65 (m, 2H), 4,76 (s, 1H), 4,05 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 3,07 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H).

Стадия 6: 5-нитро-2-((2-(2-(4-нитрофенокси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин

5

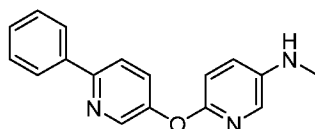


Следуя общей методике А, 5-нитро-2-((2-(2-(4-нитрофенокси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин получали с 75% выходом (48 мг, 0,10 ммоль) из 2-(2-(4-нитрофенокси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ола (47 мг, 0,14 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиридина (27 мг, 0,17 ммоль).

$C_{25}H_{19}N_3O_6$; $M_w = 457,44$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,08 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,51 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,40-7,32 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 2H), 4,08 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,14 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H).

Пример 23: N-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин

20

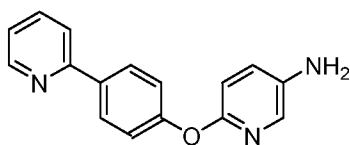


К раствору свежеприготовленного MeONa (4,4 экв., 2,609 ммоль) в MeOH (0,15 М) в инертной атмосфере добавляли 6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин (1,0 экв., 0,588 ммоль, 155 мг; Пример 3). Полученную таким образом суспензию перемешивали в течение 0,5 ч и она превращалась в раствор. Затем суспензию параформальдегида (1,4 экв., 0,824 ммоль, 27 мг) в MeOH (1 мл) выливали в предыдущий раствор и смесь перемешивали в течение 14 ч. К реакционной смеси добавляли $NaBH_4$ (2,0 экв., 1,165 ммоль, 45 мг) и смесь перемешивали в течение 3 ч (завершение контролировали с помощью ТСХ). Смесь окончательно разбавляли H_2O при 0 °С. Водный слой экстрагировали три раза EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи комбинированной колоночной флэш-хроматографии с

использованием EtOAc/циклогексана (от 15% до 70%) в качестве элюента с получением *N*-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин (0,436 ммоль, 121 мг, выход 74%).

$C_{17}H_{15}N_3O$; $M_w = 277,33$ г/моль; твердое вещество; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (d, $J = 2,7$ Гц, 1 H), 7,95 (d, $J = 7,5$ Гц, 2 H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Гц, 1 H), 7,63 (d, $J = 3,0$ Гц, 1 H), 7,51-7,42 (m, 3 H), 7,38 (t, $J = 7,3$ Гц, 1 H), 7,05 (dd, $J = 8,7, 3,0$ Гц, 1 H), 6,89 (d, $J = 8,7$ Гц, 1 H), 2,86 (s, 3 H).

Пример 24: 6-(4-(пиридин-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин

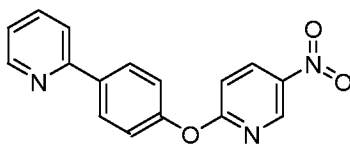


Следуя общей методике В, 6-(4-(пиридин-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 67% (0,23 ммоль, 60 мг) из 5-нитро-2-(4-(пиридин-2-ил)фенокси)пиридина (100 мг, 0,341 ммоль).

$C_{16}H_{13}N_3O$; $M_w = 263,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,67 (dd, $J = 4,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,76-7,66 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 3,24 (s, 2H).

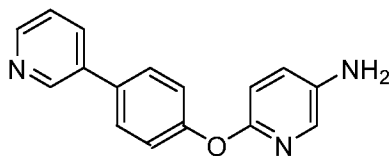
Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 5-нитро-2-(4-(пиридин-2-ил)фенокси)пиридин



Следуя общей методике А, 5-нитро-2-(4-(пиридин-2-ил)фенокси)пиридин получали с выходом 97% (500 мг, 1,70 ммоль) из 4-(пиридин-2-ил)фенола (1,75 ммоль, 0,300 г) и 2-хлор-5-нитропиридина (1,75 ммоль, 0,278 г).

$C_{16}H_{11}N_3O_2$; $M_w = 293,28$ г/моль; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,11-9,05 (m, 1H), 8,91-8,85 (m, 1H), 8,62 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,52 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,94-7,85 (m, 1H), 7,67 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H).

Пример 25: 6-(4-(пиридин-3-ил)фенокси)пиридин-3-амин

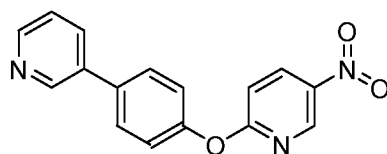
5

Следуя общей методике В, 6-(4-(пиридин-3-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 52% (1,25 ммоль, 330 мг) из 5-нитро-2-(4-(пиридин-3-ил)фенокси)пиридина (710 мг, 2,42 ммоль).

$C_{16}H_{13}N_3O$; $M_w = 263,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,85-8,81 (m, 1H), 8,56 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,84 (ddd, $J = 7,9, 2,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J = 3,0, 0,6$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,34 (ddd, $J = 7,9, 4,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,11 (dd, $J = 8,6, 3,0$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Гц, 1H), 3,48 (s, 2H).

10

Исходный материал готовили следующим образом:

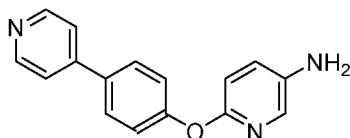
15 Стадия 1: 5-нитро-2-(4-(пиридин-3-ил)фенокси)пиридин

20

Следуя общей методике А, 5-нитро-2-(4-(пиридин-3-ил)фенокси)пиридин получали с выходом 40% (270 мг, 0,92 ммоль) из 4-(пиридин-3-ил)фенола (2,34 ммоль, 0,400 г) и 2-хлор-5-нитропиридина (2,34 ммоль, 0,370 г).

$C_{16}H_{11}N_3O_3$; $M_w = 293,28$ г/моль; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,07 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,70 (ddd, $J = 4,8, 1,7, 1,1$ Гц, 1H), 8,50 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,28 (d, $J = 9,0$ Гц, 3H), 7,08 (dd, $J = 9,1, 0,6$ Гц, 1H).

25

Пример 26: 6-(4-(пиридин-4-ил)фенокси)пиридин-3-амин

30

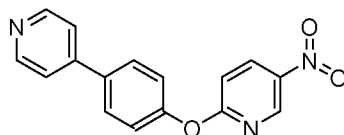
Следуя общей методике В, 6-(4-(пиридин-4-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 57% (0,40 ммоль, 100 мг) из 5-нитро-2-(4-(пиридин-4-ил)фенокси)пиридина (19 мг, 0,672 ммоль).

${}^{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$; $M_w = 263,30$ г/моль; ${}^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (dd, $J = 4,6, 1,6$ Гц, 2H),
 5 7,75 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 4,6, 1,6$ Гц, 2H), 7,20-7,10 (m, 3H),
 6,85 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 5-нитро-2-(4-(пиридин-4-ил)фенокси)пиридин

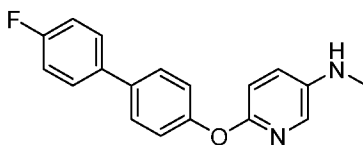
10



Следуя общей методике Е, 5-нитро-2-(4-(пиридин-4-ил)фенокси)пиридин получали с 95
 15 % выходом (33 мг, 0,11 ммоль) из 2-(4-бромфенокси)-5-нитропиридина (50 мг, 0,17 ммоль; Пример 10, Стадия 1) и пиридин-4-илбороновой кислоты (25 мг, 0,20 ммоль).
 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$; $M_w = 293,28$ г/моль; ${}^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,06 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H),
 8,69 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 8,62 (dd, $J = 9,1, 2,7$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J =$
 6,2 Гц, 2H), 7,30 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H).

20

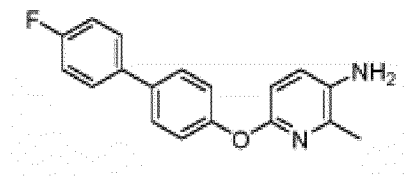
Пример 27: 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*-метилпиридин-3-амин



Следуя общей методике С, 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*-метилпиридин-3-амин получали с выходом 73% (0,221 ммоль, 85 мг) из 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амина (0,303 ммоль, 65 мг; пр. 10).

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$; $M_w = 294,33$ г/моль; ${}^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,68 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H),
 7,53-7,47 (m, 4H), 7,14-7,08 (m, 4H), 7,05 (dd, $J = 8,7, 3,0$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H),
 2,86 (s, 3H).

30 Пример 28: 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин

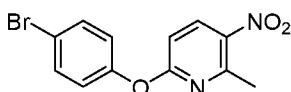


Следуя общей методике В, 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин получали с выходом 72% (1,11 ммоль, 330 мг) из 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метил-3-нитропиридина (1,54 ммоль, 500 мг).

- 5 $C_{18}H_{15}FN_2O$; $M_w = 294,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,71-7,63 (m, 2H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,18 (s, 3H).

Исходные вещества были приготовлены следующим образом:

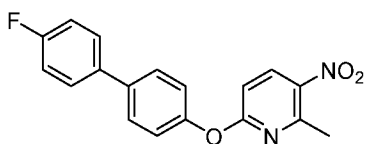
10 **Стадия 1: 6-(4-бромфенокси)-2-метил-3-нитропиридин**



- 15 Следуя общей методике А, 6-(4-бромфенокси)-2-метил-3-нитропиридин получали с выходом 93% (26,9 ммоль, 8,31 г) из 6-хлор-2-метил-3-нитропиридина (29 ммоль, 5,00 г) и 4-бромфенола (32 ммоль, 5,50 г).

$C_{12}H_9BrN_2O_3$; $M_w = 309,12$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,72-7,42 (m, 2H), 7,15-6,99 (m, 2H), 6,84 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 2,73 (s, 3H).

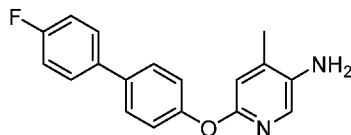
20 **Стадия 2: 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метил-3-нитропиридин**



- 25 Следуя общей методике Е, из смеси (4-фторфенил)бороновой кислоты (4,85 ммоль, 679 мг), 6-(4-бромфенокси)-2-метил-3-нитропиридина (3,23 ммоль, 1,00 г), K_2CO_3 (8,09 ммоль, 1,12 г) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,162 ммоль, 187 мг, 5% моль) в смеси 4:1 диоксан/ H_2O (0,1 М) получали 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метил-3-нитропиридин с выходом 90% (2,94 ммоль, 900 мг).

$C_{18}H_{13}FN_2O_3$; $M_w = 324,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,84 (dd, $J = 8,9, 0,7$ Гц, 1H), 2,77 (s, 3H).

5 Пример 29: 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метилпиридин-3-амин



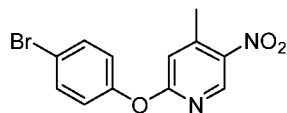
- 10 Следуя общей методике В, 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метилпиридин-3-амин получали с выходом 86% (476 ммоль, 0,140 г) из 2-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метил-5-нитропиридина (555 ммоль, 0,180 г).

$C_{18}H_{15}FN_2O$; $M_w = 294,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 4H), 7,14-7,06 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (s, 2H).

15

Исходные вещества были приготовлены следующим образом:

Стадия 1: 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нитропиридин



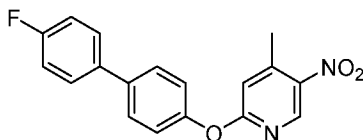
20

Следуя общей методике А, 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нитропиридин получали с выходом 40% (11 ммоль, 3,50 г) из 4-бромфенола (31,9 ммоль, 5,51 г) и 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (29 ммоль, 5,00 г).

- 25 $C_{12}H_9BrN_2O_3$; $M_w = 309,12$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 2,68 (app d, $J = 1,0$ Гц, 3H).

Стадия 2: 2-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метил-5-нитропиридин

30

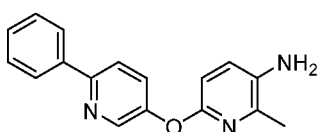


Следуя общей методике Е, 2-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метил-5-нитропиридин получали с выходом 82 % (1,13 ммоль, 0,30 г) из 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нитропиридина (1,13 ммоль, 0,350 мг) и (4-фторфенил)бороновой кислоты (1,70 ммоль, 0,238 мг).

- 5 $C_{18}H_{13}FN_2O_3$; Mw = 324,31 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,89 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 2,69 (s, 3H).

Пример 30: 2-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин

10



- 15 Следуя общей методике В, 2-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин получали с выходом 89% (1,08 ммоль, 300 мг) из 2-метил-3-нитро-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридина (1,22 ммоль, 374 мг).

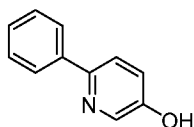
$C_{17}H_{15}N_3O$; Mw = 277,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,40 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,15-7,98 (m, 2H), 7,94 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,55-7,45 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

20

Исходный материал готовили следующим образом:

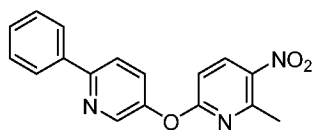
Стадия 1: 6-фенилпиридин-3-ол

25



- 30 Следуя общей методике D, из смеси фенилбороновой кислоты (11,49 ммоль, 1,40 г), 6-бромпиридин-3-ола (5,75 ммоль, 1,00 г), Na_2CO_3 (11,49 ммоль, 1,22 г) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,287 ммоль, 332 мг) в смеси 3:1 DME/ H_2O (0,32 M) получали 6-фенилпиридин-3-ол с выходом 61% (3,50 ммоль, 600 мг).

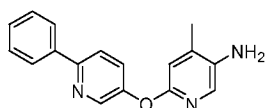
$C_{11}H_9NO$; Mw = 171,20 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,19 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 6,65-6,57 (m, 2H), 6,54-6,49 (m, 1H), 6,40 (dd, J = 8,6, 2,9 Гц, 1H).

Стадия 2: 2-метил-3-нитро-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин

5

Следуя общей методике А, 2-метил-3-нитро-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин получали с 95 % выходом (1,22 ммоль, 374 мг) из 6-хлор-2-метил-3-нитропиридина (1,27 ммоль, 220 мг).

10 $C_{17}H_{13}N_3O_3$; $M_w = 307,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,60 (dd, $J = 2,8, 0,7$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,09-7,93 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 8,7, 0,7$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,56-7,40 (m, 3H), 6,96 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 2,73 (s, 3H).

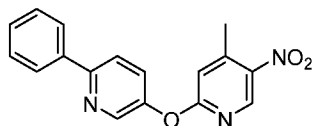
Пример 31: 4-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин

15

Следуя общей методике В, 4-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин получали с 78% выходом (0,30 ммоль, 84 мг) из 4-метил-5-нитро-2-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридина (0,39 ммоль, 120 мг).

20 $C_{17}H_{15}N_3O$; $M_w = 277,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (dd, $J = 2,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,71 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

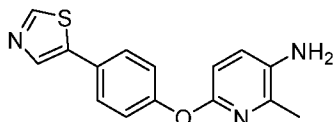
Исходный материал готовили следующим образом:

25 Стадия 1: 4-метил-5-нитро-2-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин

30 Согласно общей методике А, 4-метил-5-нитро-2-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин получали с 76% выходом (0,664 ммоль, 204 мг) из 6-фенилпиридин-3-ола (0,956 ммоль, 164 мг) и 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (0,869 ммоль, 150 мг).

$C_{17}H_{13}N_3O_3$; $M_w = 307,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,87 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,02-7,97 (m, 2H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Гц, 1H), 7,52-7,39 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 2,71 (s, 3H).

5 **Пример 32: 2-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин**



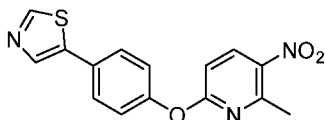
10 Следуя общей методике В, 2-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 64% (0,42 ммоль, 120 мг) из 5-(4-((6-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазола (0,66 ммоль, 206 мг).

$C_{15}H_{13}N_3OS$; $M_w = 283,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,04 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,08 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J =$
15 8,7 Гц, 2H), 6,68 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 5-(4-((6-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол

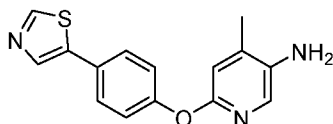
20



Следуя общей методике D, из смеси 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазола (4,89 ммоль, 1,03 г), 6-(4-бромфенокси)-2-метил-3-нитропиридина (3,26
25 ммоль, 1,01 г; пр. 28, стадия 1), Na_2CO_3 (8,15 ммоль, 864 мг) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,163 ммоль, 188 мг, 5% моль) в смеси 4:1 диоксана/ H_2O (0,06 М) получали 5-(4-((6-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол с выходом 20% (0,67 ммоль, 209 мг).

$C_{15}H_{11}N_3O_3S$; $M_w = 313,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,10 (app d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,52 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,91-7,71 (m, 2H), 7,40-7,21 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 2,60 (s, 3H).
30

Пример 33: 4-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин



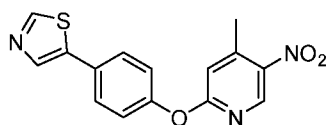
- 5 Следуя общей методике В, 4-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 33% (0,424 ммоль, 0,120 г) из 5-(4-((4-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазола (1,02 ммоль, 0,320 г).

$C_{15}H_{13}N_3OS$; $M_w = 283,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,09 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,73 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 2H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 5-(4-((4-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол

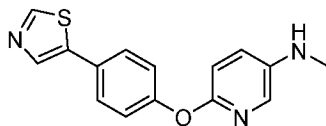
15



- Следуя общей методике Е, 5-(4-((4-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол получали с выходом 40% (1,02 ммоль, 0,320 г) из 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)тиазола (3,78 ммоль, 0,799 мг) и 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нитропиридина (2,52 ммоль, 0,780 г; пр. 29, стадия 1).

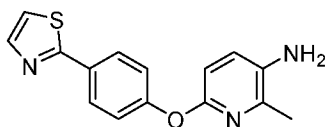
$C_{15}H_{11}N_3O_3S$; $M_w = 313,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,21 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 2,69 (s, 3H).

Пример 34: N-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин



- Следуя общей методике С, N-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 59% (0,18 ммоль, 50 мг) из 6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амина (0,30 ммоль, 80 мг; пр. 11).

$C_{15}H_{13}N_3OS$; $M_w = 283,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,05 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 2,86 (s, 3H).

Пример 35: 2-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин

5

Следуя общей методике В, 2-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 68% (0,434 ммоль, 123 мг) из 2-(4-((6-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазола (0,638 ммоль, 200 мг).

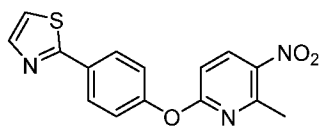
$C_{15}H_{13}N_3OS$; $M_w = 283,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,76 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 2,30 (s, 3H).

10

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2-(4-((6-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол

15

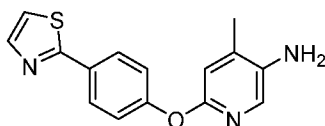


20

Следуя общей методике А, 2-(4-((6-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол получали с выходом 51% (1,44 ммоль, 0,450 г) из 4-(2-тиазолил)фенола (2,82 ммоль, 500 мг) и 6-хлор-2-метил-3-нитропиридина (3,10 ммоль, 536 мг).

$C_{15}H_{11}N_3O_3S$; $M_w = 313,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 6,87 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 2,74 (s, 3H).

25

Пример 36: 4-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин

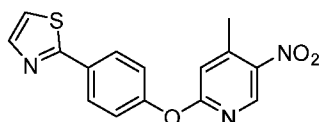
30

Следуя общей методике F, 4-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 94% (1,16 ммоль, 330 мг) из 2-(4-((4-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазола (1,24 ммоль, 390 мг).

$C_{15}H_{13}N_3OS$; $M_w = 283,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,95-7,90 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

5 Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2-((4-((4-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол



10

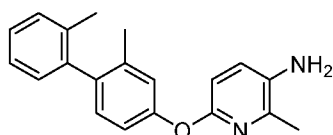
В соответствии с общей методикой А, 2-((4-((4-метил-5-нитропиридин-2-ил)окси)фенил)тиазол получали с выходом 72% (1,24 ммоль, 390 мг) из 4-(тиазол-2-ил)фенола (1,91 ммоль, 339 мг) и 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (1,74 ммоль, 300 мг).

