

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290588** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/47* (2006.01)
C07D 215/42 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.21

(54) МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ С TDP-43, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АМИОТРОФИЧЕСКОГО БОКОВОГО СКЛЕРОЗА И РОДСТВЕННЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) **62/890,493**

(72) Изобретатель:

(32) **2019.08.22**

**Карлсен Марианна, Смит Гарри Р.,
Биндер Рэндалл Дж., Ремёр Камий,
Рейц Аллен Б., Цзинь Сяо (US)**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/047287**

(87) **WO 2021/035101 2021.02.25**

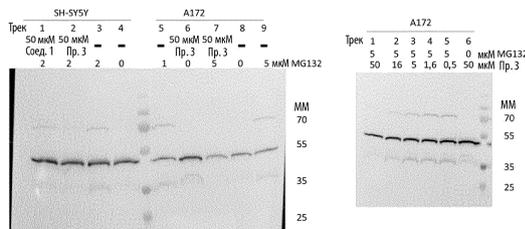
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

**БИОХЭВЕН ТЕРАПЬЮТИКС ЛТД.
(US)**

**Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М.,
Гизатуллин Ш.Ф., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Пармонова К.В.
(RU)**

(57) Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат агенты, связывающие TDP-43, обладающие болезнью-модифицирующим действием, для лечения заболеваний, связанных с TDP-43, которые включают ALS, FTLN, СТЕ, гиппокампальный старческий склероз (CARTS), болезнь Альцгеймера и расстройства, связанные с болезнью Альцгеймера, а также заболеваний, которые включают избыточные количества TDP-43 в цитозоле.



202290588

A1

A1

202290588

МОЛЕКУЛЫ, КОТОРЫЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ С TDP-43, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АМИОТРОФИЧЕСКОГО БОКОВОГО СКЛЕРОЗА И РОДСТВЕННЫХ РАССТРОЙСТВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[1] В данной заявке заявлен приоритет и преимущество по предварительной заявке на патент США № 62/890493, поданной 22 августа 2019 года, полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ, ФИНАНСИРУЕМОМ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА

[2] Данное изобретение сделано при государственной поддержке по гранту R44 AG059278-01, присужденному Национальным институтом здравоохранения. Государство имеет определенные права на данное изобретение.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[3] Данное изобретение относится к применению соединений, которые связываются с ДНК-связывающим белком TDP-43 белкового элемента трансктивирующего ответа (TAR) и блокируют связывание нуклеиновой кислоты с TDP-43. Такие соединения могут быть пригодны для лечения амиотрофического бокового склероза (ALS), лобно-височной лобарной дегенерации типа TDP-43 (FTLD-TDP-43), хронической травматической энцефалопатии (СТЕ), миозита с включенными тельцами (IBM) и некоторых форм болезни Альцгеймера и связанных с ней расстройств (ADRD). Кроме того, соединения, связывающиеся с TDP-43 с высокой аффинностью и селективностью, могут быть пригодны в качестве визуализирующих агентов, например, для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[4] ALS, FTLD-TDP-43, СТЕ и IBM представляют собой изнурительные нейродегенеративные расстройства, связанные с TDP-43, и их рассматривают как TDP-43 протеинопатии, связанные с избыточным количеством TDP-43 в цитозоле, обычно С-концевых фрагментов после протеолиза с последующим убиквитилированием и фосфорилированием.

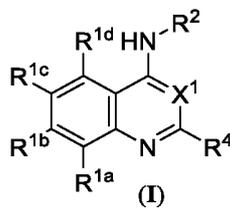
[5] ALS представляет собой орфанное заболевание (риск возникновения в течение жизни 1:1000, ~35000 пациентов в США), характеризующееся сниженной двигательной функцией, приводящей к истощению мышц и смерти обычно через 3–5 лет после постановки диагноза, часто вследствие дыхательной недостаточности. Данное заболевание классифицируют на группы спорадического (~90%) и наследственного (~10%) заболевания. Основная генетическая мутация, на долю которой приходится ~40% пациентов с наследственным ALS (fALS), включает повторяющийся элемент (GGGGCC)₆₀₀₋₁₀₀₀ в Ctf92 на 9 хромосоме. Меньшая подгруппа пациентов с fALS (~10-15%) имеет мутации в открытом ранее белке супероксиддисмутазы SOD1, при этом SOD1 A4V является преобладающей в Северной Америке. Лобно-височная лобарная дегенерация (FTLD) в настоящее время признана основной причиной снижения когнитивных функций, что делает ее второй по величине причиной деменции после болезни Альцгеймера, насчитывающей 20% всех случаев деменции. Примерно половина FTLD явно связана с патологическим избытком TDP-43 и называется FTLD-TDP-43. СТЕ представляет собой нейродегенеративное заболевание, вызываемое хроническими травматическими повреждениями головы, и ассоциируется с патологическим накоплением TDP-43. IBM представляет собой периферическое нейродегенеративное заболевание, нарушающее мышечный контроль и двигательную функцию. Оно также ассоциируется с патологическим накоплением TDP-43, среди прочих скапливающихся белков. TDP-43 также ассоциируется с неамнезической подгруппой пациентов с ADRD, а также некоторых пациентов, у которых гиппокамп подвержен рубцеванию, называемому старческим гиппокампальным склерозом (также известным как церебральный возрастной TDP-43 и склероз (CARTS)).

[6] Масштабы и затраты на ALS и FTLD усугубляются тяжелым бременем для лиц, осуществляющих уход, а также для общества, причем особенно высокие затраты характерны для терминальных стадий заболеваний. В настоящее время для лечения ALS Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США одобрены два препарата: рилузол и эдаврон. К сожалению, для лечения FTLD-TDP-43 или СТЕ не существует одобренных FDA препаратов. Несмотря на то, что во многих исследованиях в области поиска и разработки лекарственных средств предприняты попытки понимания или модификации различных путей, которые предположительно важны для патогенеза заболеваний ALS и FTLD-TDP-43, существует значительная неудовлетворенная медицинская потребность в терапевтическом облегчении, модифицирующем заболевание, которое будет

замедлять или останавливать прогрессирование заболевания, улучшать качество жизни и/или увеличивать ее продолжительность.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[7] Данное изобретение относится к новым низкомолекулярным соединениям, способным связываться с TDP-43 (соединениям, связывающимся с TDP-43), к соединениям формулы (I),



их энантиомерам, диастереомерам, гидратам, сольватам, фармацевтически приемлемым солям, изотопным аналогам, пролекарствам или комплексам, где:

R¹ выбран из группы, состоящей из азота и СН;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₂₀ линейного алкила, C₃₋₂₀ разветвленного алкила, C₁₋₂₀ линейного гетероалкила, C₃₋₂₀ разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным;

R^{1b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₂₀ линейного алкила, C₃₋₂₀ разветвленного алкила, C₁₋₂₀ линейного гетероалкила, C₃₋₂₀ разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным;

R^{1c} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₂₀ линейного алкила, C₃₋₂₀ разветвленного алкила, C₁₋₂₀ линейного гетероалкила, C₃₋₂₀ разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным; и

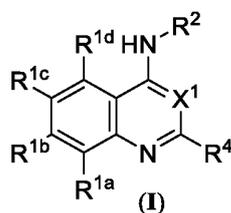
R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₂₀ линейного алкила, C₃₋₂₀ разветвленного алкила, C₁₋₂₀ линейного гетероалкила, C₃₋₂₀ разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным.

R² представляет собой замещенную или незамещенную C₁-C₂₀ линейную, разветвленную или циклическую органическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота; и

R⁴ представляет собой водород, галоген, гидроксильную группу, циано-группу, нитро-группу, замещенную или незамещенную C₀-C₁₀ аминогруппу, замещенную или незамещенную C₁-C₁₀ алкильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₁₀ алкенильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₁₀ алкинильную группу и

замещенную или незамещенную C₁-C₁₀ алкокси-группу, замещенную или незамещенную C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₁₀ гетероциклоалкильную группу, замещенную или незамещенную C₃-C₁₀ циклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную C₆-C₂₀ арильную группу, замещенную или незамещенную C₆-C₂₀ арилокси-группу, замещенную или незамещенную C₆-C₂₀ арилтио-группу, замещенную или незамещенную C₂-C₂₀ гетероарильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₂₀ гетероарилокси-группу или замещенную или незамещенную C₂-C₂₀ гетероарилтио-группу.

[8] Данное изобретение дополнительно относится к новым низкомолекулярным соединениям, способным связываться с TDP-43 (соединением, связывающимся с TDP-43), к соединениям формулы (I),



включая их энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы, где:

X¹ выбран из группы, состоящей из азота и СН;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила, (C₂₋₈ диалкиламино)(C₂₋₄ алкила), (C₃₋₆ алкиленамино)(C₂₋₄ алкила), C₁₋₄ линейного алкокси и C₃₋₄ разветвленного алкокси;

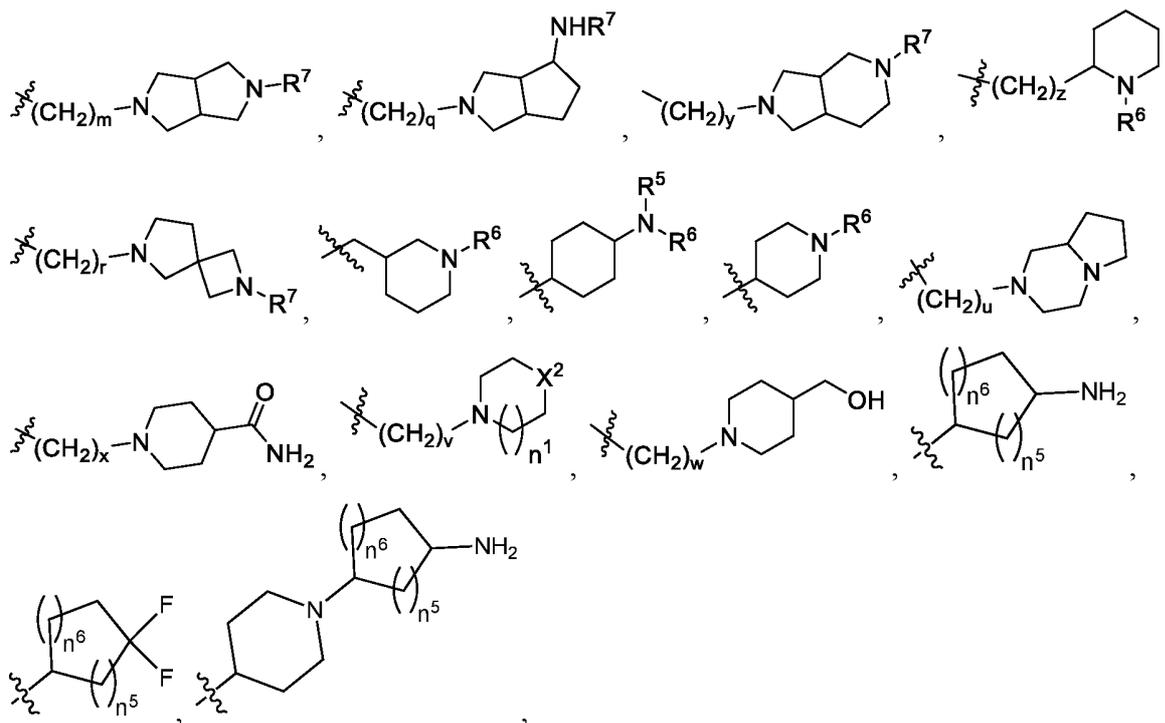
R^{1b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила, (C₂₋₈ диалкиламино)(C₂₋₄ алкила), (C₃₋₆ алкиленамино)(C₂₋₄ алкила), C₁₋₄ линейного алкокси и C₃₋₄ разветвленного алкокси;

R^{1c} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила, (C₂₋₈ диалкиламино)(C₂₋₄ алкила), (C₃₋₆ алкиленамино)(C₂₋₄ алкила), C₁₋₄ линейного алкокси и C₃₋₄ разветвленного алкокси;

R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF₃, OCF₃, C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила, (C₂₋₈ диалкиламино)(C₂₋₄ алкила), (C₃₋₆ алкиленамино)(C₂₋₄ алкила), C₁₋₄ линейного алкокси и C₃₋₄ разветвленного алкокси;

причем любые два, выбранных из группы, состоящей из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}, необязательно связаны с образованием кольца;

R^2 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_n-NR^5R^6$, $-(CH_2)_nC(O)-NR^5R^6$,



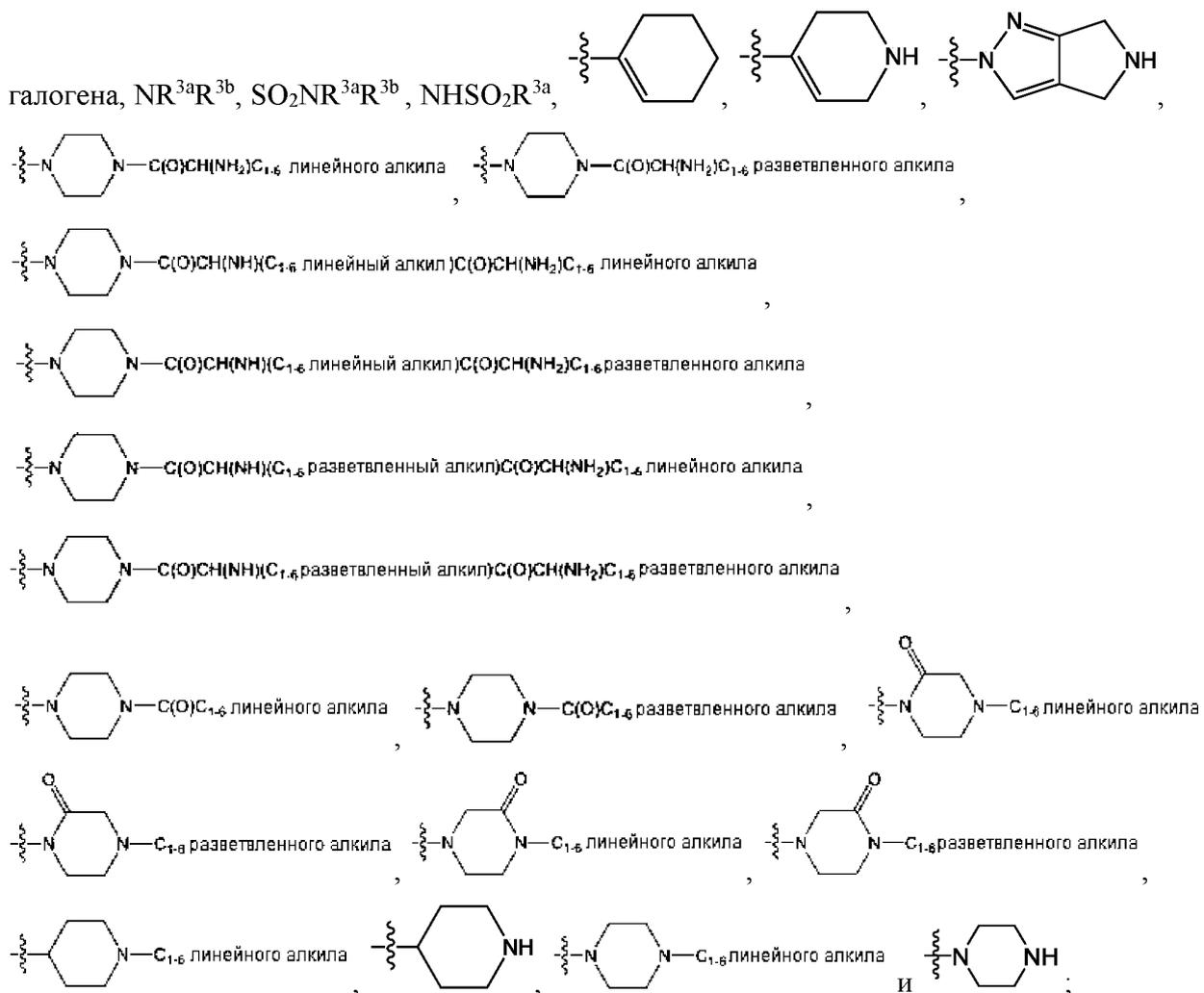
n^1 равен 1 или 2;

R^4 представляет собой водород, CF_3 ; пятичленное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S, которое необязательно замещено не более чем 2, выбранными из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, C_{1-4} линейного алкокси, C_{3-4} разветвленного алкокси, CF_3 ,

CF_3O , галогена, ; пятичленное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом,

выбранный из группы, состоящей из O, N и S; , фенильное кольцо, которое необязательно замещено не более чем 2

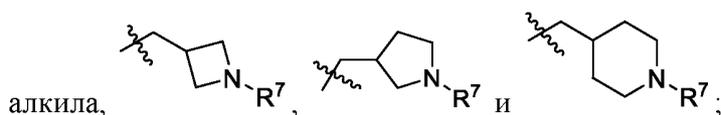
группами, выбранными из C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила, C₁₋₄ линейного алкокси, C₃₋₄ разветвленного алкокси, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкокси, CF₃, CF₃O,



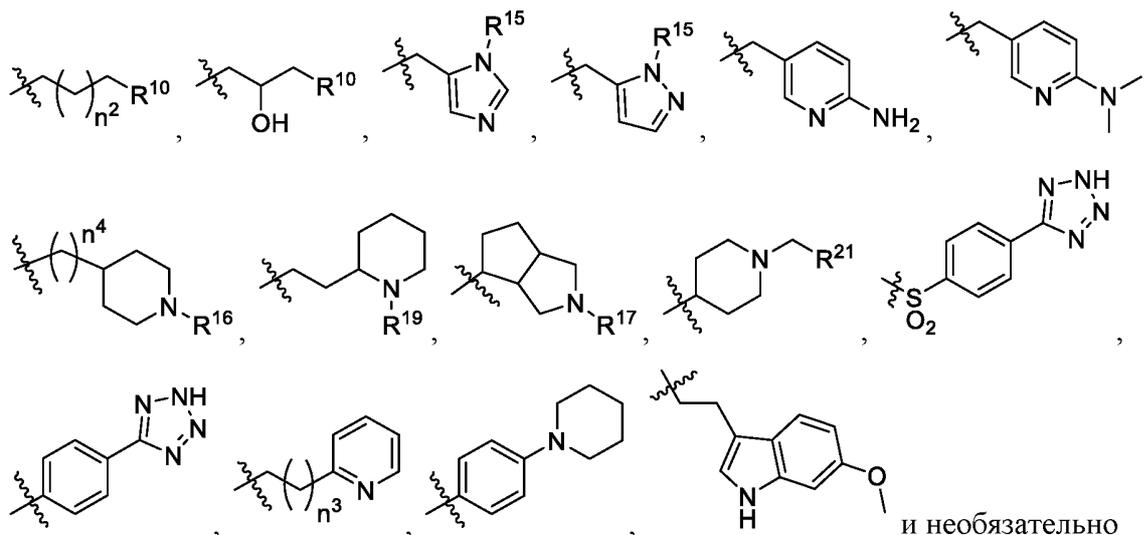
R^{3a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ линейного алкила и C₃₋₄ разветвленного алкила;

R^{3b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ линейного алкила и C₃₋₄ разветвленного алкила;

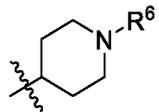
R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила, -CH₂-(C₁₋₆ циклоалкила), C(O)C₁₋₆ линейного алкила, C(O)C₃₋₆ разветвленного алкила, C(O)CH(NH₂)C₁₋₆ линейного алкила, C(O)CH(NH₂)C₃₋₆ разветвленного



R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила,



и обязательно замещенной бензильной группы, причем обязательно замещенная бензильная группа замещена 0-2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} линейного галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} линейного алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} линейного галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкила, арила,

гетероцикла и гетероарила, при условии, что если R^2 представляет собой , то R^6 не представляет собой водород, C_{1-4} линейный алкил, C_{3-4} разветвленный алкил или бензил;

n^2 равен 1 или 2;

n^3 равен 0 или 1;

n^4 равен 0 или 1;

n^5 равен 0, 1 или 2;

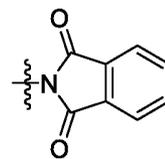
n^6 равен 0 или 1;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода и $C(O)OR^8$;

R^8 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

X^2 выбран из группы, состоящей из одинарной связи, кислорода, CH_2 , $CHOH$ и NR^9 ;

R^9 представляет собой C_{1-4} линейный алкил, который необязательно замещен группой NH_2 ;



R^{10} выбран из группы, состоящей из OH , OR^{11} , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{22}$ и ;

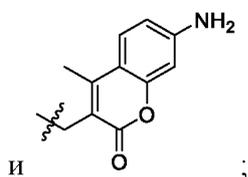
R^{11} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{12} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, C_{1-4} линейного фторалкила, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$;

R^{13} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила и гетероарила;

R^{12} и R^{13} вместе с атомами, с которыми они связаны, могут необязательно образовывать кольцо из 3-6 атомов;

R^{14} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила



и ;

R^{15} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{16} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, CH_2 -(C_{1-6} циклоалкила) и $\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$;

R^{17} выбран из группы, состоящей из водорода, бензила и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$;

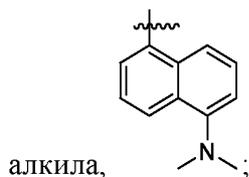
R^{18} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{19} выбран из группы, состоящей из водорода и $\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$;

R^{20} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{21} представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно замещен 0-2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} линейного галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} линейного алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} линейного галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила;

R²² выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного



n равен 2, 3 или 4;

m равен 2, 3 или 4;

q равен 2, 3 или 4;

у равен 2, 3 или 4;

и равен 2, 3 или 4;

v равен 2, 3 или 4;

w равен 2, 3 или 4;

z равен 1, 2 или 3;

г равен 2, 3 или 4; и

х равен 2, 3 или 4.

[9] Данное изобретение дополнительно относится к композициям, содержащим: эффективное количество одного или более соединений по данному изобретению и вспомогательное вещество.

[10] Данное изобретение также относится к способу лечения или предупреждения заболеваний, затрагивающих TDP-43, включая, например, ALS, FTLN, CTE, старческий гиппокампальный склероз (CARTS), болезнь Альцгеймера или заболевание, связанное с болезнью Альцгеймера, указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения или композиции по данному изобретению.

[11] Данное изобретение дополнительно относится к способу лечения или предупреждения заболеваний, затрагивающих TDP-43, включая, например, ALS, FTLN, CTE, старческий гиппокампальный склероз (CARTS), болезнь Альцгеймера или заболевание, связанное с болезнью Альцгеймера, причем указанный способ включает введение субъекту композиции, содержащей эффективное количество одного или более соединений по данному изобретению и вспомогательное вещество.

[12] Данное изобретение дополнительно относится к способу лечения или предупреждения заболеваний, затрагивающих TDP-43, включая, например, ALS, FTLN, CTE, старческий гиппокампальный склероз (CARTS), болезнь Альцгеймера или заболевание, связанное с болезнью Альцгеймера, причем указанный способ включает введение субъекту композиции,

содержащей эффективное количество одного или более соединений по данному изобретению и вспомогательное вещество, и одно или более соединений, выбранных из группы, состоящей из рилузола, трорилузола, тригрилузола и эдаварона.

[13] Данное изобретение также относится к способу лечения или предупреждения заболевания или патологических состояний, связанных с протеинопатиями TDP-43, а также заболеваний, которые включают избыточное количество TDP-43 в цитозоле. Указанные способы включают введение субъекту эффективного количества соединения или композиции по данному изобретению.

[14] Данное изобретение дополнительно относится к способу лечения или предупреждения заболевания или патологических состояний, связанных с протеинопатиями TDP-43, а также заболеваний, которые включают избыточное количество TDP-43 в цитозоле, причем указанный способ включает введение субъекту композиции, содержащей эффективное количество одного или более соединений по данному изобретению и вспомогательное вещество.

[15] Данное изобретение дополнительно относится к способу лечения или предупреждения заболевания или патологических состояний, связанных с протеинопатиями TDP-43, а также заболеваний, которые включают избыточное количество TDP-43 в цитозоле, причем указанный способ включает введение субъекту композиции, содержащей эффективное количество одного или более соединений по данному изобретению и вспомогательное вещество, и одно или более соединений, выбранных из группы, состоящей из рилузола, трорилузола, тригрилузола и эдаварона.

[16] Данное изобретение также относится к способу лечения или предупреждения заболевания или патологических состояний, связанных с TDP-43. Указанные способы включают введение субъекту эффективного количества соединения или композиции по данному изобретению.

[17] Данное изобретение дополнительно относится к способу лечения или предупреждения заболевания или патологических состояний, связанных с TDP-43, причем указанный способ включает введение субъекту композиции, содержащей эффективное количество одного или более соединений по данному изобретению и вспомогательное вещество.

[18] Данное изобретение дополнительно относится к способу лечения или предупреждения заболевания или патологических состояний, связанных с TDP-43, а также заболеваний, причем указанный способ включает введение субъекту композиции, содержащей эффективное количество одного или более соединений по данному изобретению и

вспомогательное вещество, и одно или более соединений, выбранных из группы, состоящей из рилузола, трорилузола, тригрилузола и эдаварона.

[19] Данное изобретение дополнительно относится к способу применения агентов, связующих TDP-43, по данному изобретению в качестве визуализирующих агентов для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения или композиции по данному изобретению с изотопной меткой.

[20] Данное изобретение дополнительно относится к способу применения агентов, связующих TDP-43, по данному изобретению в качестве визуализирующих агентов для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения или композиции по данному изобретению с изотопной меткой.

[21] Данное изобретение дополнительно относится к способу получения агентов, связывающих TDP-43, по данному изобретению.