$C_{15}H_{11}N_3O_3S$; $M_w = 313,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 8,09-7,99 (m, 2H), 7,87 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 2,68 (s, 3H).

15

Пример 37: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин

20



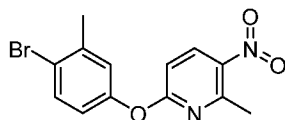
25 Следуя общей методике В, 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин получали с выходом 80% (0,60 ммоль, 183 мг) из 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метил-3-нитропиридина (0,75 ммоль, 250 мг).

$C_{20}H_{20}N_2O$; $M_w = 304,39$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,29-7,16 (m, 4H), 7,06-7,03 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,3, 2,6$ Гц, 1H), 6,63 (dd, $J = 8,5, 0,7$ Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

30

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 6-(4-бром-3-метилфенокси)-2-метил-3-нитропиридин

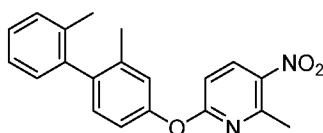


Следуя общей методике А, 6-(4-бром-3-метилфенокси)-2-метил-3-нитропиридин
5 получали с выходом 94% (5,46 ммоль, 1,76 г) из 6-хлор-2-метил-3-нитропиридина (5,79 ммоль, 1,00 г) и 4-бром-3-метилфенола (6,37 ммоль, 1,19 г).

$C_{13}H_{11}BrN_2O_3$; $M_w = 323,15$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

10

Стадия 2: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метил-3-нитропиридин

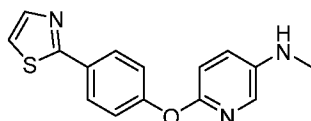


15 Следуя общей методике D, из смеси о-толилбороновой кислоты (3,71 ммоль, 505 мг), 6-(4-бром-3-метилфенокси)-2-метил-3-нитропиридина (2,48 ммоль, 800 мг), Na_2CO_3 (4,95 ммоль, 525 мг) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,124 ммоль, 143 мг, 5% моль) в смеси 3:1 DME/ H_2O (0,43 М) получали 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метил-3-нитропиридин с
выходом 90% (2,24 ммоль, 750 мг).

20 $C_{20}H_{18}N_2O_3$; $M_w = 334,38$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,33-7,21 (m, 3H), 7,19-7,09 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,2, 2,5$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Пример 38: N-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин

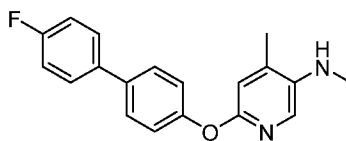
25



Следуя общей методике С, N-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин
получали с выходом 86% (0,32 ммоль, 90 мг) из 6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-
30 амина (0,371 ммоль, 100 мг; пр. 16).

$C_{15}H_{13}N_3OS$; $M_w = 283,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96-7,90 (m, 2H), 7,83 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,68 (dd, $J = 3,1, 0,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Гц, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Гц, 1H), 2,87 (s, 3H).

Пример 39: 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-N,4-диметилпиридин-3-амин

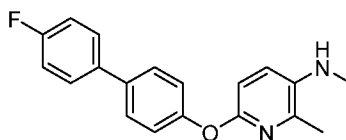


- 5 Следуя общей методике С, 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*,4-диметилпиридин-3-амин получали с выходом 45% (0,15 ммоль, 0,047 г) из 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метилпиридин-3-амин (0,34 ммоль, 100 мг; пр. 29).

$C_{19}H_{17}FN_2O$; $M_w=308,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 4H), 7,10 (t, $J = 8,3$ Гц, 4H), 6,73 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

10

Пример 40: 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*,2-диметилпиридин-3-амин



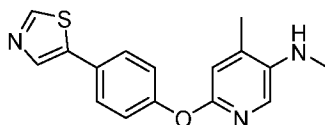
15

- Следуя общей методике С, 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*,2-диметилпиридин-3-амин получали с выходом 72% (0,19 ммоль, 0,060 г) из 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин (0,27 ммоль, 80 мг; пр. 28).

$C_{19}H_{17}FN_2O$; $M_w=308,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,55-7,45 (m, 4H), 7,19-7,00 (m, 5H), 6,74 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,65-1,48 (bs, 1H).

20

Пример 41: *N*,4-диметил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин

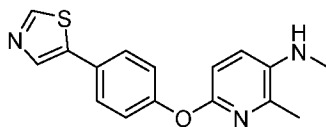


25

- Следуя общей методике С, *N*,4-диметил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 51% (0,091 ммоль, 0,027 г) из 4-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин (0,18 ммоль, 0,050 г; эксп. 33).

30 $C_{16}H_{15}N_3OS$; $M_w = 297,38$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,03 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,00-6,95 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,20 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,73 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,21 (s, 3H).

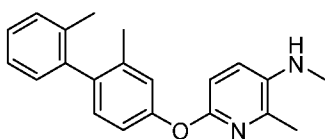
Пример 42: *N*,2-диметил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин



- 5 Следуя общей методике С, *N*,2-диметил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 55% (0,098 ммоль, 29 мг) из 2-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин (0,18 ммоль, 50 мг; пр. 32).
 $C_{16}H_{15}N_3OS$; $M_w = 297,38$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,03 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,78-7,50 (m, 2H), 7,05 - 6,90 (m, 3H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,20 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,73 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,21 (s, 3H).

Пример 43: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*,2-диметилпиридин-3-амин

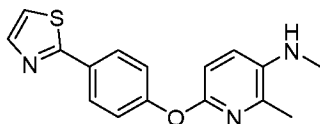
15



- 20 Следуя общей методике С, 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-*N*,2-диметилпиридин-3-амин получали с выходом 82% (0,22 ммоль, 69 мг) из 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин (0,26 ммоль, 80 мг; пр. 37).
 $C_{21}H_{22}N_2O$; $M_w = 318,42$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,18 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,4, 3,3$ Гц, 2H), 6,92 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,70-1,48 (bs, 1H).

Пример 44: *N*,2-диметил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин

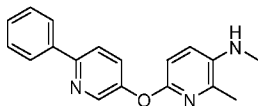
30



Следуя общей методике С, *N*,2-диметил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин получали с выходом 93% (0,404 ммоль, 0,120 г) из 2-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин (0,434 ммоль, 0,123 г; пр. 35).

$C_{16}H_{15}N_3OS$; $M_w = 297,38$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,80 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,25 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,94 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

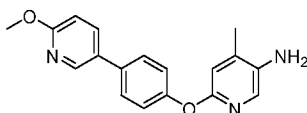
5 **Пример 45: *N*,2-диметил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин**



10 Следуя общему способу С, *N*,2-диметил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин получали с выходом 80% (0,23 ммоль, 67 мг) из 2-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин (0,29 ммоль, 80 мг; пр. 30).

$C_{18}H_{17}N_3O$; $M_w = 291,35$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,40 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,03 (app d, $J = 8,2$, 2H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,21 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,73 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H),
15 2,20 (s, 3H).

Пример 46: 6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенокси)-4-метилпиридин-3-амин



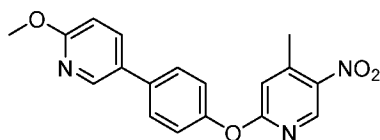
20 Следуя общему способу В, 6-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенокси)-4-метилпиридин-3-амин получали с выходом 55% (0,490 ммоль, 165 мг) из 2-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридина (0,892 ммоль, 0,300 г).

$C_{18}H_{17}N_3O_2$; $M_w = 307,35$ г/моль; δ 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, $J = 5,4$ Гц, 1H),
25 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,12 (dd, $J = 5,4, 1,5$ Гц, 1H), 6,97-6,94 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридин

30

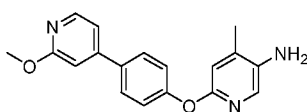


Следуя общей методике Е, 2-(4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридин получали с выходом 55 % (0,892 ммоль, 0,300 г) из 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нитропиридина (1,62 ммоль, 0,500 г; пр. 29, стадия 1) и (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (1,95 ммоль, 0,298 г).

- 5 $C_{18}H_{15}N_3O_4$; Mw= 337,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,69 (s, 3H).

Пример 47: 6-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенокси)-4-метилпиридин-3-амин

10



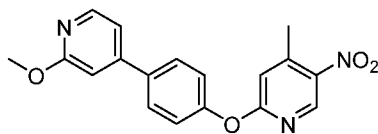
Следуя общей методике В, 6-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенокси)-4-метилпиридин-3-амин получали с выходом 20% (0,091 ммоль, 28 мг) из 2-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридина (0,446 ммоль, 0,150 г).

15

$C_{18}H_{17}N_3O_2$; Mw= 307,35 г/моль; δ 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,38 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,23 (m, 3H), 1,61 (s, 2H).

- 20 Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридин

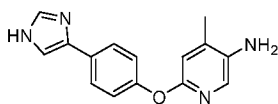


- 25 Следую общей методике Е, 2-(4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридин получали с выходом 28 % (0,446 ммоль, 0,150 г) из 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нитропиридина (1,62 ммоль, 0,500 г; пр. 29, стадия 1) и (2-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (1,95 ммоль, 0,298 г).

30

$C_{18}H_{15}N_3O_4$; Mw= 337,33 г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 8,40 (dd, $J = 2,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,6, 0,7$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,69 (d, $J = 0,8$ Гц, 3H).

Пример 48: 6-(4-(1H-имидазол-4-ил)фенокси)-4-метилпиридин-3-амин

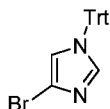


Следуя общей методике В, 6-(4-(1*H*-имидазол-4-ил)фенокси)-4-метилпиридин-3-амин получали с выходом 61% (86 мкмоль, 23 мг) из 2-(4-(1*H*-имидазол-4-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридина (0,10 ммоль, 0,040 г).

$C_{15}H_{14}N_4O$; $M_w = 266,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,72 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,77-6,64 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

10 Исходный материал готовили следующим образом:

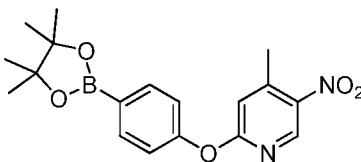
Стадия 1: 4-бром-1-тритил-1*H*-имидазол



К раствору 4-бром-1*H*-имидазола (10,00 ммоль, 2,00 г) в $CHCl_3$ (20 мл) добавляли ТЕА (40,00 ммоль, 4,00 г, 6,0 мл) и смесь охлаждали до $0^\circ C$. Затем добавляли раствор тритил-Cl (10,00 моль, 4,00 г) в 20 мл $CHCl_3$ и смесь перемешивали при КТ в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли 1 М HCl и экстрагировали $CHCl_3$ (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-1-тритил-1*H*-имидазола (4,40 г), который затем использовали без дополнительной очистки.

20 $C_{22}H_{17}BrN_2$; $M_w = 389,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,39-7,30 (m, 10H), 7,16-7,08 (m, 6H), 6,80 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H).

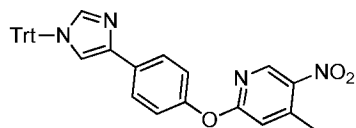
Стадия 2: 4-метил-5-нитро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиридин



Следуя общей методике Е, 4-метил-5-нитро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиридин получали с выходом 95 % (3,09 ммоль, 1,10 г) из 2-(4-бромфенокси)-4-метил-5-нитропиридина (3,23 ммоль, 1,0 г; пр. 29, стадия 1) и бис(пинаколато)диборана (4,79 ммоль, 1,22 г).

$C_{18}H_{21}BN_2O_5$; $M_w = 356,19$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,82 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

Стадия 3: 4-метил-5-нитро-2-(4-(1-тримил-1*H*-имидазол-4-ил)фенокси)пиридин

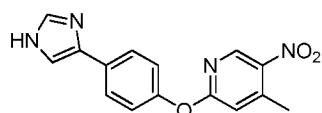


- 5 Следуя общей методике Е, 4-метил-5-нитро-2-(4-(1-тримил-1*H*-имидазол-4-ил)фенокси)пиридин получали с выходом 51% (0,15 ммоль, 81 мг) из 4-метил-5-нитро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиридина (0,3 ммоль, 0,1 г) и 4-бром-1-тримил-1*H*-имидазола (0,4 ммоль, 0,2 г).

$C_{34}H_{26}N_4O_3$; $M_w = 538,61$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 9H), 7,24-7,18 (m, 6H), 7,13-7,07 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 1,0$ Гц, 1H), 2,65 (d, $J = 0,8$ Гц, 3H).

10

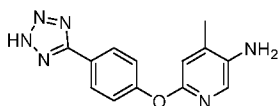
Стадия 4: 2-(4-(1*H*-имидазол-4-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридин



- 15 К раствору 4-метил-5-нитро-2-(4-(1-тримил-1*H*-имидазол-4-ил)фенокси)пиридина (0,15 ммоль, 0,081 г) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl в диоксане (0,19 мл, 4 моляра, 0,75 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток суспендировали в насыщенном растворе $NaHCO_3$ и экстрагировали $CHCl_3$ (3х). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 ,
- 20 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Затем его очищали при помощи Biotage, колонка с силикагелем 25 г, ДХМ и MeOH в качестве элюента с получением 2-(4-(1*H*-имидазол-4-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридина (0,1 ммоль, 0,04 г).

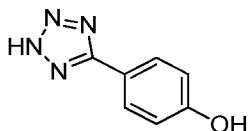
$C_{15}H_{12}N_4O_3$; $M_w = 296,29$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,91 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 6,90-6,79 (m, 1H), 2,67 (d, $J = 0,8$ Гц, 3H).

25

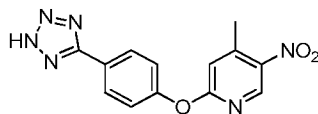
Пример 49: 6-(4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенокси)-4-метилпиридин-3-амин

- 5 В колбе 2-(4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридин (0,14 ммоль, 42 мг) растворяли в EtOH (1,4 мл, 0,10 моль) и продували азотом. Добавляли Pd/C (0,014 ммоль, 15 мг), присоединяли баллон с водородом и смесь вакуумировали/заполняли (3х). Смесь затем оставляли перемешиваться в течение 5 часов. После полной конверсии смесь вакуумировали/заполняли (3х) азотом, фильтровали через шприцевой фильтр и
- 10 концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали на колонке Biotage C18 (25 г, 5-95% MeOH/H₂O + 0,1% HCOOH) с получением 6-(4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенокси)-4-метилпиридин-3-амин (0,097 ммоль, 26 мг) с выходом 69% в виде бледно-желтого твердого вещества.
- $C_{13}H_{12}N_6O$; Mw = 268,28 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,99 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H),
- 15 7,58 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,79 (s, 1H), 2,12 (s, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

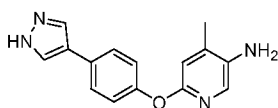
Стадия 1: 4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенол

- 20 В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой с тефлоновым покрытием и охладителем Findenser™, загружали 4-гидроксибензонитрил (8,39 ммоль, 1,00 г), азид натрия (25,2 ммоль, 1,64 г) и гидрохлорид триэтиламина (25,2 ммоль, 3,47 г) и толуол (42,0 мл, 0,20 М). Реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение ночи при интенсивном перемешивании. Затем охлаждали до температуры окружающей среды, выливали в разделительную воронку и экстрагировали H₂O (3х). Объединенные водные фазы по каплям обрабатывали HCl (конц.) для осаждения продукта. Осадок собирали с помощью вакуумной фильтрации и сушили в вакууме с
- 25 получением 4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенола с выходом 88% (7,40 ммоль, 1,19 г) в виде беловатого твердого вещества.
- $C_7H_6N_4O$; Mw = 162,15 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,16 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H).
- 30

Стадия 2: 2-(4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридин

В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенол (0,62 ммоль, 100 мг), 2-хлор-4-метил-5-нитропиридин (1,85 ммоль, 319 мг) и безводный K_2CO_3 (1,85 ммоль, 256 мг). Добавляли ДМФА (2,1 мл, 0,30 мол.) и полученную коричневую суспензию нагревали до 60 °С в течение ночи. После полного превращения (по ТСХ) реакционную смесь оставляли охлаждаться до КТ, концентрировали до минимального количества растворителя и загружали непосредственно в колонку Biotage C18 (картридж 30 г, 5-95% MeOH/H₂O + 0,1% HCOOH) с получением 2-(4-(2*H*-тетразол-5-ил)фенокси)-4-метил-5-нитропиридина (0,15 ммоль, 45 мг) с выходом 24%.

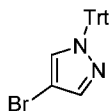
$C_{13}H_{10}N_6O_3$; $M_w = 298,26$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,22-7,99 (m, 2H), 7,52-7,36 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 2,63 (s, 3H).

Пример 50: 6-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенокси)-4-метилпиридин-3-амин

К раствору 4-метил-6-(4-(1-третил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси)пиридин-3-амин (0,08 ммоль, 0,04 г) в ДХМ (0,4 мл) добавляли 4М раствор HCl (0,2 мл, 0,8 ммоль) в диоксане. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли в H₂O и два слоя разделяли. Водный слой промывали ДХМ. Водный слой подщелачивали до pH=8 насыщенным водным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. 6-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенокси)-4-метилпиридин-3-амин получали в виде светло-зеленого твердого вещества с 90% выходом (0,072 ммоль, 19 мг). $C_{15}H_{14}N_4O$; $M_w = 266,30$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,91 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,72-6,67 (m, 1H), 2,20 (app d, $J = 0,8$ Гц, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

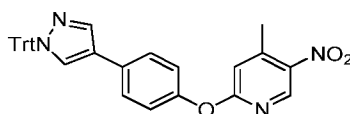
Стадия 1: 4-бром-1-третил-1*H*-пиразол



- 4-бром-1*H*-пиразол (3,40 ммоль, 500 мг) растворяли в ДМФА (4,00 мл, 0,85 моль), помещали в атмосферу N₂ и охлаждали до 0 °С. К раствору добавляли *t*BuOK (4,08 ммоль, 458 мг, 1,20 экв.) и тритил-Cl (3,74 ммоль, 1,04 г, 1,10 экв.) и смесь оставляли перемешиваться при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли H₂O и водный слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили с помощью Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием циклогексана:EtOAc в качестве элюента с получением 4-бром-1-тритил-1*H*-пиразола (2,638 ммоль, 1,027 г) с получением 77% в виде белого твердого вещества.

C₂₂H₁₇BrN₂; Mw = 389,30 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,76 (d, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,51 (d, *J* = 0,7 Гц, 1H), 7,43-7,31 (m, 9H), 7,11-6,99 (m, 6H).

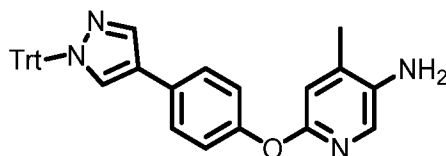
15 Стадия 2: 4-метил-5-нитро-2-(4-(1-тритил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси)пиридин



- Следуя общей методике D, из смеси 4-метил-5-нитро-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пиридина (0,85 ммоль, 302 мг; пр. 48, стадия 2), 4-бром-1-тритил-1*H*-пиразола (0,77 ммоль, 300 мг), K₂CO₃ (1,54 ммоль, 213 мг) и Pd(PPh₃)₄ (0,08 ммоль, 89 мг, 10% моль) в смеси 3:1 DME/H₂O (0,13 М) получали 4-метил-5-нитро-2-(4-(1-тритил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси)пиридин (0,41 ммоль, 223 мг) с выходом 54%.

C₃₄H₂₆N₄O₃; Mw = 538,61 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,87 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 0,9 Гц, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 9H), 7,22-7,16 (m, 6H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,82 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H).