[22] Эти и другие объекты, признаки и преимущества станут понятны специалистам в данной области техники при прочтении следующего подробного описания и прилагаемой формулы изобретения. Все проценты, соотношения и пропорции в данном документе выражены по массе, если не указано иное. Все температурные значения указаны в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$), если не указано иное. Все цитированные документы в релевантной части включены в данный документ посредством ссылки; цитирование любого документа не следует толковать как признание того, что он является известным уровнем техники по отношению к данному изобретению.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[23] Эти и/или другие аспекты станут понятны и легче осмыслены на основании следующего описания вариантов реализации вместе с сопроводительными чертежами, на которых:

[24] Фиг. 1: Клетки SH-SY5Y и A172 высевали в 6-луночные планшеты с плотностью 1×10^6 и 2×10^5 клеток на лунку, соответственно. Приблизительно через 18 часов после посева добавляли MG132 и соединения в указанных концентрациях и продолжали инкубацию при 37°C в течение 20 часов. Собирали клетки и получали цитоплазматические фракции по протоколу поставщика, используя набор Thermo NE-PER (№78833). Образцы денатурировали

в 0,1 М DTT, буфере для образца Novex NuPAGE LDS при 80 °С в течение 10 минут, разделяли на 12% полиакриламидных гелях Tris-Glycine в присутствии ДСН, переносили на мембраны из PVDF и тестировали с помощью С-концевого TDP-43-специфического антитела (ProteinTech 12892-1-AP).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[25] Агенты, связывающие TDP-43, по данному изобретению могут обеспечивать лечение и предупреждение заболеваний, связанных с TDP-43, например, ALS, FTLN, СТЕ, старческого гиппокампального склероза (САРТС), болезни Альцгеймера или расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера. Кроме того, агенты, связывающие TDP-43, по данному изобретению пригодны также в качестве визуализирующих агентов для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), которые пригодны для диагностики заболеваний и патологических состояний, связанных с TDP-43. Кроме того, агенты, связывающие TDP-43, по данному изобретению пригодны также в качестве визуализирующих агентов для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), которые пригодны для диагностики заболеваний и патологических состояний, связанных с TDP-43.

[26] В данном описании, если композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, или если способы описаны как имеющие, включающие или содержащие определенные технологические стадии, то предусмотрено, что композиции по данному описанию также состоят по существу или состоят из указанных компонентов, и что способы по данному описанию также состоят по существу или состоят из указанных технологических стадий.

[27] В данной заявке, если указано, что элемент или компонент включен и/или выбран из списка указанных элементов или компонентов, следует понимать, что данный элемент или компонент может быть любым из указанных элементов или компонентов и может быть выбран из группы, состоящей из двух или более указанных элементов или компонентов.

[28] Применение форм единственного числа в данном контексте включает формы множественного числа (и наоборот), если специально не указано иное. Кроме того, если перед количественным значением использован термин «около», то данное описание также включает само указанное количественное значение, если специально не указано иное.

[29] Следует понимать, что порядок стадий или порядок осуществления определенных действий является несущественным, при условии, что данное описание остается

действующим. Кроме того, две или более стадий или действий можно осуществлять одновременно.

[30] В данном контексте термин «галоген» означает хлор, бром, фтор и йод.

[31] В данном контексте, если не указано иное, «алкил» и/или «алифатический», используемый отдельно или как часть группы заместителя, относится к неразветвленным и разветвленным углеродным цепям, содержащим от 1 до 20 атомов углерода или любое количество в данном диапазоне, например, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Указанные количества атомов углерода (например, C₁₋₆) относятся независимо к количеству атомов углерода в алкильном фрагменте или к алкильной части более крупного алкил-содержащего заместителя. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, *изо*-пропил, н-бутил, *втор*-бутил, *изо*-бутил, *трет*-бутил и т.п. Алкильные группы могут быть необязательно замещенными. Неограничивающие примеры замещенных алкильных групп включают гидроксиметил, хлорметил, трифторметил, аминметил, 1-хлорэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дифторэтил, 3-карбоксивпропил и т.п. В группах заместителей с несколькими алкильными группами, таких как (C₁₋₆-алкил)₂амино, алкильные группы могут быть одинаковыми или различными.

[32] В данном контексте, если не указано иное, «гетероалкил», используемый отдельно или как часть группы заместителя, относится к «алкильной» группе, значение которой указано выше, в которой по меньшей мере один атом углерода заменен гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из азота (N), кислорода (O), серы (S) и фосфора (P). Неограничивающие примеры алкильных групп включают метокси, этокси, метоксиэтил, метоксиэтокси, диметиламиноэтил, диметиламинопропил, диэтиламиноэтил, диэтиламинопропил, изопрпиламинопропил, азетидинопропил, пирролидинопропил, пиперидинопропил, пирролидинопропокси, пиперидинопропокси и т.п.

[33] В данном контексте термины «алкенильные» и «алкинильные» группы, используемые отдельно или как часть группы заместителя, относятся к неразветвленным и разветвленным углеродным цепям, содержащим 2 или более атомов углерода, предпочтительно от 2 до 20, причем алкенильная цепь содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи, а алкинильная цепь содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Алкенильные и алкинильные группы могут быть необязательно замещенными. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этенил, 3-пропенил, 1-пропенил (также 2-метилэтенил), изопрпенил (также 2-метилэтен-2-ил), бутен-4-ил и т.п. Неограничивающие примеры замещенных алкенильных групп включают 2-хлорэтенил (также 2-хлорвинил), 4-

гидроксипутен-1-ил, 7-гидрокси-7-метилокт-4-ен-2-ил, 7-гидрокси-7-метилокт-3,5-диен-2-ил и т.п. Неограничивающие примеры алкинильных групп включают этинил, проп-2-инил (также пропаргил), пропин-1-ил и 2-метилгекс-4-ин-1-ил. Неограничивающие примеры замещенных алкинильных групп включают 5-гидрокси-5-метилгекс-3-инил, 6-гидрокси-6-метилгепт-3-ин-2-ил, 5-гидрокси-5-этилгепт-3-инил и т.п.

[34] В данном контексте «циклоалкил», используемый отдельно или как часть другой группы, относится к неароматическому углеродсодержащему кольцу, включая циклизованные алкильные, алкенильные и алкинильные группы, например, содержащему от 3 до 14 кольцевых атомов углерода, предпочтительно от 3 до 7 или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода, или даже от 3 до 4 кольцевых атомов углерода, и необязательно содержащему одну или более (например, 1, 2 или 3) двойных или тройных связей. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими (например, циклогексил) или полициклическими (например, содержащими конденсированные, мостиковые и/или спирокольцевые системы), причем атомы углерода расположены в кольцевой системе или за ее пределами. Любое подходящее кольцевое положение циклоалкильной группы может быть ковалентно связано с указанной химической структурой. Циклоалкильные кольца могут быть необязательно замещенными. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают: циклопропил, 2-метилциклопропил, циклопропенил, циклобутил, 2,3-дигидроксициклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктанил, декалинил, 2,5-диметилциклопентил, 3,5-дихлорциклогексил, 4-гидроксициклогексил, 3,3,5-триметилциклогекс-1-ил, октагидропенталенил, октагидро-1*H*-инденил, 3а,4,5,6,7,7а-гексигидро-3*H*-инден-4-ил, декагидроазуленил; бицикло[6.2.0]деканил, декагидронафталенил и додекагидро-1*H*-флуоренил. Термин «циклоалкил» также включает карбоциклические кольца, которые являются бициклическими углеводородными кольцами, неограничивающие примеры которых включают бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, 1,3-диметил[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.2]октанил и бицикло[3.3.3]ундеканил.

[35] «Галогеналкил» включает и разветвленные, и неразветвленные насыщенные алифатические углеводородные группы, содержащие указанное количество атомов углерода, замещенные 1 или более галогенами. Галогеналкильные группы включают пергалогеналкильные группы, в которых все атомы водорода алкильной группы заменены галогенами (например, -CF₃, -CF₂CF₃). Галогеналкильные группы могут быть необязательно

замещены одним или более заместителями, помимо галогена. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваясь ими, фторметильные, дихлорэтильные, трифторметильные, трихлорметильные, пентафторэтильные и пентахлорэтильные группы.

[36] Термин «алкокси» относится к группе –О-алкил, где алкильная группа имеет значение, указанное выше. Алкокси-группы необязательно могут быть замещенными. Термин C₃-C₆ циклический алкокси относится к кольцу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода и по меньшей мере один атом кислорода (например, тетрагидрофуран, тетрагидро-2H-пиран). C₃-C₆ циклические алкокси-группы необязательно могут быть замещенными.

[37] Термин «арил», используемый отдельно или как часть другой группы, в данном контексте определяют как ненасыщенное, ароматическое моноциклическое кольцо из 6 углеродных членов, или как ненасыщенное, ароматическое полициклическое кольцо из 10-14 углеродных членов. Арильные кольца могут представлять собой, например, фенильное или нафтильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено одним или более фрагментами, способными заменять один или более атомов водорода. Неограничивающие примеры арильных групп включают: фенил, нафтилен-1-ил, нафтилен-2-ил, 4-фторфенил, 2-гидроксифенил, 3-метилфенил, 2-амино-4-фторфенил, 2-(N,N-диэтиламино)фенил, 2-цианофенил, 2,6-ди-*трет*-бутилфенил, 3-метоксифенил, 8-гидроксинафтилен-2-ил, 4,5-диметоксинафтилен-1-ил и 6-цианонафтилен-1-ил. Арильные группы также включают, например, фенильные или нафтильные кольца, конденсированные с одним или более насыщенными или частично насыщенными углеродными кольцами (например, бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенил, инданил), которые могут быть замещенными у одного или более атомов углерода ароматического и/или насыщенного или частично насыщенного кольца.

[38] Термин «арилалкил» или «аралкил» относится к группе –алкил-арил, в которой алкильные и арильные группы имеют значения, указанные в данном документе. Аралкильные группы по данному изобретению являются необязательно замещенными. Примеры арилалкильных групп включают, например, бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил, 2-фенилпропил, флуоренилметил и т.п.

[39] Термины «гетероциклическое» и/или «гетероцикл», и/или «гетероциклил», используемые отдельно или как часть другой группы, в данном документе определяют как одно или более колец, содержащих от 3 до 20 атомов, причем по меньшей мере один атом в по меньшей мере одном кольце представляет собой гетероатом, выбранный из азота (N), кислорода (O) или серы (S), и при этом дополнительно то кольцо, которое содержит

гетероатом, является неароматическим. В гетероциклических группах, которые содержат 2 или более конденсированных колец, то кольцо, которое не содержит гетероатом, может представлять собой арил (например, индолинил, тетрагидрохинолинил, хроманил).

Иллюстративные гетероциклические группы содержат от 3 до 14 кольцевых атомов, из которых от 1 до 5 являются гетероатомами, независимо выбранными из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Один или более атомов N или S в гетероциклической группе могут быть окисленными. Гетероциклические группы могут быть необязательно замещенными.

[40] Неограничивающие примеры гетероциклических звеньев, содержащих одно кольцо, включают: диазиринил, азиридирил, уразолил, азетидирил, пиразолидирил, имидазолидирил, оксазолидирил, изоксазолирил, изоксазолил, тиазолидирил, изотиазолил, изотиазолирил, оксатиазолидиририл, оксазолидиририл, гидантоирил, тетрагидрофуририл, пирролидирил, морфолирил, пиперазирил, пиперидирил, дигидропиририл, тетрагидропиририл, пиперидин-2-онил (валеролактам, 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-азепирил, 2,3-дигидро-1*H*-индол и 1,2,3,4-тетрагидрохинолин. Неограничивающие примеры гетероциклических звеньев, содержащих 2 или более колец, включают: гексагидро-1*H*-пирролизинил, 3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагидро-1*H*-бензо[d]имидазолил, 3*a*,4,5,6,7,7*a*-гексагидро-1*H*-индолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолирил, хроманил, изохроманил, индолирил, изоиндолирил и декагидро-1*H*-циклоокта[b]пирролил.

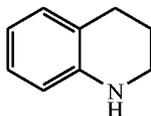
[41] Термин «гетероарил», используемый отдельно или как часть другой группы, в данном документе определяют как одно или более колец, содержащих от 5 до 20 атомов, причем по меньшей мере один атом в по меньшей мере одном кольце представляет собой гетероатом, выбранный из азота (N), кислорода (O) или серы (S), и при этом дополнительно по меньшей мере одно из колец, которые содержат гетероатом, является ароматическим. В гетероарильных группах, которые содержат 2 или более конденсированных колец, то кольцо, которое не содержит гетероатом, может быть карбоциклическим (например, 6,7-дигидро-5*H*-циклопентапиримидин) или арильным (например, бензофуририл, бензотиофенил, индолил). Иллюстративные гетероарильные группы содержат от 5 до 14 кольцевых атомов и содержат от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, независимо выбранными из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Один или более атомов N или S в гетероарильной группе могут быть окисленными. Гетероарильные группы могут быть замещенными. Неограничивающие примеры гетероарильных колец, содержащих одно кольцо, включают: 1,2,3,4-тетразолил, [1,2,3]триазолил, [1,2,4]триазолил, триазирил, тиазолил, 1*H*-имидазолил, оксазолил, фуририл, тиофенил, пиримидирил, 2-фенилпиримидирил, пиридирил, 3-метилпиридирил и 4-диметиламинопиридирил. Неограничивающие примеры гетероарильных колец, содержащих

2 или более конденсированных колец, включают: бензофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, циннолинил, нафтиридилил, фенантридил, 7*H*-пуринил, 9*H*-пуринил, 6-амино-9*H*-пуринил, 5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидинил, 7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидинил, пиридо[2,3-*d*]пиримидинил, 2-фенилбензо[*d*]тиазолил, 1*H*-индолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индолил, хиноксалинил, 5-метилхиноксалинил, хиназолинил, хинолинил, 8-гидроксихинолинил и изохинолинил.