25 Стадия 3: 4-метил-6-(4-(1-тритил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси)пиридин-3-амин

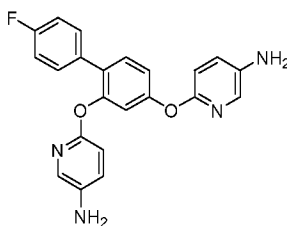


Следуя общей методике В, 4-метил-6-(4-(1-тритил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси)пиридин-3-амин (0,08 ммоль, 0,04 г) получали с 42% выходом из 4-метил-5-нитро-2-(4-(1-тритил-1*H*-пиразол-4-ил)фенокси)пиридина (0,20 ммоль, 0,10 г).

С₃₄H₂₈N₄O; M_w = 508,61 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,89 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 0,8 Гц, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 9H), 7,22-7,17 (m, 6H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,65 (t, *J* = 0,7 Гц, 1H), 3,42 (s, 2H), 2,18 (app d, *J* = 0,8 Гц, 3H).

Пример 51: 6,6'-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2,4-диил)бис(окси))бис(пиридин-3-амин)

10



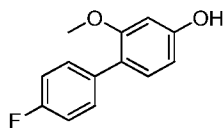
Следуя общей методике В, 6,6'-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2,4-диил)бис(окси))бис(пиридин-3-амин) (0,05 ммоль, 0,02 г) получали из 6,6'-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2,4-диил)бис(окси))бис(3-нитропиридин) (0,156 ммоль, 0,070 г) с выходом 32% после очистки.

С₂₂H₁₇FN₄O₂; M_w = 388,39 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (dd, *J* = 3,1, 0,7 Гц, 1H), 7,64 (dd, *J* = 3,0, 0,7 Гц, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,6, 3,0 Гц, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,61 (dd, *J* = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 3,53 (s, 4H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -115,99.

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 4'-фтор-2-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ол

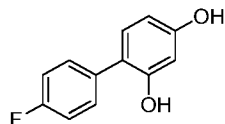
25



Следуя общей методике D, из смеси 4-бром-3-метоксифенола (9,9 ммоль, 2,0 г), (4-фторфенил)бороновой кислоты (11 ммоль, 1,5 г), K₂CO₃ (20 ммоль, 2,7 г) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,985 ммоль, 0,691 г) в смеси 3:1 2-пропанол/H₂O (0,1 М) получали 4'-фтор-2-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ол (5,45 ммоль, 1,19 г) с выходом 55%.

$C_{13}H_{11}FO_2$; $M_w = 218,22$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,40 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,10-7,01 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,47 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Гц, 1H), 3,79 (s, 3H).

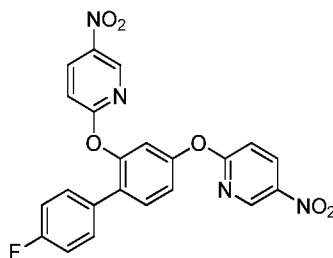
5 Стадия 2: 4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2,4-диол



4'-фтор-2-метокси-[1,1'-бифенил]-4-ол (916 мкмоль, 200 мг) растворяли в ДХМ (9,16 мл, 0,1 М), помещали в N_2 и охлаждали до $-78^\circ C$. ВВГ₃ (1,83 ммоль, 1,83 мл, 1М в ДХМ) добавляли по каплям. Через 30 мин при этой температуре смесь оставляли медленно достигать КТ в течение ночи. Все еще наблюдалось небольшое количество исходного материала, тем не менее реакцию смесь гасили медленным добавлением воды. Водный слой нейтрализовали/подщелачивали 15% NaOH и экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические слои сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с использованием EtOAc:циклогексана с получением 4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2,4-диола (0,74 ммоль, 152 мг) с выходом 81% в виде белого твердого вещества.

$C_{12}H_9FO_2$; $M_w = 204,20$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,48-7,33 (m, 2H), 7,18-7,07 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,65-6,35 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,81 (s, 1H).

Стадия 3: 6,6'-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2,4-диил)бис(окси))бис(3-нитропиридин)



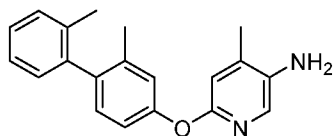
Следуя общей методике А, 6,6'-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2,4-диил)бис(окси))бис(3-нитропиридин) получали с выходом 63% (0,44 ммоль, 195 мг) из 4'-фтор-[1,1'-бифенил]-2,4-диола (0,69 ммоль, 140 мг) и 2-хлор-5-нитропиридина (1,51 ммоль, 239 мг).

$C_{22}H_{13}FN_4O_6$; $M_w = 448,37$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,09 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,93 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,52 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 8,37 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,23 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J = 9,1, 0,6$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,04-6,98 (m, 2H), 6,91 (dd, $J = 9,0, 0,6$ Гц, 1H).

5

Пример 52: 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метилпиридин-3-амин

10



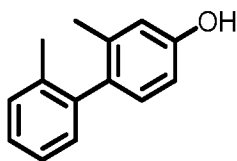
Следуя общей методике В, 6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метилпиридин-3-амин получали с выходом 61% (0,31 ммоль, 94 мг) из 2-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метил-5-нитропиридина (0,508 ммоль, 170 мг)

15

$C_{20}H_{20}N_2O$; $M_w = 304,39$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,71 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Гц, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

20 Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ол

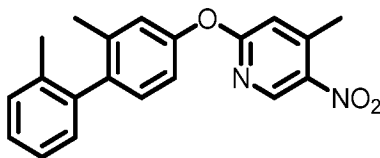


Следуя общей методике D, 2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ол получали с выходом 85% (4,54 ммоль, 0,900 г) из 4-бром-3-метилфенола (5,3 ммоль, 1,0 г) и о-толилбороновой кислоты (6,95 ммоль, 0,944 г).

25

$C_{14}H_{14}O$; $M_w = 198,26$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28-7,18 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,2, 2,6$ Гц, 1H), 5,21 (app d, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

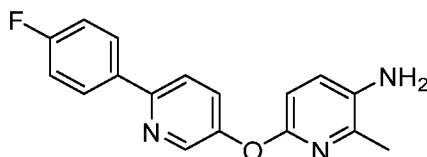
30 **Стадия 2: 2-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метил-5-нитропиридин**



Следуя общей методике А, 2-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метил-5-нитропиридин получали с выходом 61% (0,526 ммоль, 176 мг) из 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (0,869 ммоль, 150 мг) и 2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ола (0,956 ммоль, 190 мг).

$C_{20}H_{18}N_2O_3$; $M_w = 334,37$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30-7,27 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Пример 53: 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин

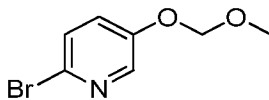


Следуя общей методике В, 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин получали с выходом 89% (2,80 ммоль, 732 мг) из 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-2-метил-3-нитропиридина (2,80 ммоль, 910 мг).

$C_{17}H_{14}FN_3O$; $M_w = 295,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,49 (dd, $J = 2,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,64 (dd, $J = 8,4, 0,7$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 6,68 (dd, $J = 8,4, 0,7$ Гц, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2-бром-5-(метоксиметокси)пиридин

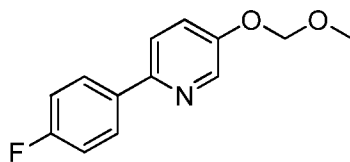


К раствору 6-бромпиридин-3-ола (29 ммоль, 5,0 г), в сухом ДМФА (29 мл), под N_2 при $0^\circ C$ добавляли порциями NaH (29 ммоль, 1,1 г, 60% масс). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч. Затем медленно добавляли метилхлорметиловый эфир (29 ммоль, 2,3 г, 2,2 мл). Смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 1 ч и затем оставляли нагреваться до КТ в течение выходных. Реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$. Смесь нагревали до КТ и разбавляли H_2O . Смесь экстрагировали

AcOEt (3x). Объединенные органические слои промывали H₂O (3x) и соевым раствором. Смесь сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт, 2-бром-5-(метоксиметокси)пиридин (29 ммоль, 6,3 г), выделяли в виде бесцветного масла с количественным выходом.

- 5 $C_7H_8BrNO_2$; $M_w = 218,05$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (dd, $J = 3,1, 0,6$ Гц, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Гц, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,46 (s, 3H).

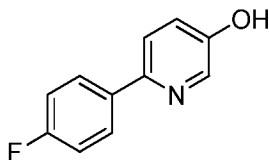
Стадия 2: 2-(4-фторфенил)-5-(метоксиметокси)пиридин



- 10 Следуя общей методике D, из смеси (4-фторфенил)бороновой кислоты (32,0 ммоль, 4,4 г), 2-бром-5-(метоксиметокси)пиридина (29,0 ммоль, 6,3 г), K₂CO₃ (58,0 ммоль, 8,0 г) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,9 ммоль, 2,0 г) в 4:1 смеси 2-пропанол/H₂O (0,1 М) получали 2-(4-фторфенил)-5-(метоксиметокси)пиридин с выходом 56% (16,20 ммоль, 3,79 г).

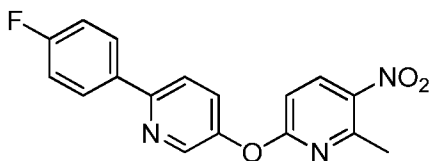
- $C_{13}H_{12}FNO_2$; $M_w = 233,24$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,46 (dd, $J = 2,9, 0,7$ Гц, 1H), 7,97-7,83 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 8,7, 0,7$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,9, 8,5$ Гц, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,51 (s, 3H).

Стадия 3: 6-(4-фторфенил)пиридин-3-ол



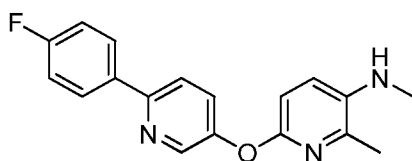
- 20 К раствору 2-(4-фторфенил)-5-(метоксиметокси)пиридина (16,20 ммоль, 3,79 г) в диоксане (20 мл) при КТ добавляли 4М раствор HCl (146 ммоль, 36,6 мл) в диоксане. Смесь нагревали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в H₂O и экстрагировали ДХМ (3x). Водный слой нейтрализовали до pH=6-7 при помощи
- 25 твердого Na₂CO₃. Осажденное белое твердое вещество отфильтровывали, промывали гексаном и сушили под вакуумом в течение 2 ч с получением 6-(4-фторфенил)пиридин-3-ола (15,0 ммоль, 2,83 г) с выходом 92%.

$C_{11}H_8FNO$; $M_w = 189,19$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,9, 0,7$ Гц, 1H), 8,09-7,93 (m, 2H), 7,78 (dd, $J = 8,7, 0,7$ Гц, 1H), 7,33-7,15 (m, 3H).

Стадия 4: 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-2-метил-3-нитропиридин

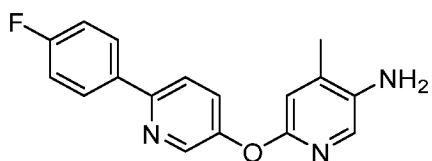
Следуя общему способу А, 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-2-метил-3-
 5 нитропиридин получали со 100 % выходом (3,00 ммоль, 900 мг) из 6-(4-
 фторфенил)пиридин-3-ола (3,00 ммоль, 600 мг) и 6-хлор-2-метил-3-нитропиридина (3,00
 ммоль, 500 мг).

$C_{17}H_{12}FN_3O_3$; $M_w = 325,29$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58 (dd, $J = 2,7, 0,7$ Гц, 1H),
 1H), 8,42 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,03-7,96 (m, 2H), 7,76 (dd, $J = 8,7, 0,7$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J =$
 10 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,96 (dd, $J = 8,9, 0,7$ Гц, 1H), 2,72 (s, 3H).

Пример 54: 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-N,2-диметилпиридин-3-амин

15 Следуя общей методике С, 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-N,2-
 диметилпиридин-3-амин получали с выходом 70% после очистки (0,810 ммоль, 0,250 г)
 из 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амина (1,155 ммоль, 0,341
 г) и параформальдегида (1,617 ммоль, 1,40 экв.).

$C_{18}H_{16}FN_3O$; $M_w = 309,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,38 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H),
 20 8,08 (dd, $J = 8,9, 5,6$ Гц, 2H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,7, 2,9$ Гц, 1H), 7,30 (t,
 $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,86 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 5,21 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 2,73
 (d, $J = 5,0$ Гц, 3H), 2,20 (s, 3H).

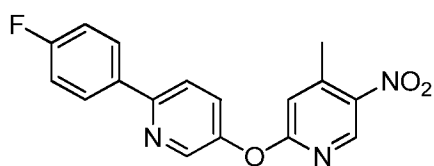
Пример 55: 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-4-метилпиридин-3-амин

Следуя общей методике В, 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-4-метилпиридин-3-амин получали с выходом 96% (2,58 ммоль, 763 мг) из 2-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-нитропиридина (2,70 ммоль, 900 мг).

5 $C_{17}H_{14}FN_3O$; $M_w = 295,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,48 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,1, 0,6$ Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,19 (app. t, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 2-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-нитропиридин



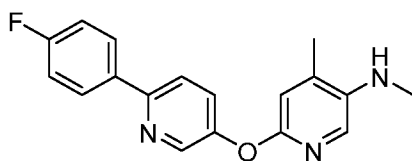
10

Следуя общей методике А, 2-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-4-метил-5-нитропиридин получали с выходом 90% (2,70 ммоль, 900 мг) из 6-(4-фторфенил)пиридин-3-ола (3,00 ммоль, 600 мг; пр. 53, стадия 3) и 2-хлор-4-метил-5-нитропиридина (5,00 ммоль, 800 мг).

15 $C_{17}H_{12}FN_3O_3$; $M_w = 325,29$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 8,55 (dd, $J = 2,8, 0,6$ Гц, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,76 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,6, 2,8$ Гц, 1H), 7,17 (app. t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 2,72 (s, 3H).

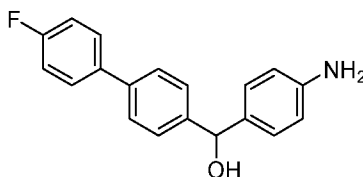
Пример 56: 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-*N*,4-диметилпиридин-3-амин

20



25 Следуя общей методике С, 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-*N*,4-диметилпиридин-3-амин получали с выходом 69% после очистки (0,786 ммоль, 0,243 г) из 6-((6-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)окси)-4-метилпиридин-3-амина (1,14 ммоль, 0,337 г) и параформальдегида (1,60 ммоль, 1,40 экв.).

$C_{18}H_{16}FN_3O$; $M_w = 309,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,41 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,11-8,03 (m, 2H), 7,94 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Гц, 1H), 7,36-7,24 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 5,14 (q, $J = 4,9$ Гц, 1H), 2,74 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 2,15 (s, 3H).

Пример 57: (4-аминофенил)(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанол

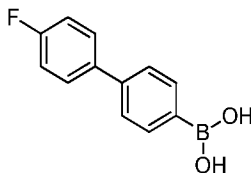
5

Следуя общей методике F, (4-аминофенил)(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанол получали с выходом 98% после очистки (1,55 ммоль, 0,445 г) из (4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-нитрофенил)метанола (1,52 ммоль, 0,500 г).

10

$C_{19}H_{16}FNO$; $M_w = 293,33$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56-7,48 (m, 4H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,13-7,07 (m, 2H), 6,71-6,60 (m, 2H), 5,80 (s, 1H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: (4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)бороновая кислота

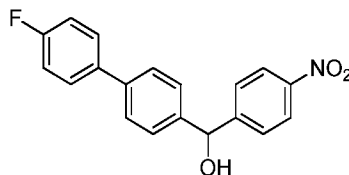
15

К раствору 4-бром-4'-фтор-1,1'-бифенила (1,99 ммоль, 0,500 г) в сухом ТГФ (19,9 мл) при $-78^\circ C$ в инертной атмосфере по каплям добавляли *трет*-бутиллитий (2,390 ммоль, 1,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 20 мин перед добавлением по каплям триметилбората (1,99 ммоль, 0,222 мл). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь доводили до КТ и гасили 1 н. HCl и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, отфильтровывали наблюдаемый осадок и сушили на воздухе с получением (4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)бороновой кислоты (1,852 ммоль, 0,400 г) с выходом 93% в виде белого порошка.

20

Спектры ЯМР были идентичны тем, о которых сообщалось ранее (Neyu, et al., WO 2003 022842).

25

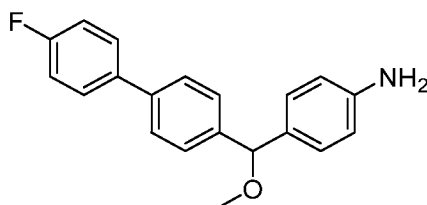
Стадия 2: (4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-нитрофенил)метанол

К раствору димера хлор(1,5-циклооктадиена)родия(I) (0,093 ммоль, 0,046 г) в сухом диоксане (12,3 мл) при КТ в инертной атмосфере добавляли гидроксид калия (1,852 ммоль, 1,234 мл) и смесь перемешивали в течение 3 мин. К этому раствору добавляли

(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)бороновую кислоту (1,852 ммоль, 0,400 г), а затем 4-нитробензальдегид (3,760 ммоль, 0,560 г). Смесь перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре, а затем гасили добавлением солевого раствора. Смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Biotage KP-Sil 50 г, гексан/EtOAc, 0-20%) с получением (4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-нитрофенил)метанола (1,46 ммоль, 0,473 г) с выходом 79% в виде белого твердого вещества.

C₁₉H₁₄ FNO₃; Mw = 323,32 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25-8,16 (m, 2H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,56-7,48 (m, 4H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,17-7,06 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 2,41 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -115,19.

Пример 58: 4-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(метокси)метил)анилин

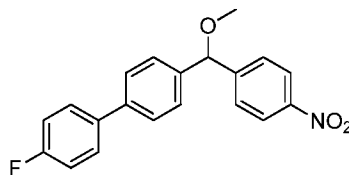


Следуя общей методике F, 4-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(метокси)метил)-анилин получали с 78% выходом после очистки (1,30 ммоль, 0,400 г) из 4-фтор-4'-(метокси(4-нитрофенил)метил)-1,1'-бифенила (1,78 ммоль, 0,600 г).

C₂₀H₁₈FNO; Mw = 307,37 г/моль; ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,59-7,44 (m, 4H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,22-7,00 (m, 4H), 6,76-6,55 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 3,38 (s, 3H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 4-фтор-4'-(метокси(4-нитрофенил)метил)-1,1'-бифенил

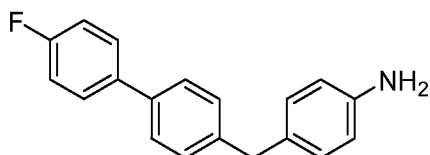


К раствору (4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-нитрофенил)метанола (0,464 ммоль, 0,15 г; пр. 57, стадия 2) в ацетоне (4,64 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,392 ммоль, 0,453 г), а затем йодметан (0,696 ммоль, 0,044 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч в герметично закрытой пробирке при 60 °C. Охлажденную реакционную смесь непосредственно загружали на диоксид кремния и остаток очищали

с помощью флэш-хроматографии (Biotage KP-Sil 25 г, гексан/EtOAc, 0-20%) с получением 4-фтор-4'-(метокси(4-нитрофенил)метил)-1,1'-бифенила (0,406 ммоль, 0,137 г) с выходом 88%.

$C_{20}H_{16}FNO_3$; $M_w = 337,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22-8,17 (m, 2H), 7,61-7,48 (m, 6H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,15-7,07 (m, 2H), 5,36 (s, 1H), 3,43 (s, 3H).

Пример 59: 4-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)анилин

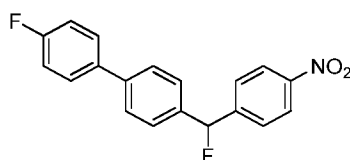


Следуя общей методике F, 4-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)анилин получали с выходом 60% после очистки (1,30 ммоль, 0,154 г) из 4-фтор-4'-(фтор(4-нитрофенил)метил)-1,1'-бифенила (0,92 ммоль, 0,300 г).