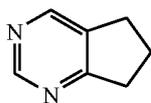
[42] Одним неограничивающим примером гетероарильной группы, описанной выше, является C₁-C₅ гетероарил, который содержит от 1 до 5 кольцевых атомов углерода и по меньшей мере один дополнительный кольцевой атом, который представляет собой гетероатом (предпочтительно от 1 до 4 дополнительных кольцевых атомов, которые являются гетероатомами), независимо выбранный из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Примеры C₁-C₅ гетероарила включают, но не ограничиваясь ими, триазинил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, имидазол-1-ил, 1*H*-имидазол-2-ил, 1*H*-имидазол-4-ил, изоксазолин-5-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил.

[43] Если не указано иное, если два заместителя вместе образуют кольцо, содержащее указанное количество кольцевых атомов (например, R² и R³ вместе с атомом азота (N), к которому они присоединены, образуют кольцо, содержащее от 3 до 7 кольцевых членов), то указанное кольцо может содержать атомы углерода и необязательно один или более (например, от 1 до 3) дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Указанное кольцо может быть насыщенным или частично насыщенным, и может быть необязательно замещенным.

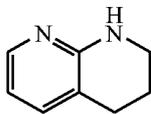
[44] В контексте данного изобретения конденсированные кольцевые звенья, а также спироциклические кольца, бициклические кольца и т.п., которые содержат один гетероатом, следует понимать как относящиеся к циклическому семейству, соответствующему кольцу, содержащему гетероатом. Например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, имеющий формулу:



в контексте данного изобретения считают гетероциклическим звеном. 6,7-Дигидро-5*H*-циклопентапиримидин, имеющий формулу:



в контексте данного изобретения считают гетероарильным звеном. Если конденсированное кольцевое звено содержит гетероатомы и в насыщенном, и в арильном кольце, то арильное кольцо является преимущественным и определяет тип категории, к которой относится кольцо. Например, 1,2,3,4-тетрагидро[1,8]нафтиридин, имеющий формулу:



в контексте данного изобретения считают гетероарильным звеном.

[45] При наличии термина или любой из содержащих его приставок-корней в названии заместителя, такое название следует понимать как включающее те ограничения, которые описаны в данном документе. Например, при наличии термина «алкил» или «арил», или любой из содержащих их приставок-корней в названии заместителя (например, арилалкил, алкиламино), такое название следует понимать как включающее ограничения, приведенные выше для «алкила» и «арила».

[46] В данном описании использован термин «замещенный». Термин «замещенный» в данном контексте представляет собой фрагмент, будь то ациклический или циклический, который содержит один или более атомов водорода, замененных заместителем или несколькими (например, от 1 до 10) заместителями, как описано ниже. Заместители могут одновременно заменять один или два атома водорода в одном фрагменте. Кроме того, такие заместители могут заменять два атома водорода у двух смежных атомов углерода с образованием указанного заместителя, нового фрагмента или звена. Например, замещенное звено, для которого необходима замена одного атома водорода, включает галоген, гидроксил и т.п. Замена двух атомов водорода включает карбонил, оксимино и т.п. Замена двух атомов водорода у смежных атомов углерода включает эпокси и т.п. Термин «замещенный» использован в данном описании для указания того, что фрагмент может содержать один или более атомов водорода, замененных заместителем. Если фрагмент описан как «замещенный», то может быть заменено любое количество атомов водорода. Например, дифторметил представляет собой замещенный C₁ алкил; трифторметил представляет собой замещенный C₁ алкил; 4-гидроксифенил представляет собой замещенное ароматическое кольцо; (N,N-диметил-5-амино)октанил представляет собой замещенный C₈ алкил; 3-гуанидинопропил представляет собой замещенный C₃ алкил; и 2-карбоксопиридирил представляет собой замещенный гетероарил.

[47] Переменные группы, определенные в данном документе, например, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкокси, арилокси, арил, гетероциклические и гетероарильные группы, описанные в данном документе, используемые отдельно или как часть другой группы, могут быть необязательно замещенными. Необязательно замещенные группы имеют соответствующее обозначение.

[48] Ниже представлены неограничивающие примеры заместителей, которые могут замещать атомы водорода во фрагменте: галоген (хлор (Cl), бром (Br), фтор (F) и йод (I)), –CN, –NO₂, оксо (=O), –OR²³, –SR²³, –N(R²³)₂, –NR²³C(O)R²³, –SO₂R²³, –SO₂OR²³, –SO₂N(R²³)₂, –C(O)R²³, –C(O)OR²³, –C(O)N(R²³)₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, C₃₋₁₄ циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил, причем каждый алкил, галогеналкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, арил, гетероцикл и гетероарильная группа необязательно замещены 1-10 (например, 1-6 или 1-4) группами, независимо выбранными из галогена, –CN, –NO₂, оксо и R²³; где R²³ в каждом случае независимо представляет собой водород, –OR²⁴, –SR²⁴, –C(O)R²⁴, –C(O)OR²⁴, –C(O)N(R²⁴)₂, –SO₂R²⁴, –S(O)₂OR²⁴, –N(R²⁴)₂, –NR²⁴C(O)R²⁴, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, циклоалкил (например, C₃₋₆ циклоалкил), арил, гетероцикл или гетероарил, или два звена R²³ вместе с атомом(ами), с которым они связаны, образуют необязательно замещенный карбоцикл или гетероцикл, при этом указанный карбоцикл или гетероцикл содержит от 3 до 7 кольцевых атомов; и R²⁴ в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₂₋₈ алкенил, C₂₋₈ алкинил, циклоалкил (например, C₃₋₆ циклоалкил), арил, гетероцикл или гетероарил, или два звена R²⁴ вместе с атомом(ами), с которым они связаны, образуют необязательно замещенный карбоцикл или гетероцикл, причем указанный карбоцикл или гетероцикл предпочтительно содержит от 3 до 7 кольцевых атомов.

[49] В некоторых вариантах реализации заместители выбраны из

- i) –OR²⁵; например, –OH, –OCH₃, –OCH₂CH₃, –OCH₂CH₂CH₃;
- ii) –C(O)R²⁵; например, –COCH₃, –COCH₂CH₃, –COCH₂CH₂CH₃;
- iii) –C(O)OR²⁵; например, –CO₂CH₃, –CO₂CH₂CH₃, –CO₂CH₂CH₂CH₃;
- iv) –C(O)N(R²⁵)₂; например, –CONH₂, –CONHCH₃, –CON(CH₃)₂;
- v) –N(R²⁵)₂; например, –NH₂, –NHCH₃, –N(CH₃)₂, –NH(CH₂CH₃), пирролидинила;
- vi) галогена: –F, –Cl, –Br и –I;
- vii) –CH_eX_g; где X представляет собой галоген, e и g независимо выбраны от 0 до 2, при условии, что e+g=3; например, –CH₂F, –CHF₂, –CF₃, –CCl₃ или –CBr₃;
- viii) –SO₂R²⁵; например, –SO₂H; –SO₂CH₃; –SO₂C₆H₅;

- ix) C₁-C₆ линейного, разветвленного или циклического алкила;;
- x) циано;
- xi) нитро;
- xii) N(R²⁵)C(O)R²⁵;
- xiii) оксо (=O);
- xiv) гетероцикла; и
- xv) гетероарила,

где каждый R²⁵ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₆ линейный или разветвленный алкил (например, необязательно замещенный C₁-C₄ линейный или разветвленный алкил), или необязательно замещенный C₃-C₆ циклоалкил (например, необязательно замещенный C₃-C₄ циклоалкил); или два звена R²⁵ вместе могут образовывать кольцо, содержащее 3-7-кольцевых атомов, которые могут включать гетероатом, выбранный из N, O, S и P. В некоторых аспектах каждый R²⁵ независимо представляет собой водород, C₁-C₆ линейный или разветвленный алкил, необязательно замещенный галогеном или C₃-C₆ циклоалкилом, или C₃-C₆ циклоалкил.

[50] В различных частях данного описания заместители соединений описаны в группах или в диапазонах. В частности, предусмотрено, что данное описание включает каждую и все отдельные подкомбинации членов таких групп и диапазонов. Например, термин «C₁₋₆ алкил» специально предназначен для отдельного описания C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆ алкила.

[51] В контексте данного изобретения термины «соединение», «аналог» и «композиция вещества» в равной степени относятся к агентам, связывающим TDP-43, описанным в данном документе, включая все энантиомерные формы, диастереомерные формы, соли и т.п., и термины «соединение», «аналог» и «композиция вещества» использованы в данном описании взаимозаменяемо.

[52] Соединения, описанные в данном документе, могут содержать асимметричный атом (также упоминаемый как хиральный центр), и некоторые из соединений могут содержать один или более асимметричных атомов или центров, в результате чего возникают оптические изомеры (энантиомеры) и диастереомеры. Данное описание и соединения, описанные в данном документе, включают такие энантиомеры и диастереомеры, а также рацемические и выделенные, энантиомерно чистые R и S стереоизомеры, а также другие смеси R и S стереоизомеров и их фармацевтически приемлемые соли. Оптические изомеры могут быть получены в чистой форме стандартными способами, известными специалистам в данной

области техники, которые включают, но не ограничиваясь ими, получение диастереомерной соли, кинетическое разделение и асимметричный синтез. Данное описание также включает цис- и транс-изомеры соединений, содержащих алкенильные фрагменты (например, алкены и имины). Также следует понимать, что данное описание включает все возможные региоизомеры и их смеси, которые могут быть получены в чистой форме стандартными способами разделения, известными специалистам в данной области техники, которые включают, но не ограничиваясь ими, колоночную хроматографию, тонкослойную хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

[53] Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному описанию, которые могут содержать кислотный фрагмент, могут быть получены с использованием органических и неорганических оснований. Предусмотрены и моно-, и полианионные соли, в зависимости от количества кислотных атомов водорода, доступных для депротонирования. Подходящие соли, полученные с основаниями, включают соли металлов, такие как соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов, например, соли натрия, калия или магния; соли аммония и соли органических аминов, такие как соли, образованные с морфолином, тиоморфолином, пиперидином, пирролидином, моно-, ди- или три-(низший алкил)амином (например, этил-трет-бутил-, диэтил-, диизопропил-, триэтил-, трибутил- или диметилпропиламином), или моно-, ди- или тригидрокси-(низший алкил)амином (например, моно-, ди- или триэаноламином). Конкретные неограничивающие примеры неорганических оснований включают NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 и Na_3PO_4 . Также могут быть получены внутренние соли. Аналогично, если соединение, описанное в данном документе, содержит основной фрагмент, то соли могут быть получены с использованием органических и неорганических кислот. Например, соли могут быть получены из следующих кислот: уксусная, пропионовая, молочная, бензолсульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, винная, янтарная, дихлоруксусная, этенсульфоновая, муравьиная, фумаровая, глюконовая, глутаминовая, гиппуровая, бромистоводородная, хлористоводородная, изетионовая, молочная, малеиновая, яблочная, малоновая, миндальная, метансульфоновая, муциновая, нафталинсульфоновая, азотная, щавелевая, пямоевая, пантотеновая, фосфорная, фталевая, пропионовая, янтарная, серная, винная, толуолсульфоновая и камфорсульфоновая, а также из других известных фармацевтически приемлемых кислот.

[54] Если любая переменная встречается в любом компоненте или в любой формуле более одного раза, то ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом

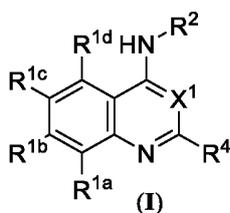
другом случае (например, в $N(\mathbb{R}^{24})_2$ все \mathbb{R}^{24} могут быть одинаковыми или отличными друг от друга). Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

[55] Термины «лечить» и «лечащий», и «лечение» в данном документе относятся к частичному или полному ослаблению, замедлению, улучшению и/или облегчению патологического состояния, от которого предположительно страдает пациент.

[56] В данном контексте «терапевтически эффективный» и «эффективная доза» относятся к веществу или количеству, которое вызывает требуемую биологическую активность или эффект.

[57] При отсутствии указания, термины «субъект» или «пациент» использованы взаимозаменяемо и относятся к млекопитающим, таким как пациенты-люди и низшие приматы, а также к экспериментальным животным, таким как кролики, крысы и мышь, а также к другим животным. Соответственно, термин «субъект» или «пациент» в данном контексте означает любого млекопитающего пациента или субъекта, которому можно вводить соединения по данному изобретению. В иллюстративном варианте реализации данного изобретения, для идентификации субъектов-пациентов для лечения в соответствии со способами по данному изобретению, используют признанные методы отбора для определения факторов риска, связанных с целевым или предполагаемым заболеванием или патологическим состоянием, или для определения статуса существующего заболевания или патологического состояния у субъекта. Такие методы отбора включают, например, обычные проработки для определения факторов риска, которые могут быть связаны с целевым или предполагаемым заболеванием или патологическим состоянием. Эти и другие стандартные методы обеспечивают возможность выбора клиницистом пациентов, нуждающихся в терапии с применением способов и соединений по данному изобретению.

[58] Агенты, связывающие TDP-43, по данному изобретению представляют собой 4-аминохинолиновые соединения и 4-аминохиназолиновые соединения, которые включают все энантиомерные и диастереомерные формы, и их фармацевтически приемлемые соли. Агенты, связывающие TDP-43, по данному изобретению могут включать соединение, имеющее формулу (I):



включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[59] В формуле (I)

R^{1a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-20} линейного алкила, C_{3-20} разветвленного алкила, C_{1-20} линейного гетероалкила, C_{3-20} разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным;

R^{1b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-20} линейного алкила, C_{3-20} разветвленного алкила, C_{1-20} линейного гетероалкила, C_{3-20} разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным;

R^{1c} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-20} линейного алкила, C_{3-20} разветвленного алкила, C_{1-20} линейного гетероалкила, C_{3-20} разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным; и

R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-20} линейного алкила, C_{3-20} разветвленного алкила, C_{1-20} линейного гетероалкила, C_{3-20} разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным.

В одном варианте реализации формулы (I)

R^{1a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-20} линейного алкила, C_{3-20} разветвленного алкила, C_{1-20} линейного алкокси, C_{3-20} разветвленного алкокси, C_{1-20} линейного аминоалкила, C_{3-20} разветвленного аминоалкила, C_{1-20} линейного аминоалкокси и C_{3-20} разветвленного аминоалкокси, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным;

R^{1b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-20} линейного алкила, C_{3-20} разветвленного алкила, C_{1-20} линейного алкокси, C_{3-20} разветвленного алкокси, C_{1-20} линейного аминоалкила, C_{3-20} разветвленного аминоалкила, C_{1-20} линейного аминоалкокси и C_{3-20} разветвленного аминоалкокси, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным;

R^{1c} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-20} линейного алкила, C_{3-20} разветвленного алкила, C_{1-20} линейного алкокси, C_{3-20} разветвленного алкокси, C_{1-20}

линейного аминоалкила, C₃₋₂₀ разветвленного аминоалкила, C₁₋₂₀ линейного аминоалкокси и C₃₋₂₀ разветвленного аминоалкокси, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным; и

R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₂₀ линейного алкила, C₃₋₂₀ разветвленного алкила, C₁₋₂₀ линейного алкокси, C₃₋₂₀ разветвленного алкокси, C₁₋₂₀ линейного аминоалкила, C₃₋₂₀ разветвленного аминоалкила, C₁₋₂₀ линейного аминоалкокси и C₃₋₂₀ разветвленного аминоалкокси, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным.

[60] В одном варианте реализации формулы (I) по меньшей мере один, выбранный из группы, состоящей из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}, представляет собой замещенную или незамещенную C₁₋₂₀ аминоалкокси-группу. Термин «амино» может относиться к незамещенной аминогруппе (-NH₂) или к замещенной аминогруппе (-NR₂), где группы R являются одинаковыми или различными и независимо выбраны из водорода или C₁₋₁₀ алкильной группы, и при этом группы R могут быть связаны с образованием кольца. Примером C₁₋₂₀ аминоалкокси-группы является пирролидино(C₃₋₈)алкокси-группа.

[61] В одном варианте реализации формулы (I) каждый из C₁₋₂₀ линейного алкила, C₃₋₂₀ разветвленного алкила, C₁₋₂₀ линейного алкокси и C₃₋₂₀ разветвленного алкокси необязательно замещен по меньшей мере одним атомом фтора.

[62] В другом варианте реализации формулы (I) любые две смежные группы, выбранные из группы, состоящей из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}, необязательно связаны с образованием кольца. Такая связь может быть образована посредством воображаемого отщепления любого атома или группы атомов от каждой из смежных групп с образованием свободной связи, с последующим соединением свободных связей с образованием кольца. Например, если каждый R^{1b} и R^{1c} представляет собой этильную группу (-CH₂CH₃), то воображаемое отщепление атома водорода (H) от CH₃ в R^{1b} и в R^{1c} с последующим соединением свободных связей приводит к образованию -CH₂**CH₂**-CH₂CH₂-, где атомы углерода, выделенные жирным шрифтом, представляют собой соединенные атомы. В другом примере, если R^{1b} представляет собой этильную группу (-CH₂CH₃), и R^{1c} представляет собой метокси-группу (-OCH₃), то воображаемое отщепление атома водорода (H) от CH₃ в R^{1b} и в R^{1c} с последующим соединением свободных связей приводит к образованию -CH₂**CH₂**-CH₂O-, где атомы углерода, выделенные жирным шрифтом, представляют собой соединенные атомы. В другом примере, если каждый R^{1b} и R^{1c} представляет собой трифторметокси-группу (-OCF₃), то воображаемое отщепление атома фтора (F) от R^{1b} и трифторметильной группы (CF₃) в R^{1c} с

последующим соединением свободных связей приводит к образованию **-OCF₂-O-**, где атом углерода и атом кислорода, выделенные жирным шрифтом, представляют собой соединенные атомы.

[63] В формуле (I) R² представляет собой C₁-C₂₀ органическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота. C₁-C₂₀ органическая группа может быть линейной, разветвленной или циклической, и может быть либо замещенной, либо незамещенной. C₁-C₂₀ органическая группа может представлять собой замещенную или незамещенную C₁-C₂₀ углеводородную группу, в которой по меньшей мере один атом углерода заменен азотом. C₁-C₂₀ органическая группа, содержащая по меньшей мере один атом азота, может включать по меньшей мере одну C₀-C₁₀ аминогруппу, которая может быть первичной, вторичной или третичной, и которая может быть моноциклической, бициклической или трициклической. C₁-C₂₀ органическая группа может включать C₄-C₈ моноциклическую аминогруппу, C₄-C₁₀ бициклическую аминогруппу или C₆-C₁₂ трициклическую аминогруппу.

[64] В одном варианте реализации по меньшей мере один из заместителей C₁-C₂₀ гетероалкильной группы может быть выбран из:

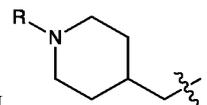
-F, -Cl, -Br, -I, гидроксильной группы, циано-группы, нитро-группы, C₀-C₁₀ аминогруппы, C₁-C₁₀ алкильной группы, C₂-C₁₀ алкенильной группы, C₂-C₁₀ алкинильной группы и C₁-C₁₀ алкокси-группы;

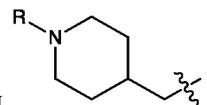
C₁-C₁₀ алкильной группы, C₂-C₁₀ алкенильной группы, C₂-C₁₀ алкинильной группы и C₁-C₁₀ алкокси-группы, каждая из которых замещена по меньшей мере одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -Br, -I, гидроксильной группы, циано-группы, нитро-группы, C₀-C₁₀ аминогруппы, C₃-C₁₀ циклоалкильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкильной группы, C₃-C₁₀ циклоалкенильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильной группы C₆-C₂₀ арильной группы, C₆-C₂₀ арилокси-группы, C₆-C₂₀ арилтио-группы, C₂-C₂₀ гетероарильной группы,

C₃-C₁₀ циклоалкильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкильной группы, C₃-C₁₀ циклоалкенильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильной группы, C₆-C₂₀ арильной группы, C₆-C₂₀ арилокси-группы, C₆-C₂₀ арилтио-группы, C₂-C₂₀ гетероарильной группы и

C₃-C₁₀ циклоалкильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкильной группы, C₃-C₁₀ циклоалкенильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильной группы, C₆-C₂₀ арильной группы, C₆-C₂₀ арилокси-группы, C₆-C₂₀ арилтио-группы, C₂-C₂₀ гетероарильной группы, каждая из которых замещена по меньшей мере одной группой, выбранной из -F, -Cl, -Br, -I, гидроксильной группы, циано-группы, нитро-группы, C₀-C₁₀ аминогруппы, C₁-C₁₀ алкильной группы, C₂-C₁₀ алкенильной группы, C₂-C₁₀ алкинильной группы, C₁-C₁₀ алкокси-группы, C₃-

C₁₀ циклоалкильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкильной группы, C₃-C₁₀ циклоалкенильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильной группы, C₆-C₂₀ арильной группы, C₆-C₂₀ арилокси-группы, C₆-C₂₀ арилтио-группы, C₂-C₂₀ гетероарильной группы.



[65] В одном варианте реализации R² не представляет собой , где R представляет собой водород, C₁-C₆ алкил, гидроксид(C₁-C₆)алкил, амин(C₁-C₆)алкил, моно- или ди(C₁-C₆)алкиламино(C₁-C₆)алкил, алкокси(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, арил(C₁-C₆)алкил или C(O)NR'R'', где R' и R'' являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, низший алкил, или NR''', где R' и R'' необязательно образуют кольцо, содержащее 3-7-членов.

[66] В формуле (I) R⁴ представляет собой водород, -F, -Cl, -Br, -I, циано-группу, нитро-группу, замещенную или незамещенную C₁-C₂₀ алкильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₂₀ алкенильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₂₀ алкинильную группу, замещенную или незамещенную C₁-C₂₀ алкокси-группу, замещенную или незамещенную C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₁₀ гетероциклоалкильную группу, замещенную или незамещенную C₃-C₁₀ циклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную C₆-C₂₀ арильную группу, замещенную или незамещенную C₆-C₂₀ арилокси-группу, замещенную или незамещенную C₆-C₂₀ арилтио-группу, или замещенную или незамещенную C₂-C₂₀ гетероарильную группу.

[67] В одном варианте реализации по меньшей мере один из заместителей замещенной C₁-C₂₀ алкильной группы, замещенной C₂-C₂₀ алкенильной группы, замещенной C₂-C₂₀ алкинильной группы, замещенной C₁-C₂₀ алкокси-группы, замещенной C₃-C₁₀ циклоалкильной группы, замещенной C₂-C₁₀ гетероциклоалкильной группы, замещенной C₃-C₁₀ циклоалкенильной группы, замещенной C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильной группы, замещенной C₆-C₂₀ арильной группы, замещенной C₆-C₂₀ арилокси-группы, замещенной C₆-C₂₀ арилтио-группы и замещенной C₂-C₂₀ гетероарильной группы может быть выбран из:

-F, -Cl, -Br, -I, гидроксильной группы, циано-группы, нитро-группы, C₀-C₁₀ аминогруппы, C₁-C₁₀ алкильной группы, C₂-C₁₀ алкенильной группы, C₂-C₁₀ алкинильной группы и C₁-C₁₀ алкокси-группы;

C₁-C₁₀ алкильной группы, C₂-C₁₀ алкенильной группы, C₂-C₁₀ алкинильной группы и C₁-C₁₀ алкокси-группы, каждая из которых замещена по меньшей мере одним заместителем,

выбранным из -F, -Cl, -Br, -I, гидроксильной группы, циано-группы, нитро-группы, C₀-C₁₀ аминогруппы, C₃-C₁₀ циклоалкильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкильной группы, C₃-C₁₀ циклоалкенильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильной группы C₆-C₂₀ арильной группы, C₆-C₂₀ арилокси-группы, C₆-C₂₀ арилтио-группы, C₂-C₂₀ гетероарильной группы,

C₃-C₁₀ циклоалкильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкильной группы, C₃-C₁₀ циклоалкенильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильной группы, C₆-C₂₀ арильной группы, C₆-C₂₀ арилокси-группы, C₆-C₂₀ арилтио-группы, C₂-C₂₀ гетероарильной группы и

C₃-C₁₀ циклоалкильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкильной группы, C₃-C₁₀ циклоалкенильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильной группы, C₆-C₂₀ арильной группы, C₆-C₂₀ арилокси-группы, C₆-C₂₀ арилтио-группы, C₂-C₂₀ гетероарильной группы, каждая из которых замещена по меньшей мере одной группой, выбранной из -F, -Cl, -Br, -I, гидроксильной группы, циано-группы, нитро-группы, C₀-C₁₀ аминогруппы, C₁-C₁₀ алкильной группы, C₂-C₁₀ алкенильной группы, C₂-C₁₀ алкинильной группы, C₁-C₁₀ алкокси-группы, C₃-C₁₀ циклоалкильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкильной группы, C₃-C₁₀ циклоалкенильной группы, C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильной группы, C₆-C₂₀ арильной группы, C₆-C₂₀ арилокси-группы, C₆-C₂₀ арилтио-группы, C₂-C₂₀ гетероарильной группы.