$C_{19}H_{16}FN$; $M_w = 277,34$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56-7,50 (m, 2H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,71-6,66 (m, 2H), 3,94 (s, 2H).

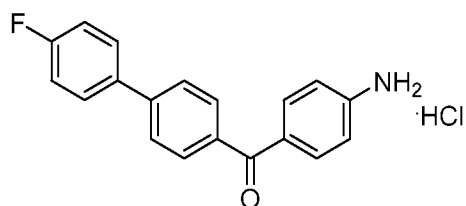
Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: 4-фтор-4'-(фтор(4-нитрофенил)метил)-1,1'-бифенил



К раствору (4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-нитрофенил)метанола (1,54 ммоль, 0,500 г; пр. 57, стадия 2) в сухом ДХМ (7,73 мл) в инертной атмосфере при $-78^\circ C$ добавляли по каплям диэтиламино-серный трифторид (1,85 ммоль, 0,245 мл). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч, затем доводили до КТ. Затем реакционную смесь гасили с использованием насыщенного раствора $NaHCO_3$. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-фтор-4'-(фтор(4-нитрофенил)метил)-1,1'-бифенила (1,38 ммоль, 0,450 г) с выходом 89 % в виде твердого вещества желтого цвета.

$C_{19}H_{13}F_2NO_2$; $M_w = 325,31$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29-8,22 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 6H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 47,0$ Гц, 1H).

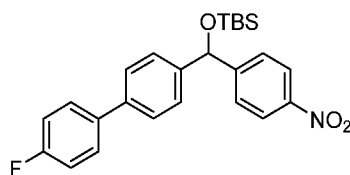
Пример 60: (4-аминофенил)(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанона гидрохлорид

К раствору *трет*-бутил-(4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)фенил)карбамата (0,51 ммоль, 0,200 г) в ДХМ (10 мл) добавляли 3 мл 4М HCl в диоксане и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток суспендировали в Et₂O, обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин и отфильтровывали. Остаток промывали Et₂O, а затем сушили на воздухе с получением (4-аминофенил)(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метанона гидрохлорида с выходом 58% (0,29 ммоль, 0,098 г).

C₁₉H₁₄FNO · HCl; M_w = 291,33 г/моль; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,33 (s), 7,90-7,74 (m, 8H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 2H).

Исходный материал готовили следующим образом:

Стадия 1: *трет*-бутил((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-нитрофенил)метокси)диметилсилан

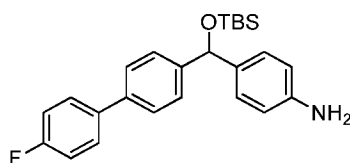


К раствору (4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-нитрофенил)метанола (3,09 ммоль, 1,00 г; пр. 57, стадия 2) в ДМФА (31 мл) при КТ добавляли имидазол (6,09 ммоль, 0,421 г) и *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (4,02 ммоль, 0,606 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления солевого раствора и экстрагировали Et₂O (3х). Объединенные органические слои промывали водой (5х), а отделенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Очищали с помощью флэш-хроматографии (Biotage KP-Sil 50 г, гексан/EtOAc, 0-20%) с получением *трет*-

бутил-(((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-нитрофенил)метокси)диметилсилана (1,37 ммоль, 0,600 г) с выходом 44% в виде белого твердого вещества.

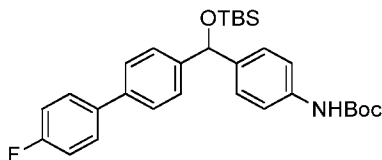
$C_{25}H_{28}FNO_3Si$; $M_w = 437,58$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,20-8,17 (m, 2H), 7,61-7,46 (m, 6H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 0,94 (app d, 9H), 0,04 (bs, 3H), 0,01 (bs, 3H).

Стадия 2: 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)анилин



Следуя общей методике F, 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)анилин получали с выходом 99% (12,50 ммоль, 5,10 г) из трет-бутил-(((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-нитрофенил)метокси)диметилсилана (12,57 ммоль, 5,50 г). $C_{25}H_{30}FNO_3Si$; $M_w = 407,60$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,56-7,35 (m, 6H), 7,17-7,03 (m, 4H), 6,66-6,59 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 0,92 (app d, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,03 (s, 3H).

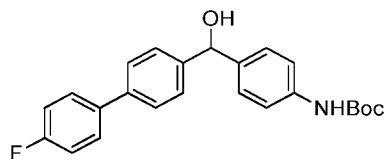
Стадия 3: трет-бутил (4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)фенил)карбамат



К раствору 4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)анилина (14,72 ммоль, 6,00 г) в ДХМ (75 мл) при КТ добавляли ДМАП (1,472 ммоль, 0,18 г) и триэтиламин (29,4 ммоль, 4,1 мл). К этому перемешиваемому раствору добавляли раствор Вос ангидрида (10,83 ммоль, 5,50 г) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи, затем промывали водой и 1 н. HCl. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(4-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)фенил)карбамата (12,80 ммоль, 6,5 г) с выходом 87%.

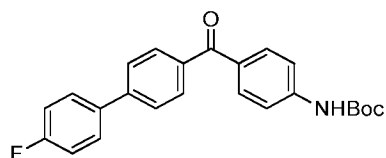
$C_{30}H_{38}FNO_3Si$; $M_w = 507,71$ г/моль; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,54-7,48 (m, 2H), 7,48-7,27 (m, 8H), 7,15-7,04 (m, 2H), 5,75 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J = 4,9$ Гц, 9H), 0,98-0,81 (m, 9H), 0,09 до -0,12 (m, 6H).

Стадия 4: *трет*-бутил (4-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(гидрокси)метил)фенил)карбамат



К раствору *трет*-бутил (4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(гидрокси)метил)фенил)карбамата (10,83 ммоль, 5,50 г) в ТГФ (110 мл) при КТ в инертной атмосфере добавляли фторид тетрабутиламмония (16,25 ммоль, 8,12 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, затем разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали Et_2O (2х). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Biotage KP-Sil 100 г, гексан/ EtOAc , 0-80%) с получением *трет*-бутил-(4-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(гидрокси)метил)фенил)карбамата (6,40 ммоль, 2,52 г) с выходом 59% в виде пены. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$; $M_w = 393,45$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54-7,46 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 4H), 7,23-7,18 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 5: *трет*-бутил (4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)фенил)карбамат



К раствору *трет*-бутил-(4-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(гидрокси)метил)фенил)карбамата (0,762 ммоль, 0,300 г) в ДХМ (80 мл) добавляли MnO_2 (4,57 ммоль, 0,40 г) и суспензию перемешивали при КТ в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через фриттованную воронку и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (Biotage KP-Sil 25 г, гексан/ EtOAc , 0-40%) с получением *трет*-бутил-(4-(4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбонил)фенил)карбамата (0,588 ммоль, 0,230 г) с выходом 77% в виде желтого твердого вещества. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FNO}_3$; $M_w = 391,43$ г/моль; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,94-7,80 (m, 4H), 7,71-7,56 (m, 4H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЙ

Идентификация соединений, обладающих высокой активностью против раковых заболеваний человека, вызванных NOTCH

5

Для определения противораковой активности соединений линию клеток положительного по NOTCH/вызванного NOTCH Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза человека RPMI 8402 обрабатывали выбранными соединениями и измеряли понижающую регуляцию генов-мишеней NOTCH.

10

Материалы и методы

Клеточная культура

Один миллион клеток линии положительного по NOTCH Т-ОЛЛ человека RPMI 8402 обрабатывали соединениями, нацеленными на NOTCH, в концентрации 1 мкМ в течение 15 24 часов. После обработки клетки собирали и промывали 1х PBS. Тотальную РНК и тотальные белковые лизаты экстрагировали, как описано ниже.

Экстракция РНК

Тотальную РНК экстрагировали из клеток с использованием набора для экстракции TRIzol® (Invitrogen). Вкратце, 1×10^6 клеток промывали ледяным 1хPBS и лизировали в 20 1 мл раствора TRIzol® в течение 5 минут при комнатной температуре для диссоциации нуклеопротеиновых комплексов. Затем лизированные клетки обрабатывали 200 мкл хлороформа и энергично встряхивали в течение 15-30 секунд, и инкубировали при комнатной температуре в течение 2-3 минут. Образцы центрифугировали при 14000 об/мин с использованием настольной центрифуги Eppendorf в течение 10 минут при 4°C. 25 После центрифугирования верхнюю водную фазу переносили в новые пробирки Eppendorf. Для осаждения тотальной РНК к отделенной водной фазе добавляли 500 мкл изомилового спирта и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 минут. Осадок РНК получали путем центрифугирования образцов при 4°C в течение 10 минут. 30 Полученный осадок РНК промывали 1 мл ледяного 75% этанола и центрифугировали при 14000 об/мин при 4°C. Осадок РНК сушили от избытка этанола и ресуспендировали в 40 мкл воды DPEC.

Синтез кДНК:

Тотальную РНК, экстрагированную из клеток, использовали для синтеза кДНК путем реакции обратной транскрипции. Обратную транскрипцию выполняли в соответствии с одним из двух следующих протоколов.

- 5 В первом протоколе для реакции обратной транскрипции использовали SuperScript™ RT (Invitrogen). Концентрацию РНК измеряли с использованием спектрофотометра ND-1000 NanoDrop® (Witec AG), и 500 нг тотальной РНК смешивали с 10 мМ смесью дНТФ и 100 нг случайных праймеров. Реакционную смесь инкубировали при 65°C в течение 5 минут и быстро инкубировали на льду в течение 1 минуты. После инкубации на льду
- 10 добавляли 5х буфер для синтеза первой цепи и 0,1М DTT, и смесь инкубировали в течение 2 минут при 25°C. Для начала реакции обратной транскрипции к реакционной смеси добавляли 200 ед. обратной транскриптазы SuperScript™ II и инкубировали при 42°C в течение 50 минут. Реакцию останавливали путем инкубации реакционной смеси при 75°C в течение 15 минут.
- 15 Во втором протоколе обратную транскрипцию выполняли с использованием мастер-смеси PrimeScript RT (Takara). Концентрацию РНК измеряли с использованием спектрофотометра ND-1000 NanoDrop® (Witec AG), и 1 мкг тотальной РНК смешивали с 4 мкл 5X PrimeScript RT Master Mix в общем объеме реакции 20 мкл. Реакционную смесь инкубировали при 37 ° C в течение 15 минут с последующей тепловой
- 20 инактивацией при 85 ° C в течение 5 секунд.

Количественные ПЦР-анализы в реальном времени

Количественную ПЦР с детекцией в реальном времени проводили с использованием системы 7900 HT Fast Real-Time PCR (Applied Biosystems) или системы QuantStudio 3 (ThermoFisher). Вкратце, использовали 12,5 нг матричной кДНК с концентрацией праймера 0,5 мкМ каждый и 1X SYBR зеленого красителя в конечном объеме 10 мкл в формате 96-луночного или 384-луночного планшета. Кривые плавления и значения ct анализировали с помощью программного обеспечения SDS (Applied Biosystems) или программного обеспечения QuantStudio Design and Analysis (ThermoFisher).

10 Анализ методом вестерн-блоттинга:

Клетки лизировали в буфере RIPA (50 мМ Трис.Cl, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 1% нонидет Р-40, 0,5% дезоксихолат натрия и 0,1% SDS) в течение 30 минут при 4°C. Лизированные клетки центрифугировали с удалением осадка при 14000 об/мин при 4°C. Надосадочную жидкость переносили в новую пробирку Эппендорфа. Концентрацию белка определяли методом Бредфорда с использованием спектрофотометра (Ultrospec 3000 Pro).

Изначально для вестерн-блоттинга 40 мкг белка денатурировали в 1х гелевом загрузочном буфере SDS (100 мМ Трис.Cl, pH 6,8, 200 мМ DTT, 4% SDS, 0,2% бромфенола, 20% глицерина) путем нагревания при 99 °C в течение 5 минут. Образцы денатурированного белка хранили на льду до загрузки на акриламидный гель. Образцы анализировали на 8% или 10% акриламидном геле в Трис-глициновом буфере для электрофореза (25 мМ Трис, 250 мМ глицин, 0,1% SDS). После разделения на акриламидном геле образцы белка переносили на мембрану ПВДФ (PEQ lab, номер по каталогу 39-3010) с использованием буфера для блоттинга (39 мМ глицин, 48 мМ основание Трис, 0,037% SDS и 20% метанола).

Для иммуноблоттинга мембраны блокировали 5% молоком и инкубировали в течение ночи совместно с первичными антителами при 4°C. Мембрану промывали 1× TBST (1× TBS + 0,5% Твин 20) в течение 5 минут (3 раза) и инкубировали совместно с вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена (HRP), в течение одного часа при комнатной температуре. Сигнал детектировали с помощью хемилюминесцентного субстрата Super Signal West (Thermo Scientific, номер по каталогу 34077).

Позже проводили вестерн-блоттинг с использованием JESS (ProteinSimple, biotechnne). Образцы, содержащие 0,8 мкг белка, денатурировали в загрузочном буфере, содержащем

ДТТ, путем нагревания при 95 °С в течение 5 минут. Образцы анализировали на гелевой матрице 12-230 кДа, время инкубации для первичных и вторичных антител составляло 1 час и 30 минут, соответственно. Данные анализировали с использованием программного обеспечения Compass для SW (ProteinSimple, Bio-Techne).

5

Анализ пролиферации Alamarblue/PrestoBlue

Проводили анализы пролиферации Alamarblue® (аламаровый синий) и PrestoBlue (престо синий) для определения кинетики роста клеток, обработанных ингибиторами Notch. Alamarblue® и PrestoBlue состоит из субстрата резазурина, проникаемого для
10 клеток. В метаболически активных и пролиферирующих клетках резазурин превращается в резорурфин за счет внутренней восстанавливающей способности живых клеток и вызывает красную флуоресценцию. Поэтому выработка резорурфина служит индикатором жизнеспособности клеточной популяции.

Анализ пролиферации проводили путем высевания 5000 клеток/лунка в 96-луночный
15 планшет. Клетки обрабатывали ДМСО или соединениями в течение 72 часов с использованием диапазонов концентраций 0,01-10 мкМ. Каждая концентрация тестировалась в 4 повторах. Для определения кинетики роста в каждую лунку добавляли 10 мкл Alamar blue® или PrestoBlue (Invitrogen) и инкубировали в течение 4 часов. Считывание проводили с использованием многопланшетного ридера Tecan F500 (Tecan)
20 или многопланшетного ридера Varioskan LUX (ThermoFisher).

Пример 27: Соединения, проявляющие высокую эффективность против раковых заболеваний человека, вызванных NOTCH

Чтобы определить противораковую активность соединений по сравнению с 6-(4-трет-
25 бутилфеноксипиридин-3-амином (описанным в WO2013/093885), линию клеток положительного по/вызываемого NOTCH Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза человека RPMI 8402 обработали выбранными соединениями. Как показано на фиг. 1 и в таблице 1, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-N-метилпиридин-3-амин,
30 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-3-фтор-N-метиланилин, 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин, N-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин и 6-(2-((4-аминофеноксипиридин-3-ил)окси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-

ил)окси)пиридин-3-амин проявляют антипролиферативную активность в 1,05х-9х выше, чем 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амин.

Соединение	Антипролиферативные значения IC ₅₀ (мкМ) (кратное изменение по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином)
6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амин*	0,74 (1X)
4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)анилин	0,17 (4,35х)
6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-N-метилпиридин-3-амин	0,11 (6,72х)
4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-3-фтор-N-метиланилин	0,70 (1,05х)
6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин	0,083 (8,91х)
6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин	0,11 (4,35х)
6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин	0,11 (4,35х)
N-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин	0,50 (1,5х)
6-((2-(2-(4-аминофенокси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин	0.92 (8.0х)

* Сравнительное соединение, описанное в WO2013/093885

Таблица 1: Антипролиферативный эффект соединений на клетки человека с лейкозом, положительным по NOTCH. Клетки обрабатывали соединениями (диапазон концентраций 0,01-10 мкМ) в течение 72 часов. Антипролиферативный эффект измеряли с использованием анализа с аламаровым синим (подробнее см. Материал и методы). Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения Graph Prism.

Пример 28: Понижающая регуляция транскриптов мРНК генов-мишеней NOTCH

Для дальнейшего определения активности и эффективности соединений в отношении NOTCH (по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином), линии клеток положительного по NOTCH лейкоза человека обрабатывали соединениями в течение 24 часов в концентрации 1 мкМ. Влияние на передачу сигнала NOTCH исследовали путем количественного определения уровней транскриптов мРНК генов-мишеней NOTCH с помощью количественной ПЦР. Повышение активности свежесинтезированных соединений рассчитывали как процентное улучшение по сравнению с активностью 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амин. Как показано в таблице 2, соединения проявляют повышенную эффективность в снижении экспрессии генов-мишеней NOTCH, таких как HES1, cMYC и DTX1.

Название соединения	Улучшение способности понижающе регулировать гены-мишени NOTCH в раковых клетках человека (экспрессия мРНК) в процентах у соединений по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином		
	HES1	cMYC	DTX1
6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амин*	100	100	100
4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)анилин	109	153	109
6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-N-метилпиридин-3-амин	ND	См. Фиг. 2 (белок)	ND
3-фтор-4-(4-(пиридин-4-ил)фенокси)анилин	135	188	122
4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-3-фтор-N-метиланилин	130	118	109
6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-N-метилпиридин-3-амин	ND	134	ND

6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин	158	144	106
6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин	118	ND	116
6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин	141	144	106
6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин	145	139	107
N-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин	ND	См. Фиг. 3 (белок)	ND
(4'-((5-аминопиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)метанол	109	ND	112
6-((3'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин	132	185	111
2-(4'-((5-аминопиридин-2-ил)окси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид	106	ND	112
6-((2-(4-аминофенокси)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин	125	ND	125
6,6'-([1,1'-бифенил]-2,4-диилбис(окси))бис(пиридин-3-амин)	131	157	124
6-((2-(2-(4-аминофенокси)этил)-[1,1'-	139	190	128

бифенил]-4- ил)окси)пиридин-3-амин			
---------------------------------------	--	--	--

* Сравнительное соединение, описанное в WO2013/093885

Таблица 2: Лейкозные клетки человека RPMI8402 обрабатывали соединениями в концентрации 1 мМ в течение 24 часов при 37С. Тотальную РНК экстрагировали, синтезировали кДНК и количественно оценивали экспрессию РНК соответствующих генов с использованием количественной ПЦР (кПЦР). Активность 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амин в отношении понижающей регуляции генов-мишеней NOTCH была принята за 100% и соответствующее повышение активности различных соединений рассчитывали с использованием активности 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амин в качестве контрольной точки. ND: не определено.

Пример 29: Понижающая регуляция генов-мишеней NOTCH на уровне белка

Чтобы дополнительно подтвердить активность и эффективность соединений в отношении NOTCH, линии клеток положительного по NOTCH лейкоза человека обрабатывали выбранными соединениями в течение 24 часов при концентрации 1 мкМ. Лизаты общего белка анализировали с помощью вестерн-блоттинга с использованием антител N1-ICD (расщепленного и активного внутриклеточного домена NOTCH1), сМYC и антител, специфичных к актину. Как показано на фиг. 2 и 3, по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином (описанным в WO2013/093885), 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-N-метилпиридин-3-амин, 6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин и N-метил-6-(6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин демонстрируют более сильную понижающую регуляцию сМYC и N1-ICD (два гена-мишени передачи сигналов NOTCH в лейкозных клетках человека).

Пример 30: Соединения, проявляющие высокую эффективность против раковых заболеваний человека, вызванных NOTCH

Чтобы определить противораковую активность соединений по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином (описанным в WO2013/093885), линию клеток положительного по/вызываемого NOTCH Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза человека RPMI 8402 обработали выбранными соединениями. Соединения,

показанные на фиг. 1 и в таблице 3, демонстрируют в 1,5-24 раза более высокую антипролиферативную активность, чем 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амин.