[68] В одном варианте реализации формулы (I) R⁴ представляет собой

фенильную группу, пенталенильную группу, инденильную группу, нафтильную группу, азуленильную группу, гепталенильную группу, индаценильную группу, аценафтильную группу, флуоренильную группу, спиро-флуоренильную группу, бензофлуоренильную группу, дибензофлуоренильную группу, феноленильную группу, фенантренильную группу, антраценильную группу, флуорантренильную группу, трифениленильную группу, пиренильную группу, хризенильную группу, нафтаценильную группу, пиценильную группу, периленильную группу, пентафенильную группу, гексаценильную группу, пентаценильную группу, рубиценильную группу, короненильную группу, оваленильную группу, пирролильную группу, тиофенильную группу, фуранильную группу, имидазолильную группу, пиразолильную группу, тиазолильную группу, изотиазолильную группу, оксазолильную группу, изоксазолильную группу, пиридилильную группу, пиразинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, изоиндолильную группу, индолильную группу, индазолильную группу, пуринильную группу, хинолинильную группу, изохинолинильную группу, бензохинолинильную группу, фталазинильную группу, нафтиридилильную группу, хиноксалинильную группу, хиназолинильную группу, циннолинильную группу, карбазолильную группу,

фенантридинильную группу, акридинильную группу, фенантролинийную группу, феназинильную группу, бензоимидазолинийную группу, бензофуранильную группу, бензотиофенинийную группу, изобензотиазолинийную группу, бензоксазолинийную группу, изобензоксазолинийную группу, триазолинийную группу, тетразолинийную группу, оксадиазолинийную группу, триазинильную группу, дибензофуранильную группу, дибензотиофенинийную группу, бензокарбазолинийную группу, дибензокарбазолинийную группу, имидазопиридинильную группу и имидазопиримидинильную группу;

фенинийную группу, пенталенинийную группу, инденинийную группу, нафтинийную группу, азуленинийную группу, гепталенинийную группу, индаценинийную группу, аценафтинийную группу, флуоренинийную группу, спиро-флуоренинийную группу, бензофлуоренинийную группу, дибензофлуоренинийную группу, феналенинийную группу, фенантренинийную группу, антраценинийную группу, флуорантренинийную группу, трифениленинийную группу, пиренинийную группу, хризенинийную группу, нафтаценинийную группу, пиценинийную группу, периленинийную группу, пентафенинийную группу, гексаценинийную группу, пентаценинийную группу, рубиценинийную группу, короненинийную группу, оваленинийную группу, пирролинийную группу, тиофенинийную группу, фуранильную группу, имидазолинийную группу, пиразолинийную группу, тиазолинийную группу, изотиазолинийную группу, оксазолинийную группу, изоксазолинийную группу, пиридинильную группу, пиразинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, изоиндолинийную группу, индолинийную группу, индазолинийную группу, пуринийную группу, хинолинийную группу, изохинолинийную группу, бензохинолинийную группу, фталазинильную группу, нафтиридинильную группу, хиноксалинийную группу, хиназолинийную группу, циннолинийную группу, карбазолинийную группу, фенантридинильную группу, акридинил, фенантролинил, феназинил, бензоимидазолинийную группу, бензофуранильную группу, бензотиофенинийную группу, изобензотиазолинийную группу, бензоксазолинийную группу, изобензоксазолинийную группу, триазолинийную группу, тетразолинийную группу, оксадиазолинийную группу, триазинильную группу, дибензофуранильную группу, дибензотиофенинийную группу, бензокарбазолинийную группу, дибензокарбазолинийную группу, имидазопиридинильную группу и имидазопиримидинильную группу, каждая из которых замещена по меньшей мере одной группой, выбранной из -F, -Cl, -Br, -I, гидроксильной группы, циано-группы, нитро-группы, C₀-C₁₀ амино-группы, C₁-C₁₀ алкильной группы, C₁-C₁₀ алкокси-группы, фенинийной группы, фенинийной группы, замещенной C₁-C₁₀ алкильной группой, пенталенинийной группы,

инденильной группы, нафтильной группы, азуленильной группы, гепталенильной группы, индаценильной группы, аценафтильной группы, флуоренильной группы, спирофлуоренильной группы, бензофлуоренильной группы, дибензофлуоренильной группы, феноленильной группы, фенантренильной группы, антраценильной группы, флуорантренильной группы, трифениленильной группы, пиренильной группы, хризенильной группы, нафтаценильной группы, пиценильной группы, периленильной группы, пентафенильной группы, гексаценильной группы, пентаценильной группы, рубиценильной группы, короненильной группы, оваленильной группы, пирролильной группы, тиофенильной группы, фуранилльной группы, имидазолильной группы, пиразолильной группы, тиазолильной группы, изотиазолильной группы, оксазолильной группы, изоксазолильной группы, пиридиной группы, пиразининой группы, пиримидининой группы, пиридазининой группы, изоиндолильной группы, индолильной группы, индазолильной группы, пуриной группы, хинолининой группы, изохинолининой группы, бензохинолининой группы, фталазининой группы, нафтиридиной группы, хиноксалининой группы, хиназолининой группы, циннолининой группы, карбазолининой группы, фенантридиной группы, акридиной группы, фенантролининой группы, феназининой группы, бензоимидазолильной группы, бензофуранилльной группы, бензотиофенильной группы, изобензотиазолильной группы, бензоксазолильной группы, изобензоксазолильной группы, триазолильной группы, тетразолильной группы, оксадиазолильной группы, триазиной группы, дибензофуранилльной группы, дибензотиофенильной группы, бензокарбазолильной группы, дибензокарбазолильной группы, имидазопиридиной группы и имидазопиримидининой группы, бифенильной группы.

[69] В одном варианте реализации формулы (I):

X^1 выбран из группы, состоящей из азота и СН;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкила), $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкила), C_{1-4} линейного алкокси и C_{3-4} разветвленного алкокси;

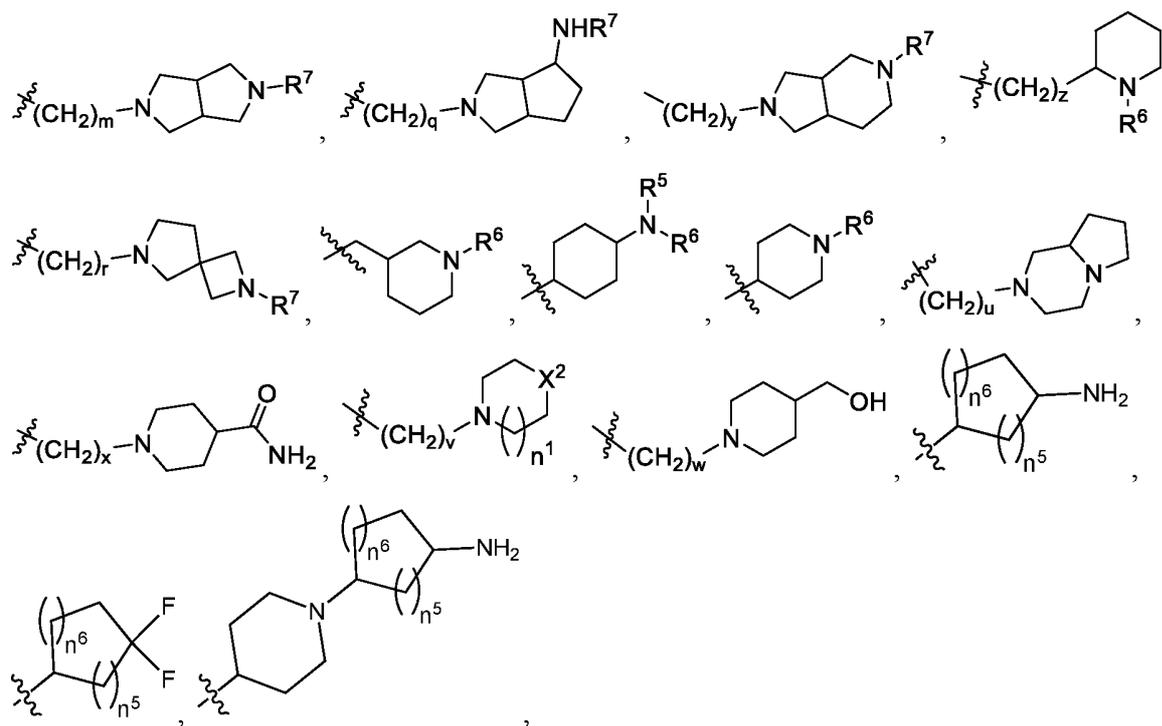
R^{1b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкила), $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкила), C_{1-4} линейного алкокси и C_{3-4} разветвленного алкокси;

R^{1c} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкила), $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкила), C_{1-4} линейного алкокси и C_{3-4} разветвленного алкокси;

R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкила), $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкила), C_{1-4} линейного алкокси и C_{3-4} разветвленного алкокси;

причем любые два, выбранных из группы, состоящей из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , необязательно связаны друг с другом с образованием кольца;

R^2 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_n-NR^5R^6$, $-(CH_2)_nC(O)-NR^5R^6$,

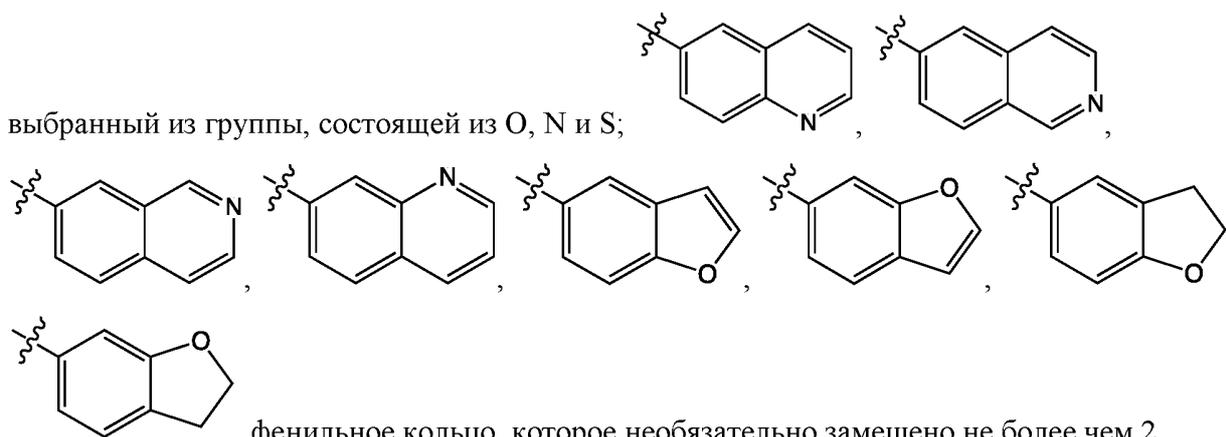


n^1 равен 1 или 2;

R^4 представляет собой водород, CF_3 ; пятичленное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S, которое необязательно замещено не более чем 2, выбранными из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, C_{1-4} линейного алкокси, C_{3-4} разветвленного алкокси, CF_3 ,

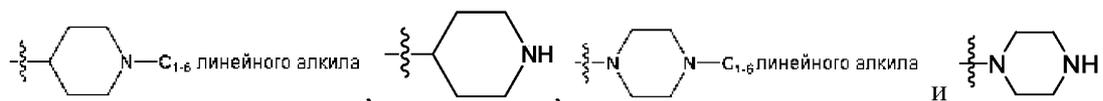
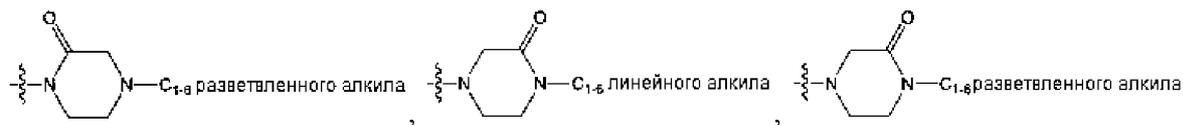
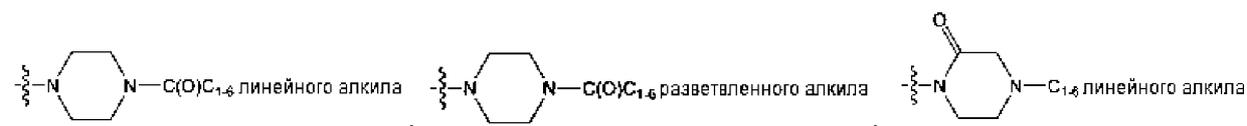
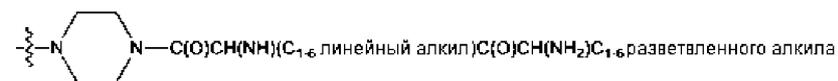
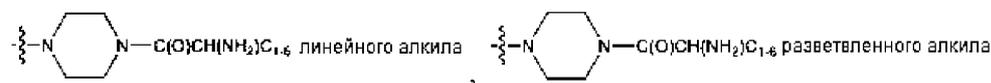
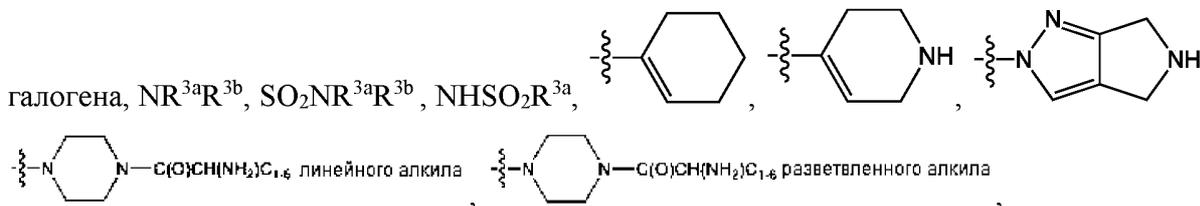
CF_3O , галогена, ; пятичленное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом,

выбранный из группы, состоящей из O, N и S;



, фенильное кольцо, которое необязательно замещено не более чем 2 группами, выбранными из C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила, C₁₋₄ линейного алкокси, C₃₋₄ разветвленного алкокси, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ циклоалкокси, CF₃, CF₃O,

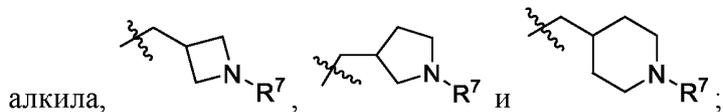
галогена, NR^{3a}R^{3b}, SO₂NR^{3a}R^{3b}, NHSO₂R^{3a},



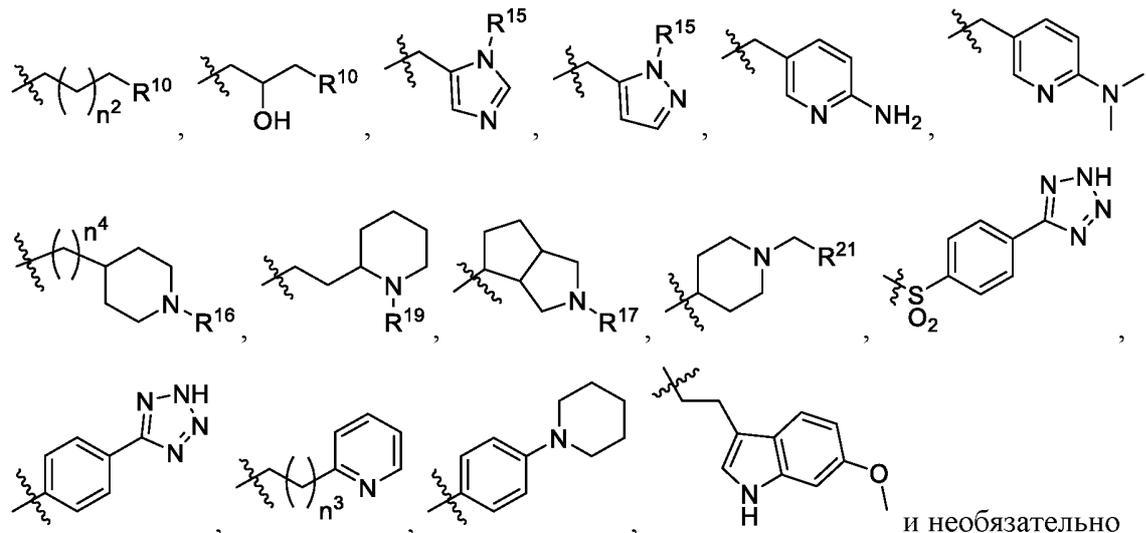
R^{3a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ линейного алкила и C₃₋₄ разветвленного алкила;

R^{3b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $-CH_2-(C_{1-6}$ циклоалкила), $C(O)C_{1-6}$ линейного алкила, $C(O)C_{3-6}$ разветвленного алкила, $C(O)CH(NH_2)C_{1-6}$ линейного алкила, $C(O)CH(NH_2)C_{3-6}$ разветвленного



R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила,



и обязательно замещенной бензильной группы, причем обязательно замещенная бензильная группа замещена 0-2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} линейного галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} линейного алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} линейного галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила;

n^2 равен 1 или 2;

n^3 равен 0 или 1;

n^4 равен 0 или 1;

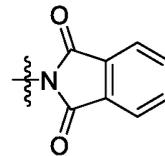
n^5 равен 0, 1 или 2;

n^6 равен 0 или 1;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода и $C(O)OR^8$;

R^8 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

X^2 выбран из группы, состоящей из одинарной связи, кислорода, CH_2 , $CHOH$ и NR^9 ;
 R^9 представляет собой C_{1-4} линейный алкил, который необязательно замещен группой NH_2 ;



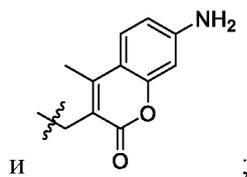
R^{10} выбран из группы, состоящей из OH , OR^{11} , $NR^{12}R^{13}$, $NHSO_2R^{22}$ и ;
 R^{11} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{12} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, C_{1-4} линейного фторалкила, $C(O)R^{14}$;

R^{13} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила и гетероарила;

R^{12} и R^{13} вместе с атомами, с которыми они связаны, могут необязательно образовывать кольцо из 3-6 атомов;

R^{14} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила



и ;
 R^{15} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{16} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $CH_2-(C_{1-6}$ циклоалкила) и $C(O)R^{18}$;

R^{17} выбран из группы, состоящей из водорода, бензила и $C(O)OR^8$;

R^{18} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

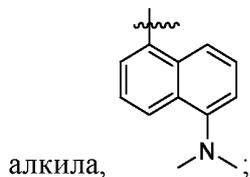
R^{19} выбран из группы, состоящей из водорода и $C(O)R^{20}$;

R^{20} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{21} представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно замещен 0-2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} линейного галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила,

C₁₋₆ линейного алкокси, C₃₋₇ разветвленного алкокси, C₁₋₆ линейного галогеналкокси, C₃₋₇ разветвленного галогеналкокси, C₃₋₇ циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила;

R²² выбран из группы, состоящей из C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного



n равен 2, 3 или 4;

m равен 2, 3 или 4;

q равен 2, 3 или 4;

у равен 2, 3 или 4;

и равен 2, 3 или 4;

v равен 2, 3 или 4;

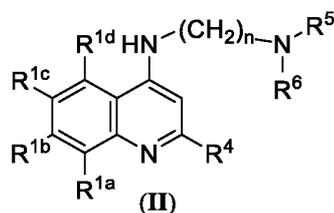
w равен 2, 3 или 4;

z равен 1, 2 или 3;

г равен 2, 3 или 4; и

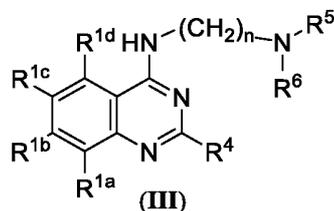
х равен 2, 3 или 4.

[70] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (II):



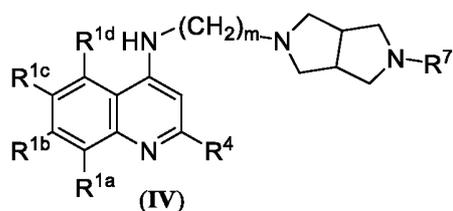
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[71] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (III):



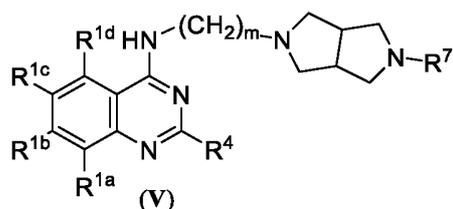
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[72] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (IV):



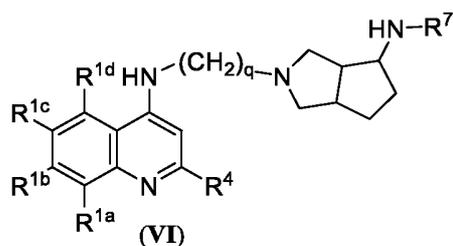
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[73] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (V):



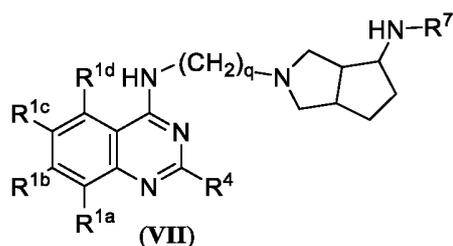
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[74] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (VI):



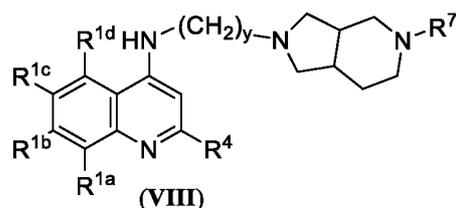
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[75] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (VII):



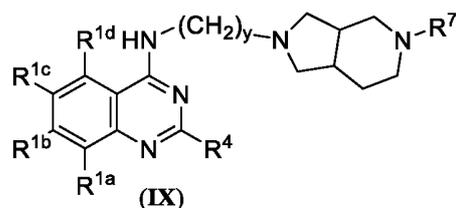
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[76] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (VIII):



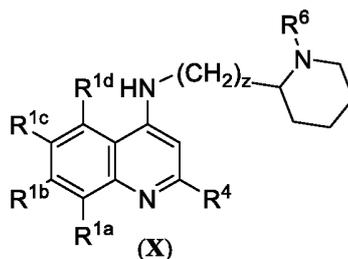
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[77] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (IX):



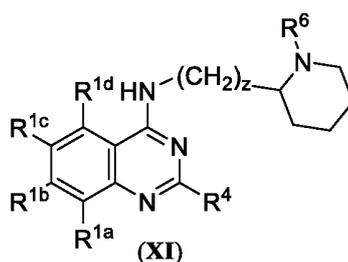
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[78] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (X):



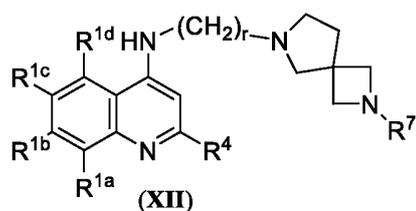
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[79] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XI):



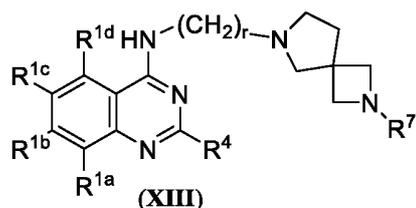
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[80] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XII):



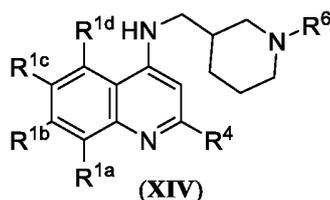
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[81] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XIII):



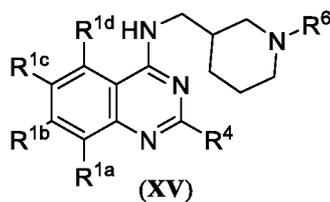
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[82] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XIV):



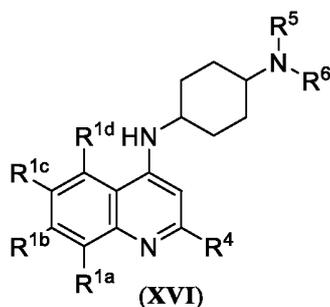
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[83] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XV):



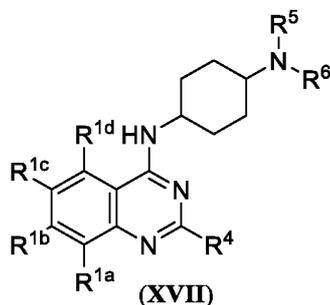
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[84] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XVI):



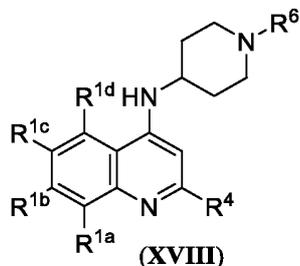
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[85] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XVII):



включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

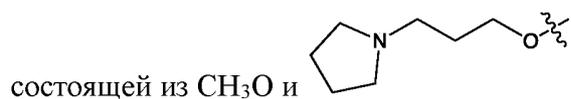
[86] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XVIII):



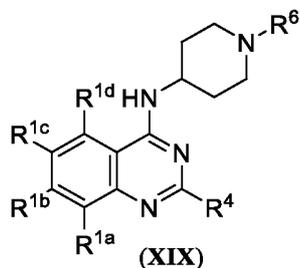
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[87] В некоторых вариантах реализации исключены соединения, имеющие формулу (XVIII), где R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила и бензильной группы. В других вариантах реализации исключены соединения, имеющие формулу (XVIII), где R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋

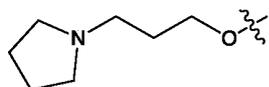
4 линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила и бензила, и при этом R^{1b} выбран из группы,



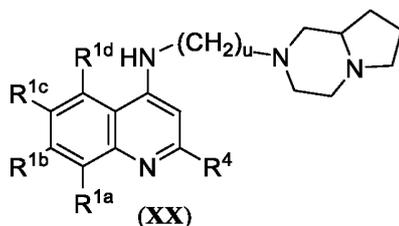
[88] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу **(XIX)**:



включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы. В некоторых вариантах реализации исключены соединения, имеющие формулу **(XIX)**, где R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила и бензильной группы. В других вариантах реализации исключены соединения, имеющие формулу **(XIX)**, где R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄ линейного алкила, C₃₋₄ разветвленного алкила и бензила, и при этом R^{1b} выбран из группы, состоящей из CH₃O и

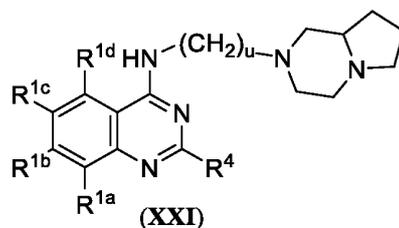


[89] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу **(XX)**:



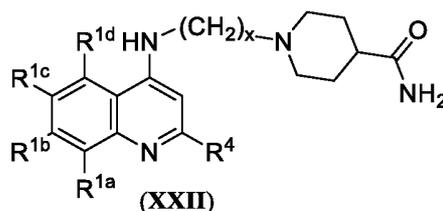
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[90] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу **(XXI)**:



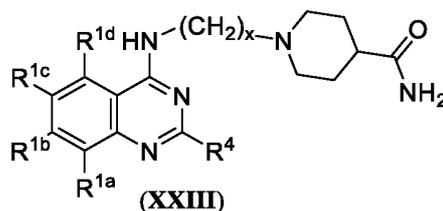
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[91] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XXII):



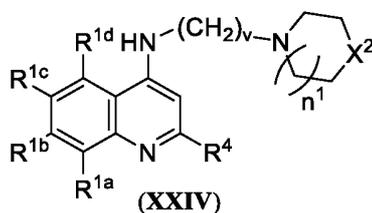
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[92] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XXIII):



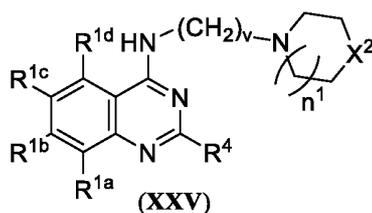
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[93] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XXIV):



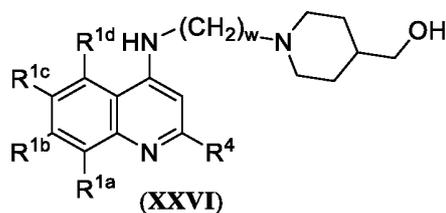
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[94] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XXV):



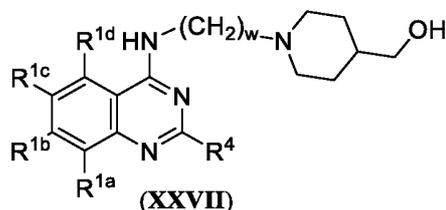
включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[95] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XXVI):



включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[96] Соединения по данному изобретению включают соединение, имеющее формулу (XXVII):



включая его энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сольваты, фармацевтически приемлемые соли, изотопные аналоги, пролекарства и комплексы.