Соединение	Антипролиферативные значения IC ₅₀ (мкМ) (кратное изменение по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином)
6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амин*	0,74 (1X)
6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин	<0,03 (>24x)
6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-N-метилпиридин-3-амин	0,2 (3,7x)
2-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин	<0,03 (>24x)
4-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин	0,05 (14,8x)
2-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин	0,5 (1,5x)
4-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин	<0,03 (>24x)
N-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин	0,15 (4,9x)
2-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин	0,45 (1,6x)

* Сравнительное соединение, описанное в WO2013/093885

Таблица 3: Антипролиферативный эффект соединений на клетки человека с лейкозом, положительным по NOTCH. Клетки обрабатывали соединениями (диапазон концентраций 0,03-100 мкМ) в течение 72 часов. Антипролиферативный эффект измеряли с использованием анализа PrestoBlue (подробности см. в разделе Материал и методы). Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения Graph Prism.

Пример 31: Понижающая регуляция генов-мишеней NOTCH на уровне белка

Чтобы дополнительно подтвердить активность и эффективность соединений в отношении NOTCH, линии клеток положительного по NOTCH лейкоза человека обрабатывали выбранными соединениями в течение 24 часов в концентрации 1 мкМ. Лизаты общего белка анализировали с помощью вестерн-блоттинга Jess с использованием N1-ICD (расщепленного и активного внутриклеточного домена NOTCH1), антител, специфичных к cMYC и GAPDH. Соединения, показанные в таблице 4, демонстрируют более сильную понижающую регуляцию cMYC и N1-ICD (оба гена-мишени прямой передачи сигналов NOTCH в лейкозных клетках человека) по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином (описанным в WO2013/093885).

Название соединения	Улучшение (в процентах) способности понижающе регулировать гены-мишени NOTCH в раковых клетках человека (экспрессия белка) у соединений по сравнению с 6-(4-трет- бутилфенокси)пиридин-3-амином	
	cMYC	N1-ICD
6-(4-трет- бутилфенокси)пиридин-3- амин*	100	100
6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4- ил)окси)-2-метилпиридин-3- амин	170	173
6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4- ил)окси)-4-метилпиридин-3- амин	183	192

6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-N-метилпиридин-3-амин	183	197
2-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин	130	132
2-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин	133	136
4-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин	130	132
N-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин	115	114
2-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин	159	159
4-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин	108	110
4-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)анилин	154	149
6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин	138	151

* Сравнительное соединение, описанное в WO2013/093885

Таблица 4: Клетки лейкоза человека RPMI8402 обрабатывали соединениями в концентрации 1 мкМ в течение 24 часов при 37°C. Общий белковый лизат анализировали с помощью вестерн-блоттинга Jess.

5

Пример 32: Понижающая регуляция транскриптов мРНК генов-мишеней NOTCH

Для дальнейшего определения активности и эффективности соединений в отношении NOTCH (по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином), линии клеток положительного по NOTCH лейкоза человека обрабатывали соединениями в течение 24 часов в концентрации 1 мкМ. Влияние на передачу сигнала NOTCH исследовали путем

10

количественного определения уровней транскриптов мРНК генов-мишеней NOTCH с помощью количественной ПЦР. Как показано в таблице 5, по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином перечисленные соединения проявляют повышенную эффективность в понижающей регуляции генов-мишеней NOTCH, таких как cMYC, DTX1 и HES1.

Название соединения	Улучшение способности понижающе регулировать гены-мишени NOTCH в раковых клетках человека (экспрессия мРНК) в процентах у соединений по сравнению с 6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амином		
	cMYC	DTX1	HES1
6-(4-трет-бутилфенокси)пиридин-3-амин*	100	100	100
6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин	176	130	165
6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-4-метилпиридин-3-амин	186	134	175
6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-N-метилпиридин-3-амин	184	134	175
2-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин	129	114	124
4-метил-6-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)пиридин-3-амин	135	104	96

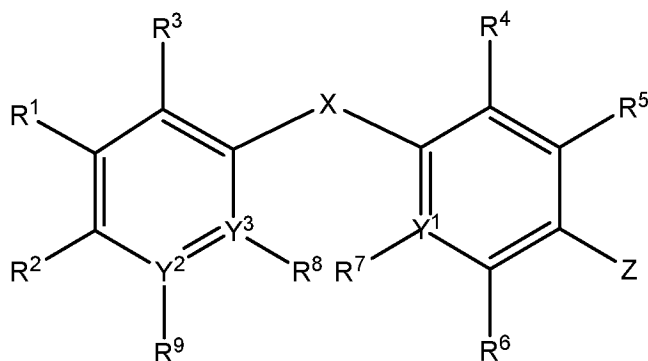
2-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин	141	118	129
4-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин	139	113	120
N-метил-6-(4-(тиазол-5-ил)фенокси)пиридин-3-амин	131	107	105
2-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин	155	121	144
4-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метил)анилин	169	124	158
6-((2,2'-диметил-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин	122	111	116

* Сравнительное соединение, описанное в WO2013/093885

Таблица 5: Клетки лейкоза человека RPMI8402 обрабатывали соединениями в концентрации 1 мМ в течение 24 часов при 37°C. Тотальную РНК экстрагировали, синтезировали кДНК и количественно оценивали экспрессию РНК соответствующих генов с использованием количественной ПЦР (кПЦР).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



Формула (I)

его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или стереоизомеры, где X выбран из CH₂, CF₂, CHF, CO, CHON, CHO(C₁-C₃) алкила, NH, N(C₁-C₃ алкил), S, SO и O;

где Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из N и C;

где Z представляет собой NR¹⁰R¹¹, где каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H и C₁-C₆ алкила;

где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкилC(O)R¹²;

где R^3 выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила и C_1-C_6 алкокси;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6-S -алкила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила и C_3-C_{12} гетероциклила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила и C_1-C_6 алкокси, когда Y^1 представляет собой C;

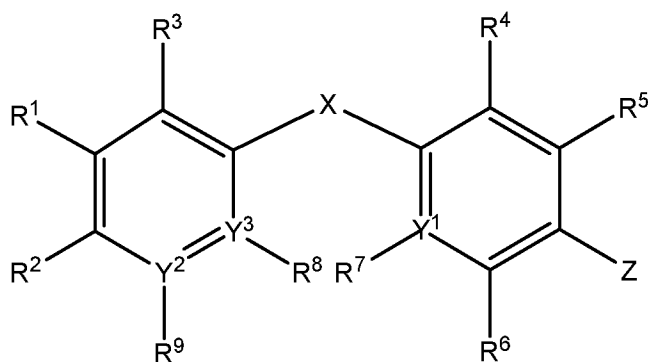
где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N или выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гетероалкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила и C_1-C_6 алкокси, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 гетероалкила, C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом; C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом; и C_1-C_6 алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом;

где R^{12} выбран из H, NH_2 , NHC_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 гетероалкила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, C_3-C_{12} циклоалкила и C_3-C_{12} гетероциклила;

при условии, что соединение формулы (I) не представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин и 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин.

2. Соединение формулы (I)



Формула (I)

его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или стереоизомеры,
 где X выбран из CH₂, CF₂, CHF, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкила, NH, N(C₁-C₃
 алкил), S, SO и O;

где Y¹, Y² и Y³ каждый независимо выбран из N и C;

где Z представляет собой NR¹⁰R¹¹, где каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H
 и C₁-C₆ алкила;

где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂
 гетероциклила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларила,
 где указанный арил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом,
 C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;
 C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно
 замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном,
 CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного
 арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил
 необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆
 гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил
 необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆
 гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом,
 C(O)R¹², C₁-C₆ алкилC(O)R¹²;

где R³ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₁₂ циклоалкила,
 C₃-C₁₂ гетероциклила и C₁-C₆ алкокси;

где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-C₆ алкокси,
 C₁-C₆-S-алкила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₃-C₁₂ циклоалкила и C₃-C₁₂
 гетероциклила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила и C_1 - C_6 алкокси, когда Y^1 представляет собой C;

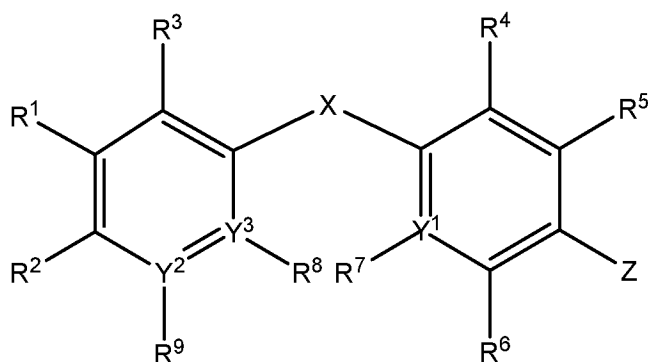
где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила и C_1 - C_6 алкокси, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 гетероалкила, C_0 - C_3 алкилОС $_0$ - C_3 алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом; C_0 - C_3 алкилОС $_0$ - C_3 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом; и C_1 - C_6 алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , ОС $_1$ - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом;

где R^{12} выбран из H, NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 гетероалкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_{12} циклоалкила и C_3 - C_{12} гетероциклила,

для применения в способе предотвращения или лечения рака.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I)



Формула (I)

его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или стереоизомеры, где X выбран из CH_2 , CF_2 , CHF , CO , CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH , $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил), S, SO и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C;

5 где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;

где R^1 выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила,

10 где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом;

15 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$;

20 где R^3 выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-S}$ -алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила;

25 где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, когда Y^1 представляет собой C;

30 где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно

- замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом;
- где R^{12} выбран из H , NH_2 , $\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила и $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, и фармацевтически приемлемый носитель.
4. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, где X выбран из CH_2 , CO , CHON , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O .
5. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, где X выбран из CH_2 , CO , CHON , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O ;
- где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C ;
- где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;
- где R^1 выбран из H , галогена, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила, $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN , $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом;
- где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$

гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкилC(O)R¹²;

где R³ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила;

где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-C₆ алкила и

5 C₁-C₆ гетероалкила;

где R⁷ отсутствует, когда Y¹ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y¹ представляет собой C;

где R⁸ отсутствует, когда Y³ представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y³ представляет собой C;

10 где R⁹ отсутствует, когда Y² представляет собой N, или выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила и C₃-C₁₂ циклоалкила, когда Y² представляет собой C; и

где R¹² выбран из NH₂, NHC₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ гетероалкила.

6. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и
15 фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3,

где X выбран из CH₂, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкила, NH и O;

где Y¹ представляет собой N, и R⁷ отсутствует, Y² выбран из N и C, и Y³ представляет собой C;

20 где Z представляет собой NR¹⁰R¹¹, где каждый из R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H и C₁-C₆ алкила;

где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₃-C₁₂ циклоалкила, C₃-C₁₂ гетероциклила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларила,

где указанный арил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

25 C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном,

CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом; и C₁-C₆ алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил

30 необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆

гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, C(O)R¹², C₁-C₆ алкилC(O)R¹²;

где R^3 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила;

где R^8 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила;

- 5 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.

7. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и
10 фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O; где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C; где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;
- 15 где R^1 выбран из H, C_1 - C_6 алкила, C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 ; C_0 - C_3 алкил OC_0 - C_3 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 ;
- где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 гетероалкилом,
20 галогеном, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;
- где R^3 представляет собой H;
- где R^4 выбран из H и галогена;
- где каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;
- где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или представляет собой H, когда
25 Y^1 представляет собой C;
- где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^3 представляет собой C;
- где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^2 представляет собой C; и
- 30 где R^{12} представляет собой NH_2 .

8. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O;

где Y^1 представляет собой N, и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C;

где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;

5 где R^1 выбран из H, C_1-C_6 алкила, C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 ; C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 ;

10 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, C_1-C_6 алкилC(O) R^{12} ;

где R^3 представляет собой H;

где R^4 выбран из H и галогена;

где каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;

где R^8 представляет собой H;

15 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} представляет собой NH_2 .

9. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и
20 фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, где X выбран из CH_2 , NH и O;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C;

где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;

25 где R^1 выбран из H, галогена, C_1-C_6 алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 гетероалкила, C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом; C_0-C_3 алкилОС $_0-C_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил
30 необязательно замещен NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом; и C_1-C_6 алкила, замещенного арилом или гетероарилом, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , ОС $_1-C_6$ алкилом, C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_{1-6} алкил $C(O)R^{12}$;

5 где R^3 выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила и C_3-C_{12} циклоалкила;
где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H , галогена, CN , C_{1-6} алкила и C_{1-6} гетероалкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N , или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила и C_3-C_{12} циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C ;

10 где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N , или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила и C_3-C_{12} циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C ;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N , или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила и C_3-C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C ; и

где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} гетероалкила.

15

10. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3,
где X выбран из CH_2 , CO , $CHON$, $CHO(C_{1-3})$ алкила, NH и O ;

где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C ;

20 где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

где R^1 выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила, C_3-C_{12} циклоалкила, C_3-C_{12} гетероциклила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} гетероалкила;

25 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, CN , C_3-C_{12} циклоалкилом, C_3-C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_{1-6} алкил $C(O)R^{12}$;

где R^3 выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила и C_3-C_{12} циклоалкила;

где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H , галогена, CN , C_{1-6} алкила и C_{1-6} гетероалкила;

30

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N , или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила и C_3-C_{12} циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C ;

где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N , или выбран из H , галогена, C_{1-6} алкила и C_3-C_{12} циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C ;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и
 где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.

- 5 11. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, где X выбран из CH_2 , NH и O;
 где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C;
 где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из
 10 H и C_1 - C_6 алкила;
 где R^1 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_{12} циклоалкила, C_3 - C_{12} гетероциклила, C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 гетероалкила;
 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , OC_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6
 15 гетероалкилом, галогеном, CN, C_3 - C_{12} циклоалкилом, C_3 - C_{12} гетероциклилом, $C(O)R^{12}$, C_1 - C_6 алкил $C(O)R^{12}$;
 где R^3 выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила;
 где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена, CN, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила;
 20 где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^1 представляет собой C;
 где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^3 представляет собой C;
 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_{12} циклоалкила, когда Y^2 представляет собой C; и
 25 где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.
12. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3,
 30 где X выбран из CH_2 , CO, $CHOH$, $CHO(C_1-C_3)$ алкила, NH и O;
 где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C;
 где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_1 - C_6 алкила;
 где R^1 выбран из H и C_1 - C_6 алкила;

где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, C_{1-6} алкил $C(O)R^{12}$;

где R^3 представляет собой H;

5 где R^4 выбран из H и галогена;

где каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^1 представляет собой C;

10 где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^3 представляет собой C;

где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} представляет собой NH_2 .

15 13. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, где X выбран из CH_2 , CO, $CHON$, $CHO(C_{1-3})$ алкила, NH и O;

где Y^1 представляет собой N, и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C;

20 где Z представляет собой $NR^{10}R^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

где R^1 выбран из H и C_{1-6} алкила;

25 где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены OC_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} гетероалкилом, галогеном, C_{1-6} алкил $C(O)R^{12}$;

где R^3 представляет собой H;

где R^4 выбран из H и галогена;

где каждый из R^5 и R^6 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

где R^8 представляет собой H;

30 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или представляет собой H, когда Y^2 представляет собой C; и

где R^{12} представляет собой NH_2 .

14. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, где X выбран из CH_2 , CO, CHOH , $\text{CHO}(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила, NH и O; где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C;
- 5 где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила; где R^1 выбран из $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; и $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$
- 10 алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH_2 , галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, CN;
- 15 где R^3 выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; где каждый из R^4 , R^5 и R^6 независимо выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; где R^7 отсутствует, когда Y^1 представляет собой N, или выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, когда Y^1 представляет собой C; где R^8 отсутствует, когда Y^3 представляет собой N, или выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, когда Y^3 представляет собой C; и
- 20 где R^9 отсутствует, когда Y^2 представляет собой N, или выбран из H, галогена и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, когда Y^2 представляет собой C.
15. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, где X выбран из CH_2 , NH и O и предпочтительно представляет собой O; где Y^1 , Y^2 и Y^3 каждый независимо выбран из N и C; где Z представляет собой $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, где каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из H и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила;
- 25 где R^1 выбран из $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкилом, галогеном, CN, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкилом, $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ гетероциклилом; и $\text{C}_0\text{-C}_3$ алкил $\text{OC}_0\text{-C}_3$ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH_2 , $\text{OC}_1\text{-C}_6$
- 30

алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом;

где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, галогеном, C₁-C₆ алкилом, CN;

5 где R³ выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила;

где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила;

где R⁷ отсутствует, когда Y¹ представляет собой N, или выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, когда Y¹ представляет собой C;

10 где R⁸ отсутствует, когда Y³ представляет собой N, или выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, когда Y³ представляет собой C; и

где R⁹ отсутствует, когда Y² представляет собой N, или выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, когда Y² представляет собой C.

15 16. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-15, где X выбран из CH₂, CO, CHOH, CHO(C₁-C₃) алкила и O.

20 17. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-15, где X представляет собой CH₂ или O.

25 18. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-15, где X представляет собой O.

30 19. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-6, 9 и 16-18, где R¹ выбран из H, галогена, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ гетероалкила, C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкиларила, где указанный арил необязательно замещен NH₂, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, предпочтительно необязательно замещен NH₂; и C₀-C₃ алкилOC₀-C₃ алкилгетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен NH₂, OC₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆

гетероалкилом, галогеном, CN, C₃-C₁₂ циклоалкилом, C₃-C₁₂ гетероциклилом, предпочтительно необязательно замещен NH₂.

- 5 20. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-19, где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил представляет собой фенильную группу, которая является необязательно замещенной, где необязательное замещение фенильной группы находится в мета- или пара-положении, предпочтительно в пара-положении.

10
- 15 21. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-6, 9-11 и 16-19, где R² выбран из арила и гетероарила, где указанный арил и указанный гетероарил необязательно замещены NH₂, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ гетероалкилом, галогеном, CN, C(O)R¹², C₁-C₆ алкилC(O)R¹².
- 20 22. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-6, 9-11 и 16-21, где R³ выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, предпочтительно представляет собой H и/или где каждый из R⁴, R⁵ и R⁶ независимо выбран из H, галогена, CN, C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ гетероалкила.
- 25 23. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-5, 7, 9-12 и 14-22, где R⁷ отсутствует, когда Y¹ представляет собой N, или выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, предпочтительно выбран из H, галогена и метила, когда Y¹ представляет собой C;

30 где R⁸ отсутствует, когда Y³ представляет собой N, или выбран из H, галогена и C₁-C₄ алкила, предпочтительно выбран из H, галогена и метила, когда Y³ представляет собой C;

где R⁹ отсутствует, когда Y² представляет собой N, или выбран из H и C₁-C₄ алкила, предпочтительно выбран из H, галогена и метила, когда Y² представляет собой C; и/или

где R^{10} представляет собой H; и R^{11} выбран из H и C_1 - C_4 алкила, предпочтительно представляет собой H или метил.

- 5

24. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-4, где R^{12} выбран из NH_2 , NHC_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 гетероалкила.
- 10

25. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-5, 7, 9-12 и 14-22, где Y^1 представляет собой N, а R^7 отсутствует.
- 15

26. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-5, 7, 9-12 и 14-22, где Y^1 представляет собой N, и R^7 отсутствует, Y^2 выбран из N и C, и Y^3 представляет собой C.
- 20

27. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и/или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-26, где R^2 выбран из арила и гетероарила, где указанный гетероарил представляет собой необязательно замещенную ароматическую 5- или 6-членную моноциклическую группу.
- 25

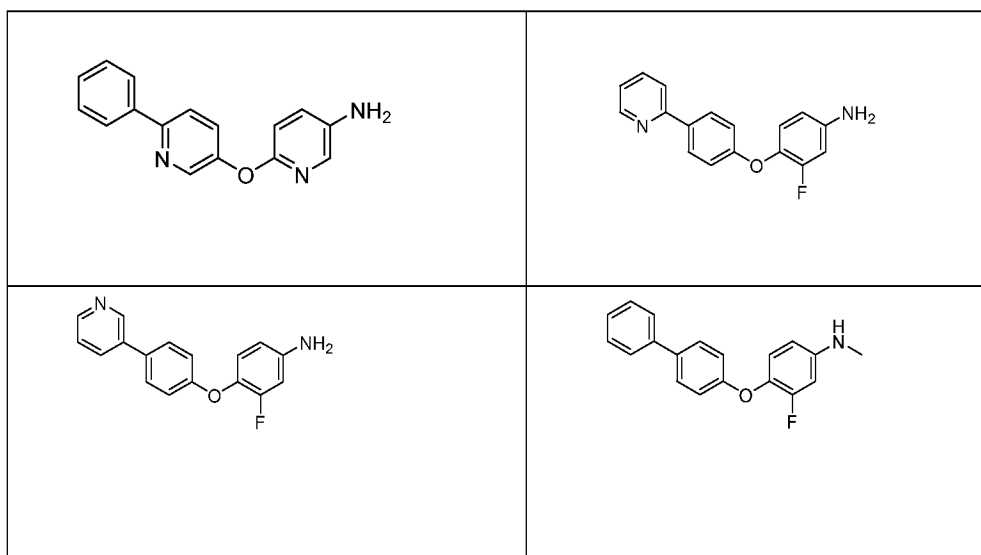
28. Соединение формулы (I) по любому из пп. 1-27, где R^2 выбран из арила и гетероарила, при условии, что указанный гетероарил не является незамещенным тиазолом, оксазолом, имидазолом и пирролом.
- 30

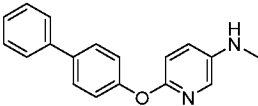
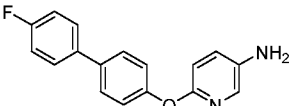
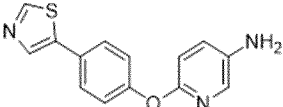
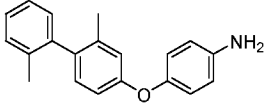
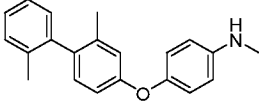
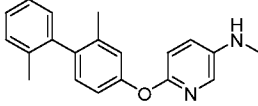
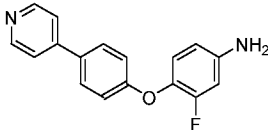
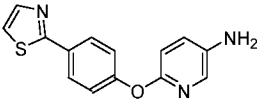
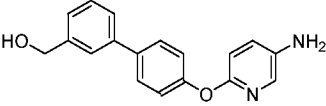
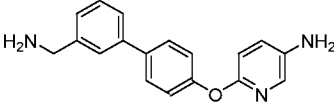
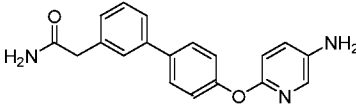
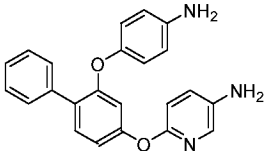
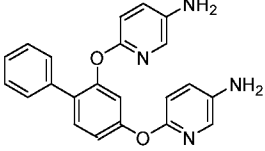
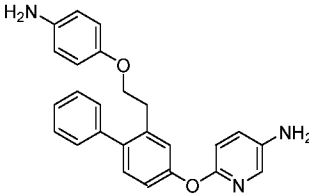
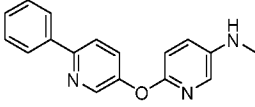
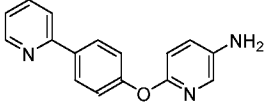
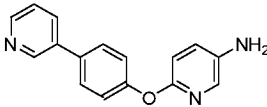
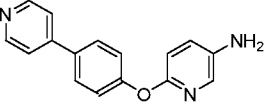
29. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и/или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 1-28, при условии, что указанное соединение формулы (I) не представляет собой 4-(4'-метоксибифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4'-хлорбифенил-4-илокси)фениламин, 4-(4'-*трет*-бутилбифенил-4-илокси)фениламин.
30. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и/или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из

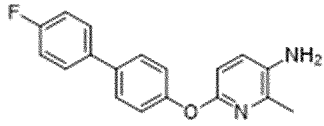
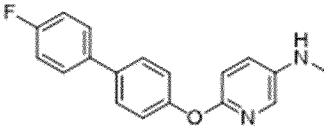
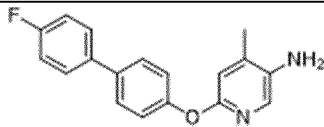
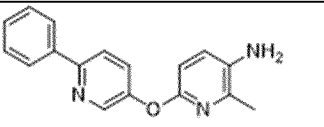
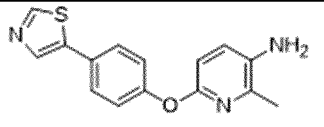
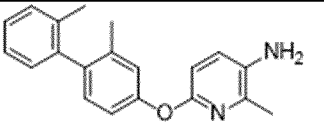
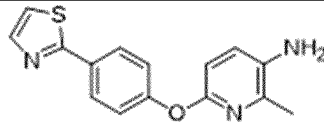
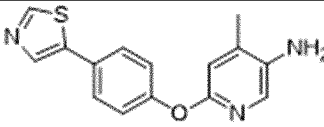
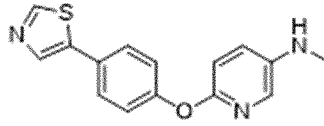
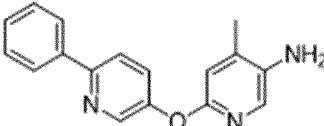
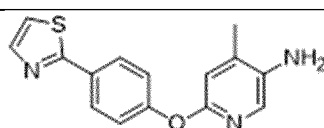
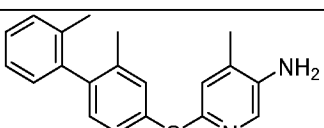
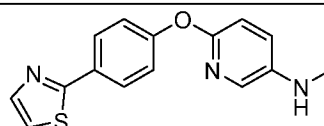
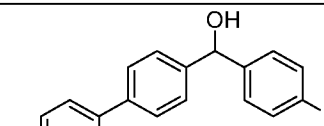
пп. 1-29, при условии, что указанное соединение формулы (I) не представляет собой 4-(4-(тиазол-2-ил)фенокси)анилин, 4-(4-(1*H*-имидазол-2-ил)фенокси)анилин, 4-(4-(оксазол-2-ил)фенокси)анилин и 4-(4-(1*H*-пиррол-1-ил)фенокси)анилин.

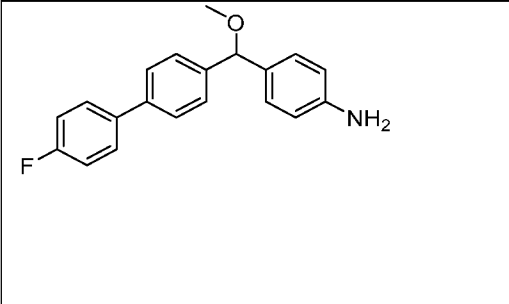
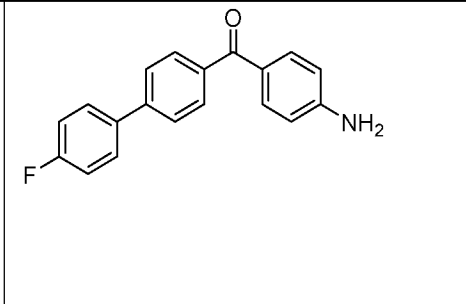
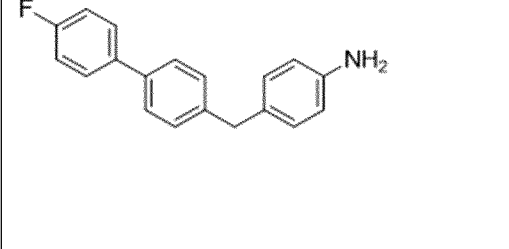
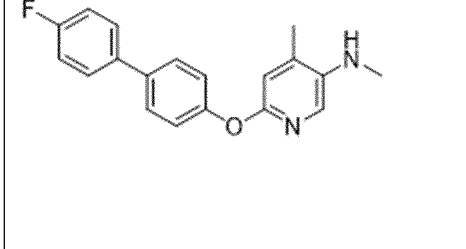
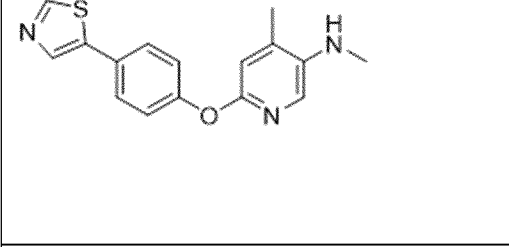
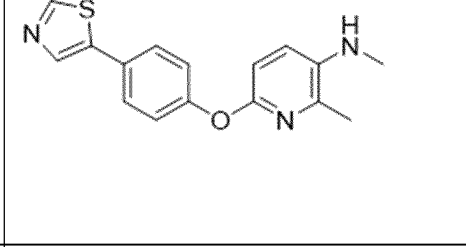
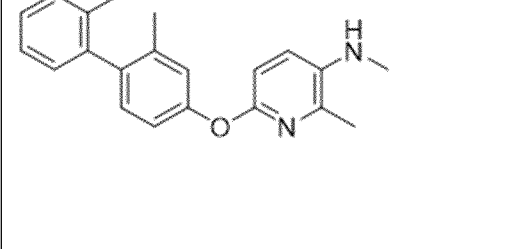
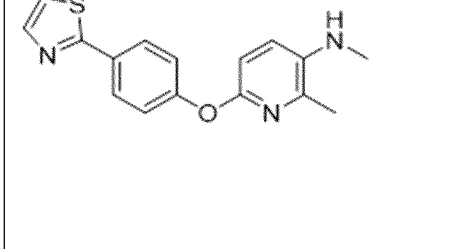
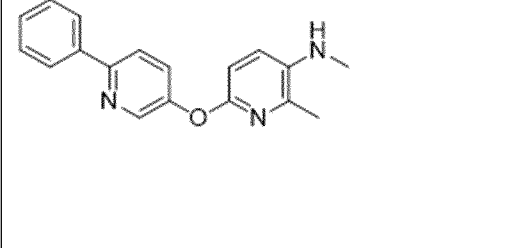
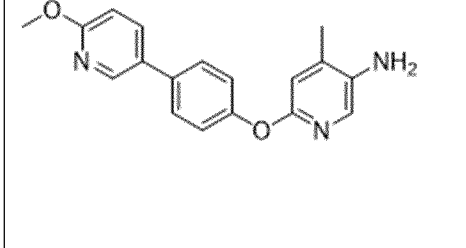
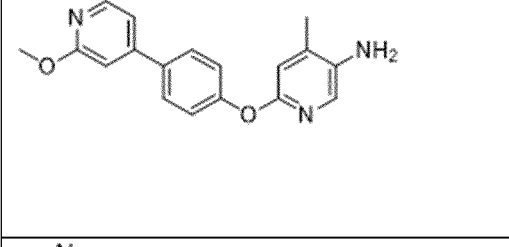
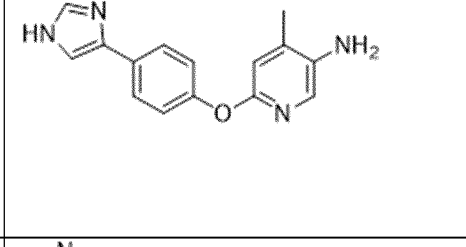
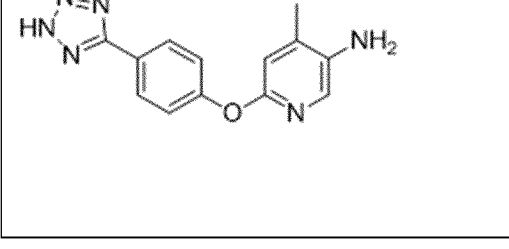
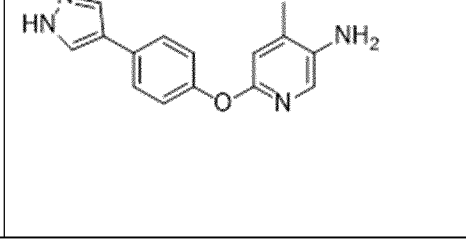
- 5 31. Соединение формулы (I) для применения и/или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 2-30, при условии, что указанное соединение формулы (I) не представляет собой 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин.
- 10 32. Соединение формулы (I), соединение формулы (I) для применения и/или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по любому из пп. 2-30, при условии, что указанное соединение формулы (I) не представляет собой 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-пиридин-3-амин, 4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-анилин, 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин и 6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин.
- 15
33. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и/или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, выбранное из группы, состоящей из

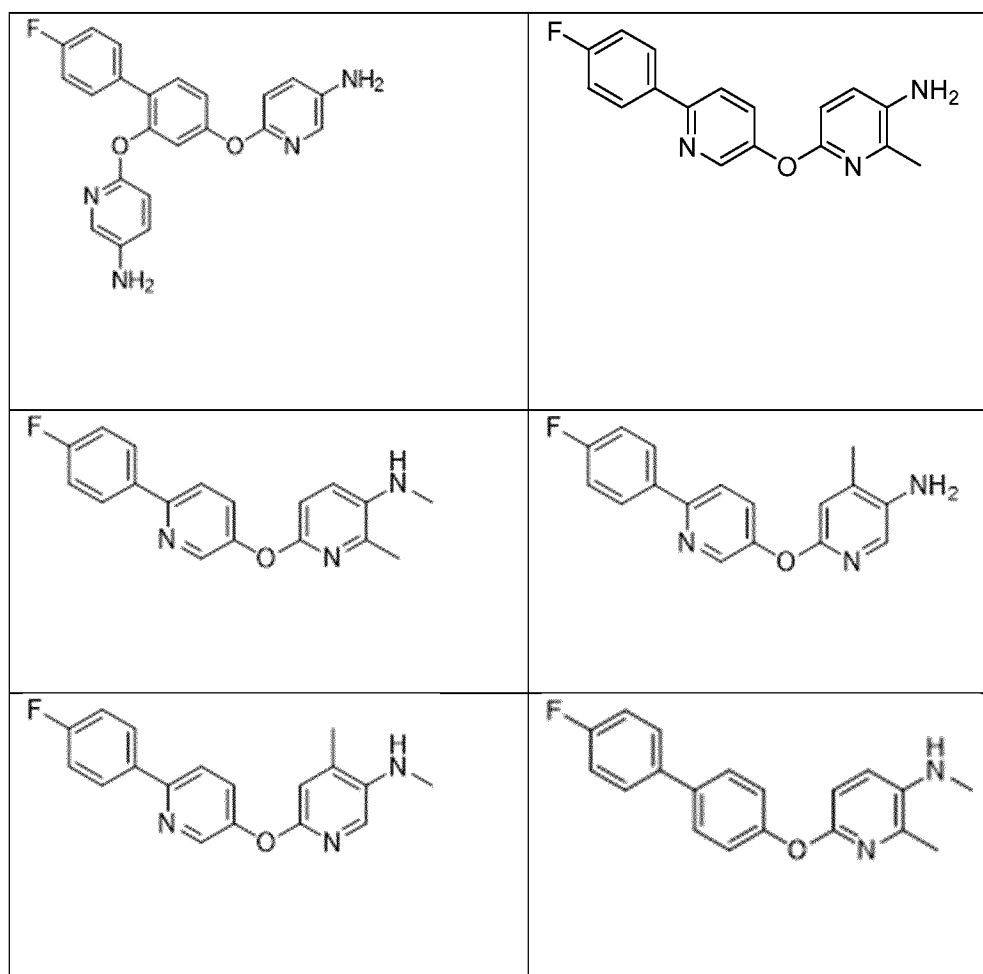
20



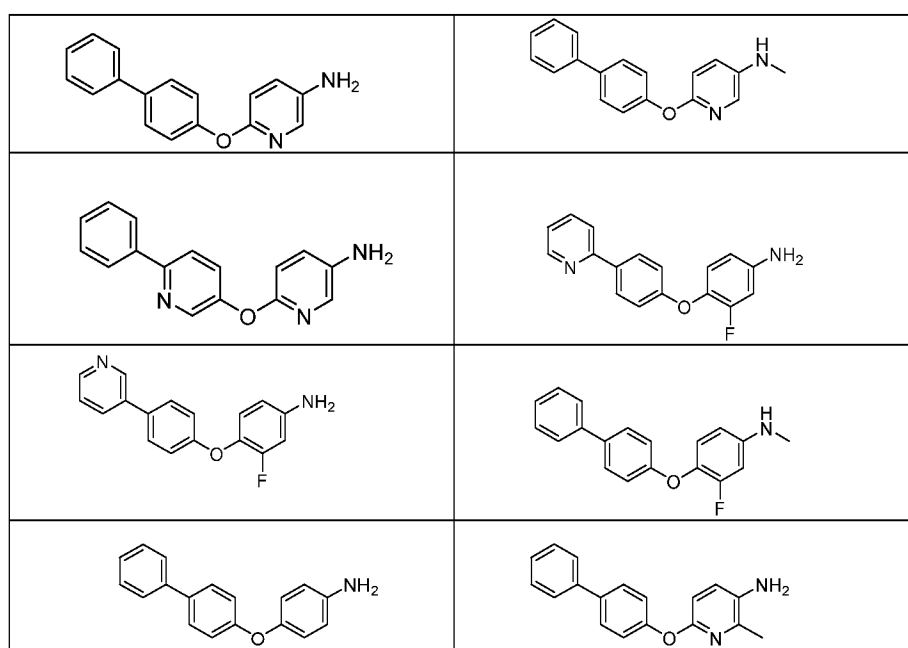
 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccc(F)cc3)c1</chem>	 <chem>CNc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccc(F)cc3)c1</chem>
 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccc(F)cc3)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2cc(N)nc(Nc3ccccc3)c2)c1</chem>
 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccscn3)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3cc(C)c(Cc4ccccc4)cc3)c1</chem>
 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccscn3)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccscn3)c1</chem>
 <chem>CNc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccscn3)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2cc(N)nc(Nc3cc(C)c(Cc4ccccc4)cc3)c2)c1</chem>
 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccscn3)c1</chem>	 <chem>Cc1cc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3cc(C)c(Cc4ccccc4)cc3)c1</chem>
 <chem>CNc1cc(Nc2ccc(Oc3ccc(cc3)-c4ccscn4)cc2)cn1</chem>	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(O)c2ccc(cc2)-c3ccc(F)cc3</chem>

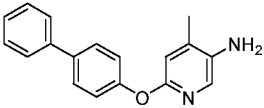
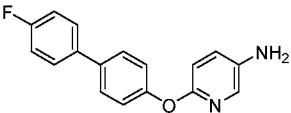
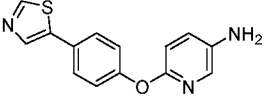
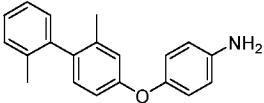
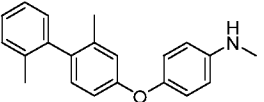
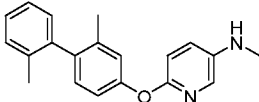
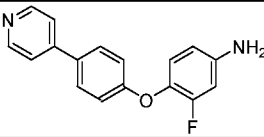
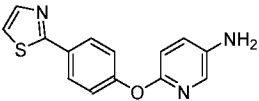
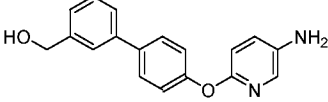
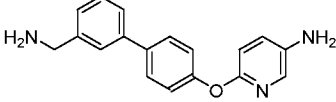
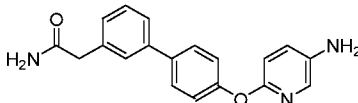
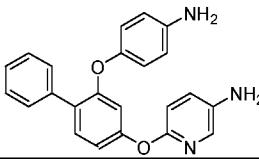
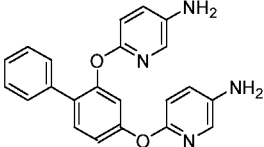
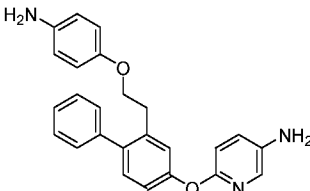
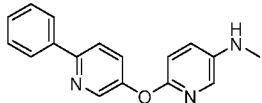
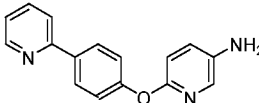
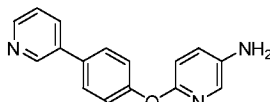
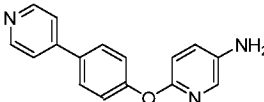
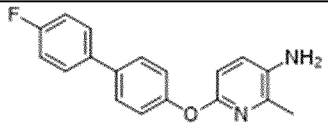
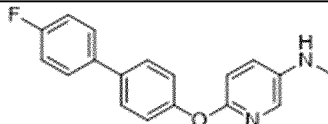
 <chem>COc1ccc(cc1C(F)(F)F)cc2ccc(N)cc2</chem>	 <chem>O=C(c1ccc(cc1)C(F)(F)F)cc2ccc(N)cc2</chem>
 <chem>Nc1ccc(cc1)Cc2ccc(cc2)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>
 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>	 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>
 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>	 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>
 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>	 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>
 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>	 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>
 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>	 <chem>CN(C)c1cc2cc(OC3=CC=C(C(F)(F)F)C3)ncn2C(F)(F)F</chem>

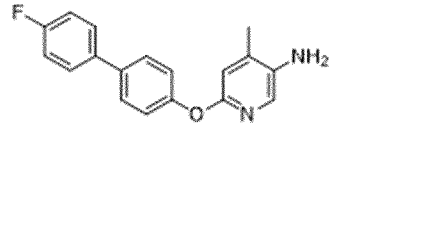
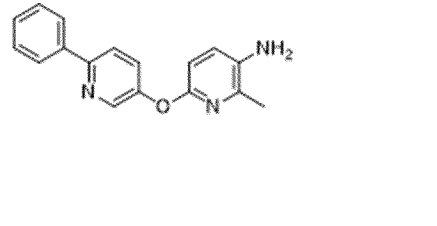
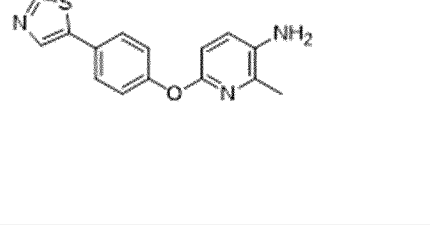
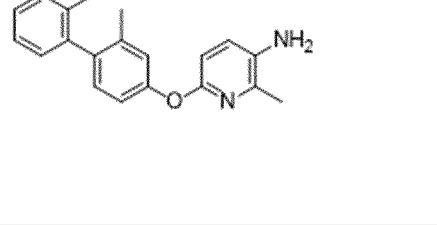
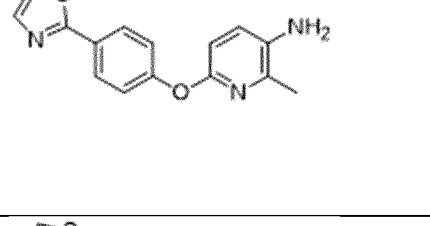
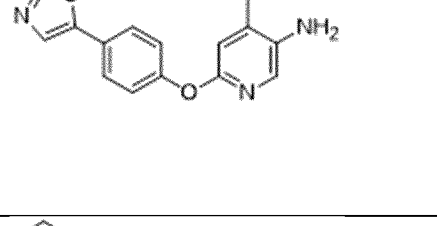
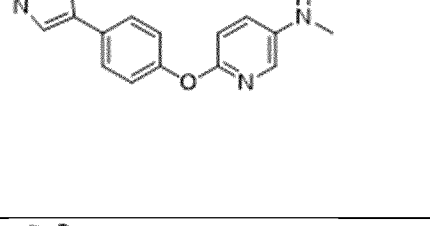
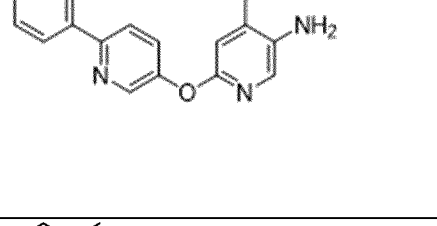
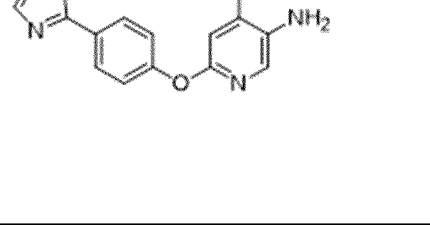
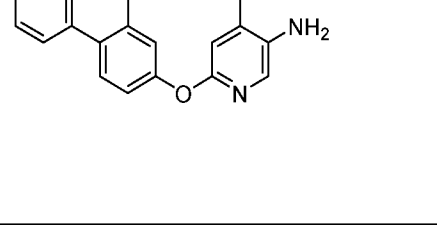
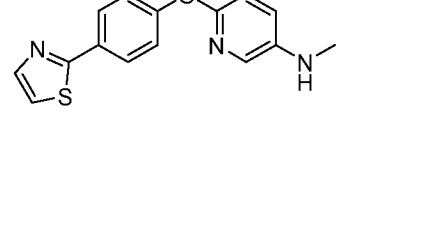
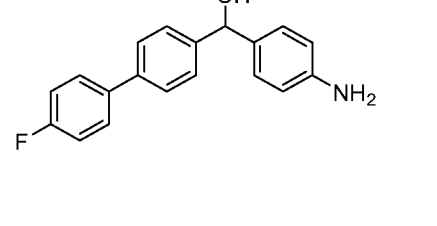
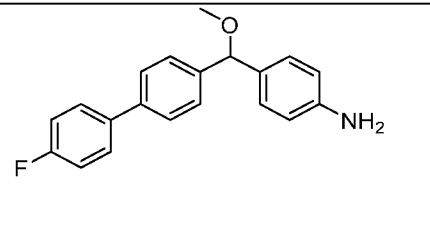
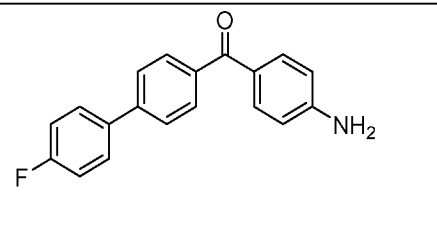


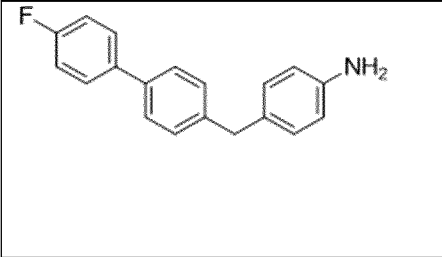
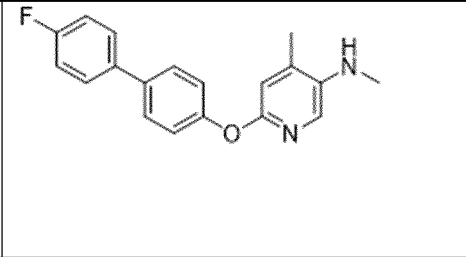
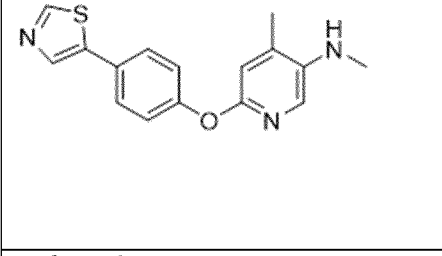
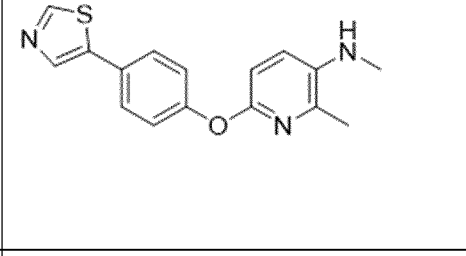
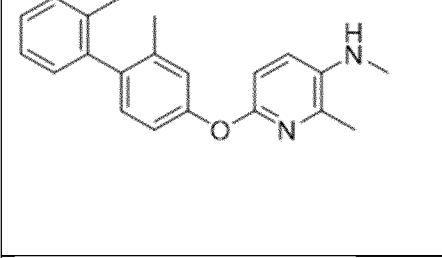
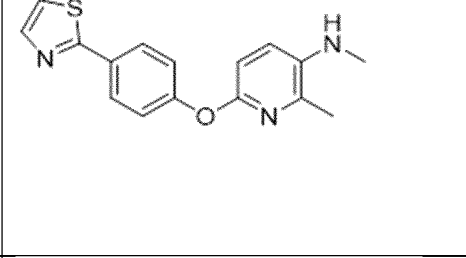
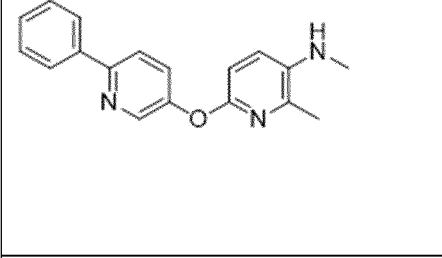
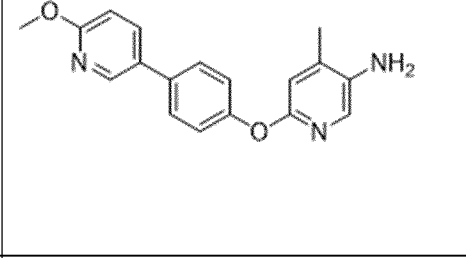
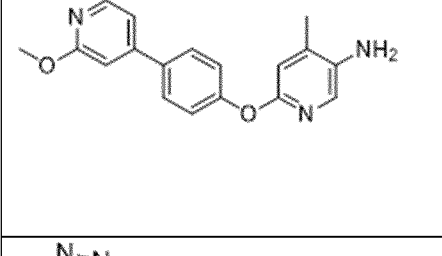
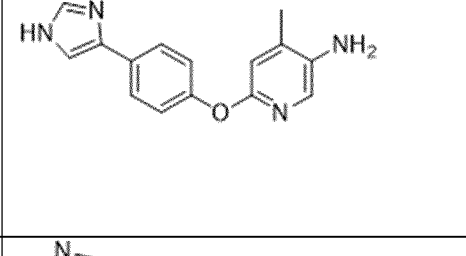
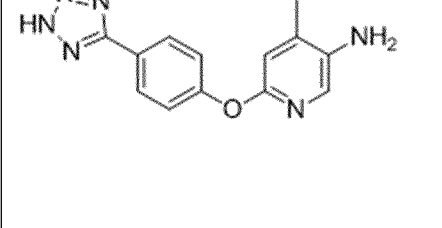
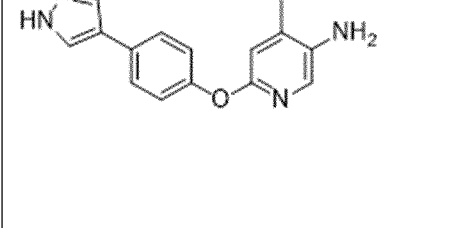
34. Соединение формулы (I) для применения по п. 2, выбранное из группы, состоящей из

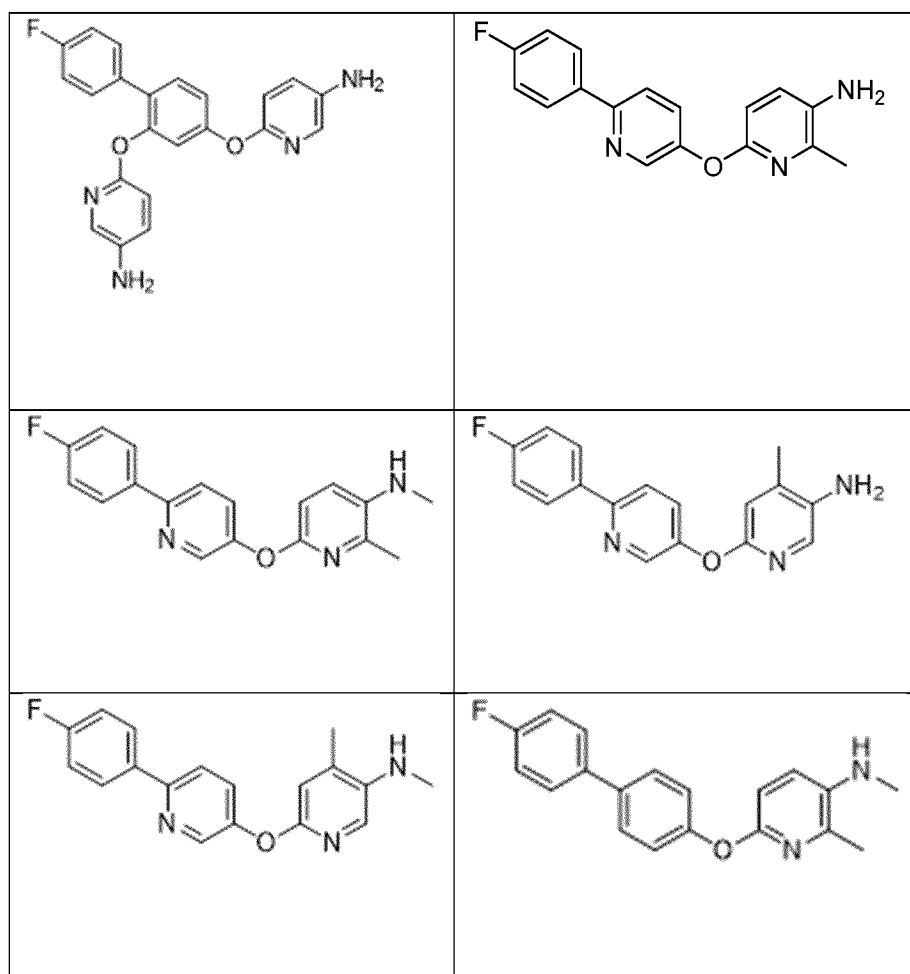
5



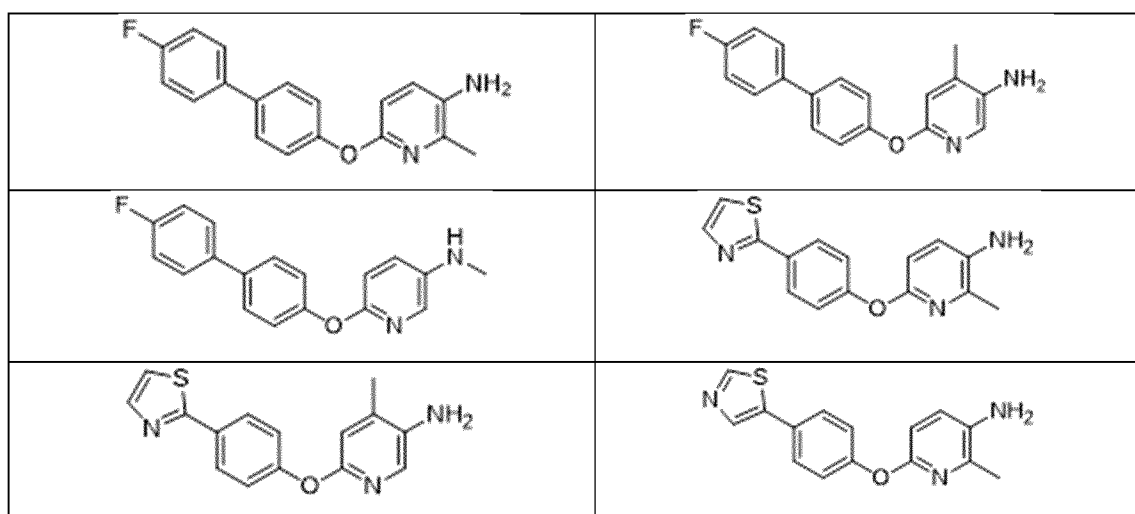
 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccc(F)cc3)c1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccncc3-c4ccc(N)cc4)c1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccsc3-c4ccc(N)cc4)c1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3cc(C)ccc3-c4ccc(N)cc4)c1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccsc3-c4ccc(N)cc4)c1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccsc3-c4ccc(N)cc4)c1</chem>
 <chem>CN(C)c1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccsc3-c4ccc(N)cc4)c1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccncc3-c4ccc(N)cc4)c1</chem>
 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccsc3-c4ccc(N)cc4)c1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3cc(C)ccc3-c4ccc(N)cc4)c1</chem>
 <chem>CN(C)c1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccsc3-c4ccc(N)cc4)c1</chem>	 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccc(Oc4ccc(N)cc4)cc3-c5ccc(F)cc5)c1</chem>
 <chem>COCc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)-c3ccc(N)cc3-c4ccc(N)cc4</chem>	 <chem>Cc1nc(N)nc(Oc2ccc(cc2)-c3ccc(=O)c4ccc(N)cc4cc3-c5ccc(F)cc5)c1</chem>

 <chem>Nc1ccc(cc1)Cc2ccc(cc2)-c3ccc(F)cc3</chem>	 <chem>CN1C=NC(=C1)Oc2ccc(cc2)-c3ccc(F)cc3</chem>
 <chem>CN(C)c1ncnc(Oc2ccc(cc2)-c3cc4ccncc4s3)c1-c5ccccc5</chem>	 <chem>CN(C)c1ncnc(Oc2ccc(cc2)-c3cc4ccncc4s3)c1-c5ccccc5</chem>
 <chem>CN(C)c1ncnc(Oc2ccc(cc2)-c3cc4ccccc4cc3)c1-c5ccccc5</chem>	 <chem>CN(C)c1ncnc(Oc2ccc(cc2)-c3cc4ccncc4s3)c1-c5ccccc5</chem>
 <chem>CN(C)c1ncnc(Oc2ccc(cc2)-c3cc4ccncc4n3)c1-c5ccccc5</chem>	 <chem>CNc1ncnc(Oc2ccc(cc2)-c3cc4ccncc4n3)c1-c5ccccc5</chem>
 <chem>CNc1ncnc(Oc2ccc(cc2)-c3cc4ccncc4n3)c1-c5ccccc5</chem>	 <chem>CNc1ncnc(Oc2ccc(cc2)-c3cc4ccncc4n3)c1-c5ccccc5</chem>
 <chem>CNc1ncnc(Oc2ccc(cc2)-c3cc4ccncc4n3)c1-c5ccccc5</chem>	 <chem>CNc1ncnc(Oc2ccc(cc2)-c3cc4ccncc4n3)c1-c5ccccc5</chem>



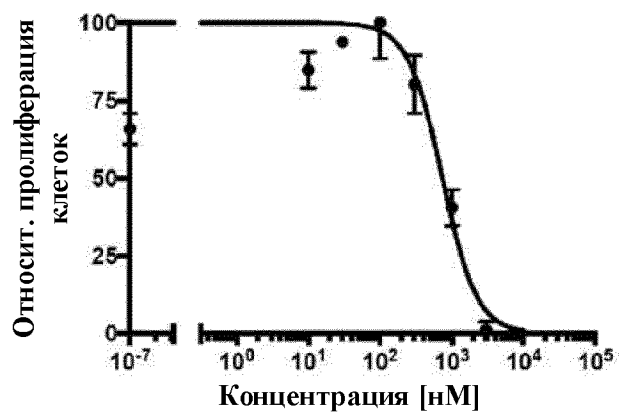
35. Соединение формулы (I) по п. 1, соединение формулы (I) для применения по п. 2 и/или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), по п. 3, выбранное из группы, состоящей из

5

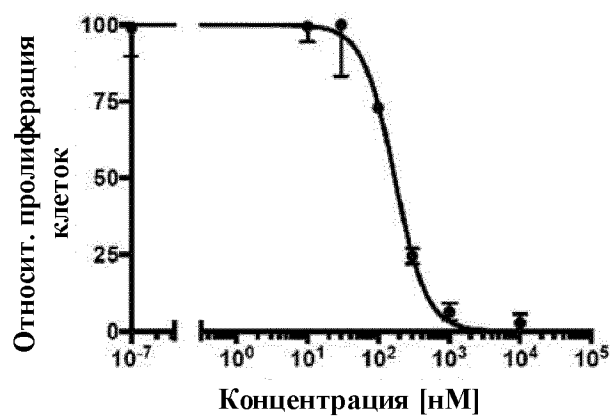


36. Соединение формулы (I) для применения по любому из пп. 2-27 и 29-35, отличающееся тем, что рак представляет собой рак, зависимый от Notch.

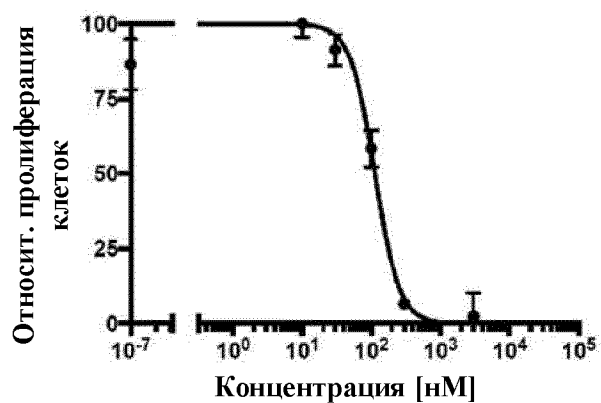
Фигура 1

6-(4-*трет*-бутил)фенокси)пиридин-3-амин

4-([1,1'-бифенил]-4-илокси)анилин

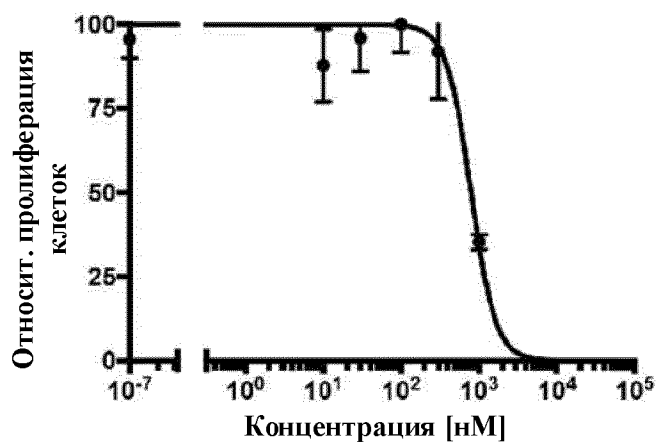


6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-N-метилпиридин-3-амин

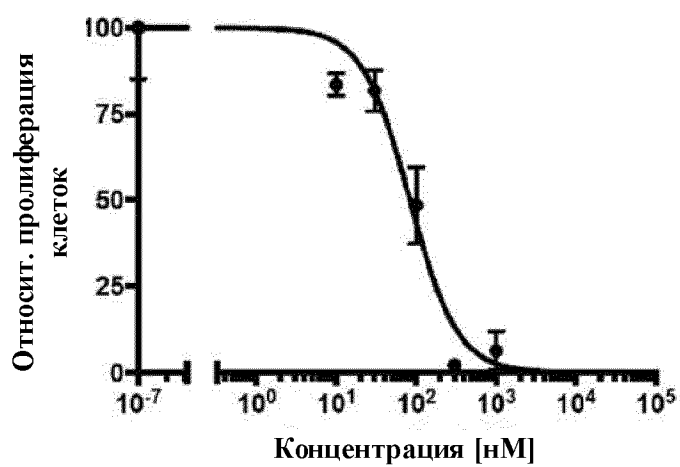


Фигура 1 (продолжение)

6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-3-фтор-N-метиланилин

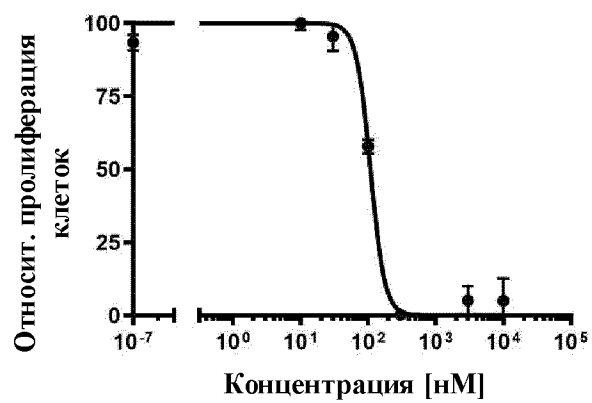


6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин

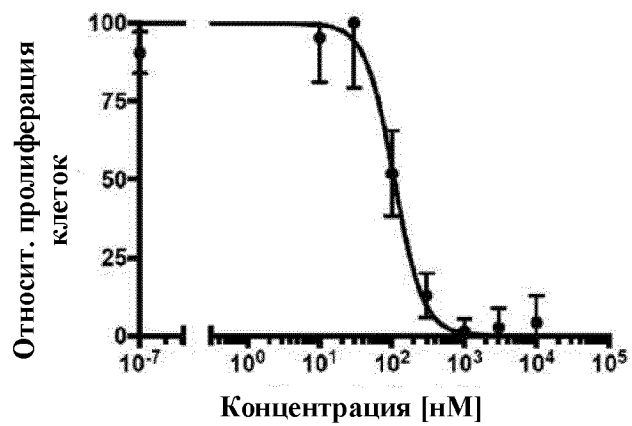


Фигура 1 (продолжение)

6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-4-метилпиридин-3-амин

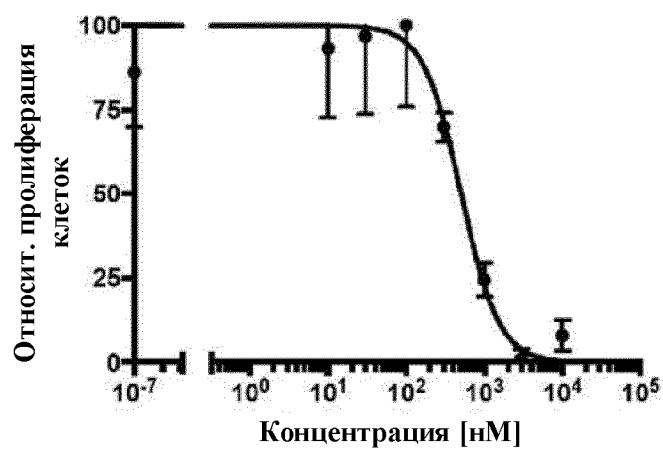


6-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-2-метилпиридин-3-амин

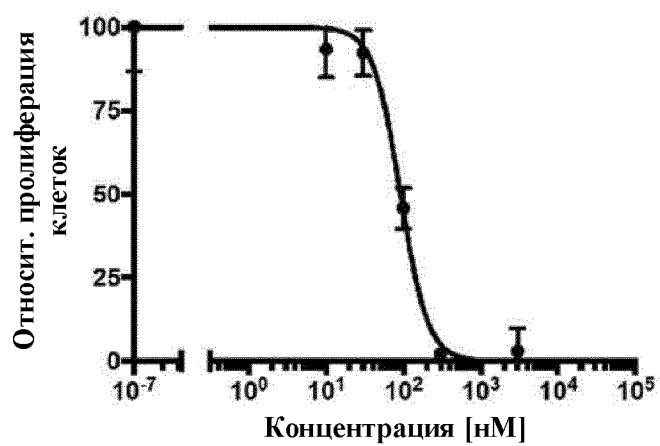


Фигура 1 (продолжение)

N-метил-6-((6-фенилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-амин

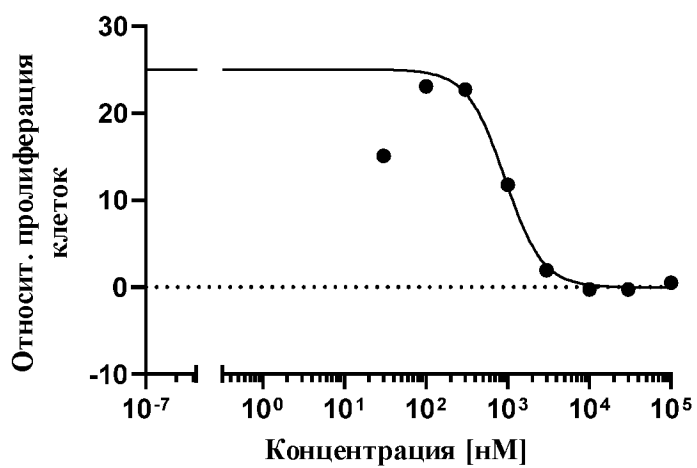


6-((2-(2-(4-аминофенокси)этил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)пиридин-3-амин

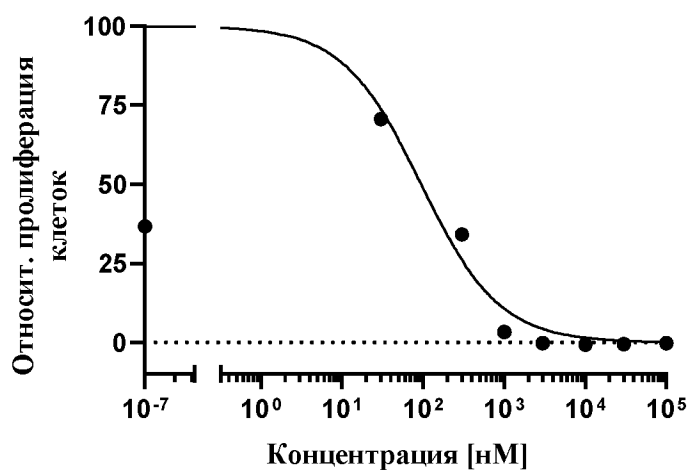


Фигура 1 (продолжение)

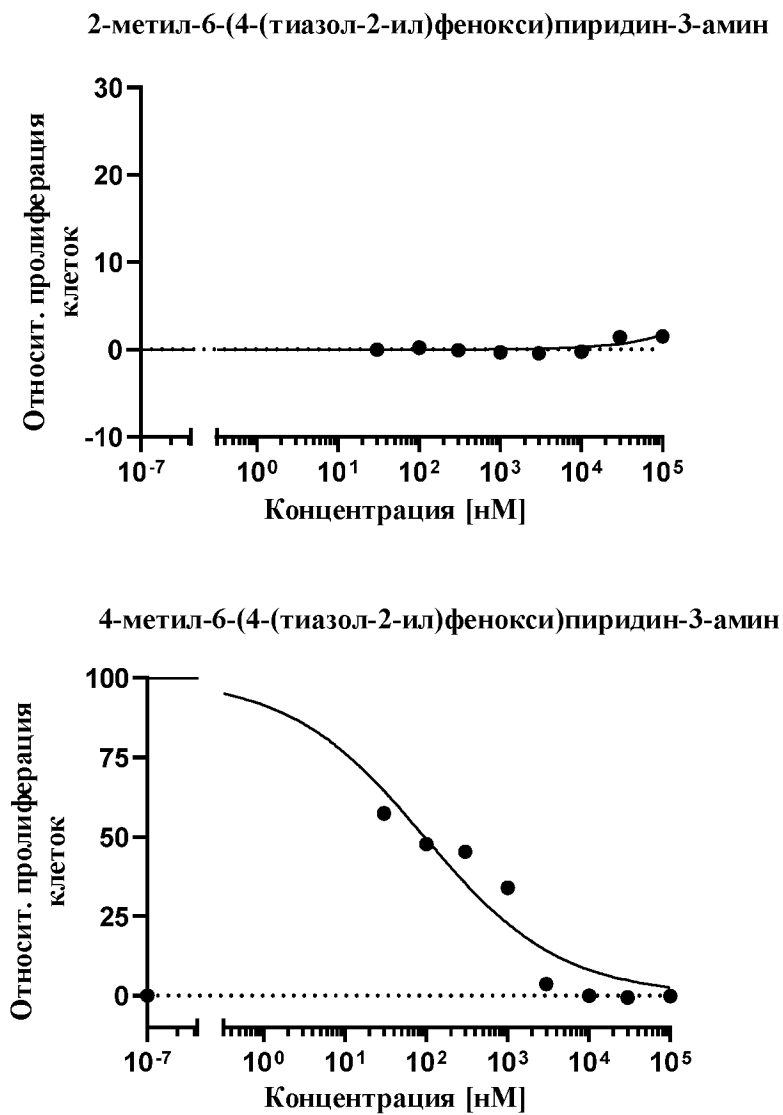
6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-2-метилпиридин-3-амин



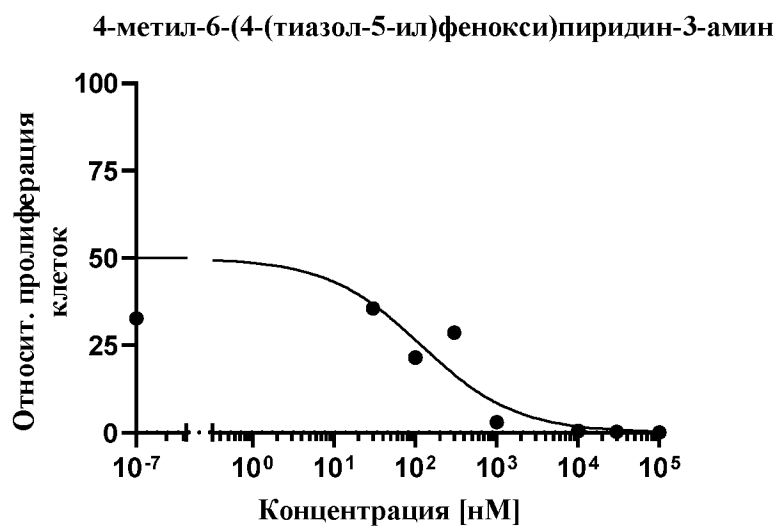
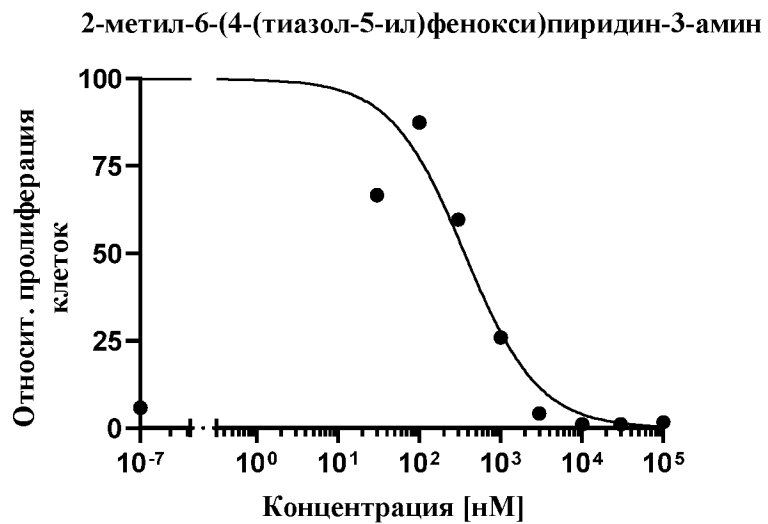
6-((4'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)окси)-N-метилпиридин-3-амин



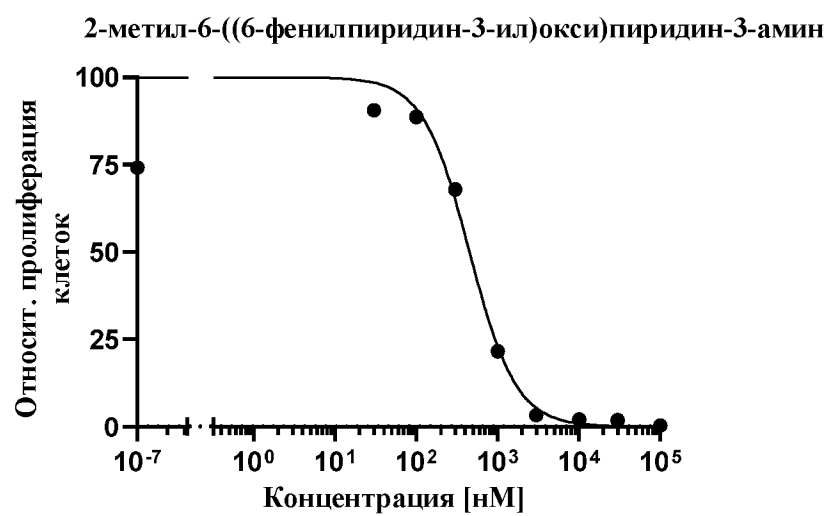
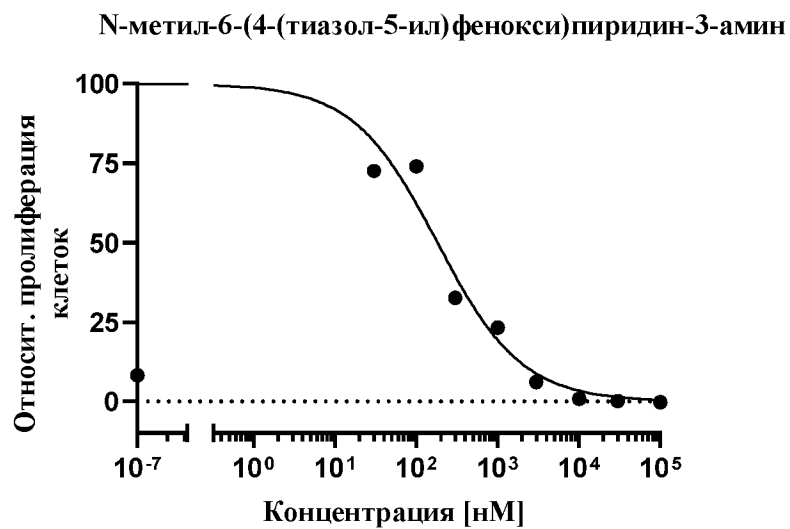
Фигура 1 (продолжение)



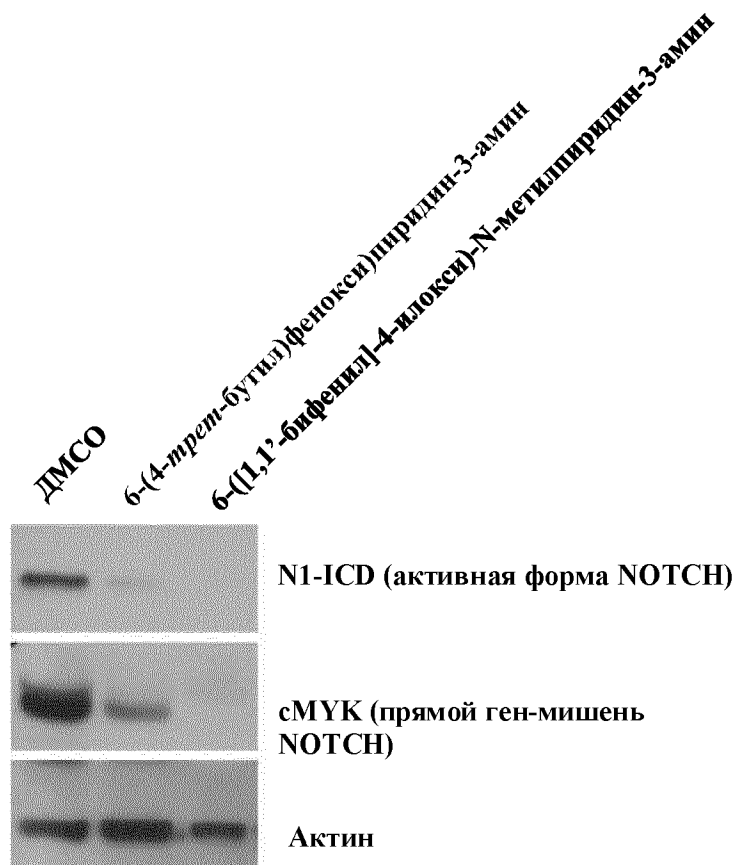
Фигура 1 (продолжение)



Фигура 1 (продолжение)



Фигура 2



Фигура 3