[97] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой азот.

[98] В некоторых вариантах реализации X^1 представляет собой СН.

[99] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой водород.

[100] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой галоген.

[101] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой CF_3 .

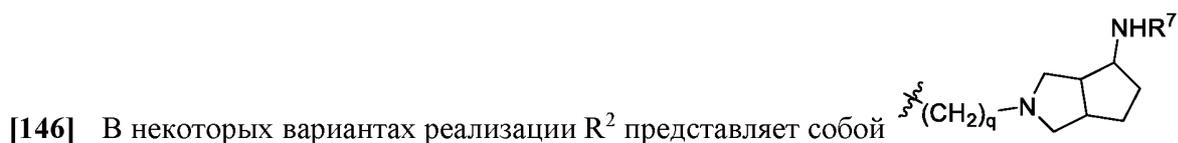
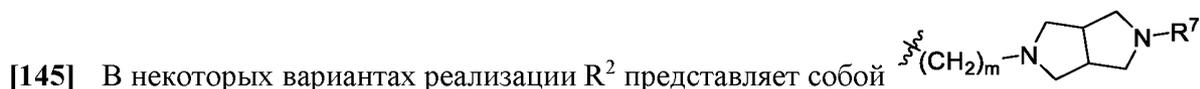
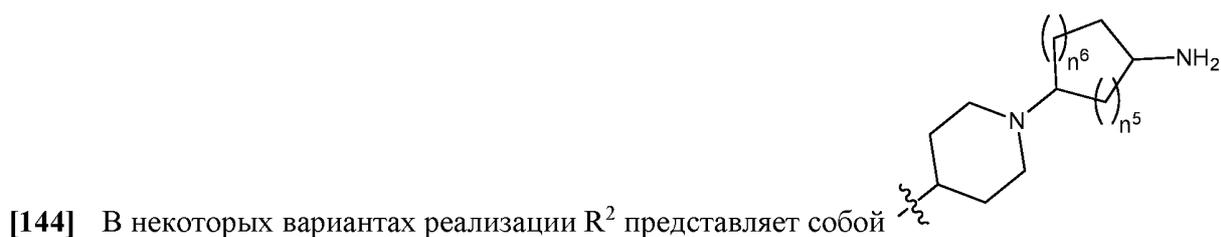
[102] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой OCF_3 .

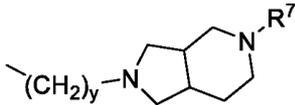
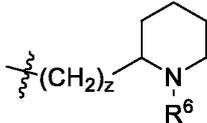
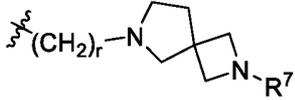
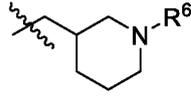
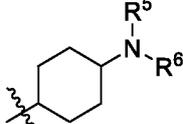
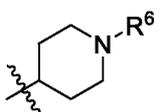
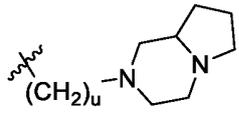
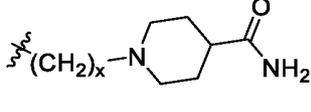
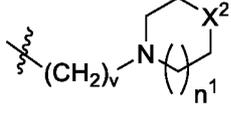
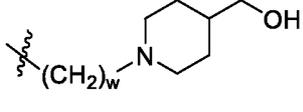
[103] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.

[104] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.

- [105] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкил).
- [106] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкил).
- [107] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой C_{1-4} линейный алкокси.
- [108] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкокси.
- [109] В некоторых вариантах реализации R^{1b} представляет собой водород.
- [110] В некоторых вариантах реализации R^{1b} представляет собой галоген.
- [111] В некоторых вариантах реализации R^{1b} представляет собой CF_3 .
- [112] В некоторых вариантах реализации R^{1b} представляет собой OCF_3 .
- [113] В некоторых вариантах реализации R^{1b} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.
- [114] В некоторых вариантах реализации R^{1b} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.
- [115] В некоторых вариантах реализации R^{1b} представляет собой $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкил).
- [116] В некоторых вариантах реализации R^{1b} представляет собой $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкил).
- [117] В некоторых вариантах реализации R^{1b} представляет собой C_{1-4} линейный алкокси.
- [118] В некоторых вариантах реализации R^{1b} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкокси.
- [119] В некоторых вариантах реализации R^{1c} представляет собой водород.
- [120] В некоторых вариантах реализации R^{1c} представляет собой галоген.
- [121] В некоторых вариантах реализации R^{1c} представляет собой CF_3 .
- [122] В некоторых вариантах реализации R^{1c} представляет собой OCF_3 .
- [123] В некоторых вариантах реализации R^{1c} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.
- [124] В некоторых вариантах реализации R^{1c} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.
- [125] В некоторых вариантах реализации R^{1c} представляет собой $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкил).
- [126] В некоторых вариантах реализации R^{1c} представляет собой $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкил).
- [127] В некоторых вариантах реализации R^{1c} представляет собой C_{1-4} линейный алкокси.
- [128] В некоторых вариантах реализации R^{1c} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкокси.

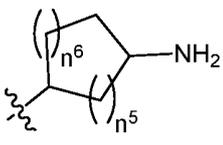
- [129] В некоторых вариантах реализации R^{1a} представляет собой водород.
- [130] В некоторых вариантах реализации R^{1d} представляет собой галоген.
- [131] В некоторых вариантах реализации R^{1d} представляет собой CF_3 .
- [132] В некоторых вариантах реализации R^{1d} представляет собой OCF_3 .
- [133] В некоторых вариантах реализации R^{1d} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.
- [134] В некоторых вариантах реализации R^{1d} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.
- [135] В некоторых вариантах реализации R^{1d} представляет собой $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкил).
- [136] В некоторых вариантах реализации R^{1d} представляет собой $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкил).
- [137] В некоторых вариантах реализации R^{1d} представляет собой C_{1-4} линейный алкокси.
- [138] В некоторых вариантах реализации R^{1d} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкокси.
- [139] В некоторых вариантах реализации любые два, выбранных из группы, состоящей из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , необязательно связаны друг с другом с образованием кольца.
- [140] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-(CH_2)_n-NR^5R^6$.
- [141] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-(CH_2)_nC(O)-NR^5R^6$.

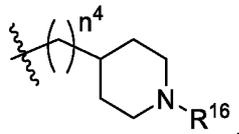


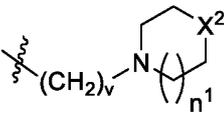
- [147] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 
- [148] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 
- [149] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 
- [150] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 
- [151] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 
- [152] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 
- [153] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 
- [154] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 
- [155] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 
- [156] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 
- [157] В некоторых вариантах реализации n^1 равен 1.
- [158] В некоторых вариантах реализации n^1 равен 2.
- [159] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой водород.
- [160] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой CF_3 .

[161] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой пятичленное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S.

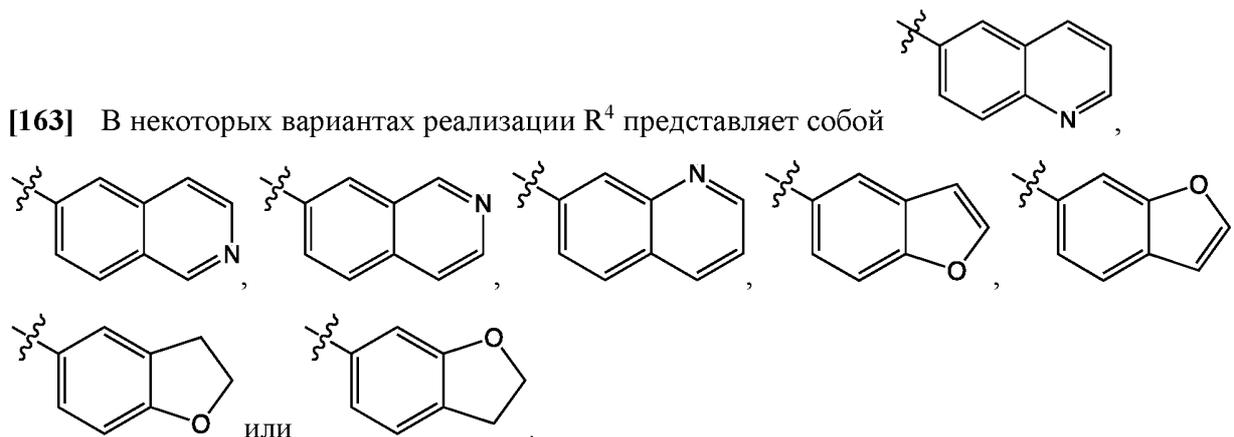
[162] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой пятичленное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S, которое необязательно замещен не более чем 2 группами, выбранными из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, C_{1-4} линейного

алкокси, C_{3-4} разветвленного алкокси, CF_3 , CF_3O , галогена, ,

,

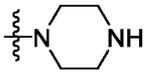
; пятичленное моноциклическое гетероарильное кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S.

[163] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой



[164] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенильное кольцо.

[165] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенильное кольцо, которое замещено одной группой, выбранной из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, C_{1-4} линейного алкокси, C_{3-4} разветвленного алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси,

CF_3 , CF_3O , галогена, $NR^{3a}R^{3b}$, $SO_2NR^{3a}R^{3b}$, $NHSO_2R^{3a}$ и .

[166] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой фенильное кольцо, которое замещено двумя группами, выбранными из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного

алкила, C₁₋₄ линейного алкокси, C₃₋₄ разветвленного алкокси, CF₃, CF₃O, галогена, NR^{3a}R^{3b},



[167] В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой C₁₋₄ линейный алкил.

[168] В некоторых вариантах реализации R^{3a} представляет собой C₃₋₄ разветвленный алкил.

[169] В некоторых вариантах реализации R^{3b} представляет собой C₁₋₄ линейный алкил.

[170] В некоторых вариантах реализации R^{3b} представляет собой C₃₋₄ разветвленный алкил.

[171] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой водород.

[172] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой C₁₋₄ линейный алкил.

[173] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой C₃₋₄ разветвленный алкил.

[174] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой -CH₂-(C₁₋₆ циклоалкил).

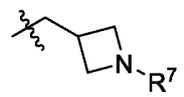
[175] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой C(O)C₁₋₆ линейный алкил.

[176] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой C(O)C₃₋₆ разветвленный алкил.

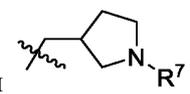
[177] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой C(O)CH(NH₂)C₁₋₆ линейный алкил.

[178] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой C(O)CH(NH₂)C₃₋₆ разветвленный алкил.

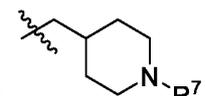
[179] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой



[180] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой



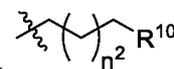
[181] В некоторых вариантах реализации R⁵ представляет собой



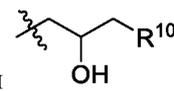
[182] В некоторых вариантах реализации R⁶ представляет собой C₁₋₄ линейный алкил.

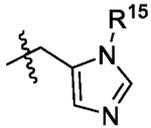
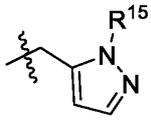
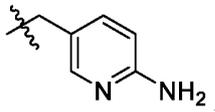
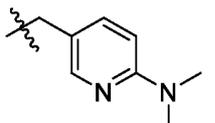
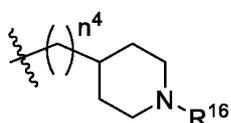
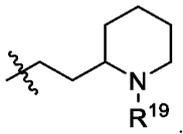
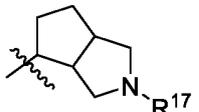
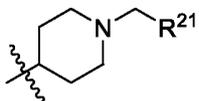
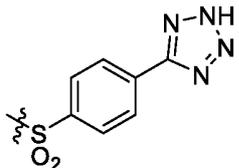
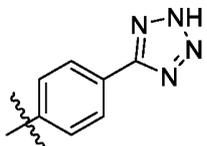
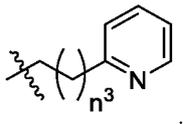
[183] В некоторых вариантах реализации R⁶ представляет собой C₃₋₄ разветвленный алкил.

[184] В некоторых вариантах реализации R⁶ представляет собой

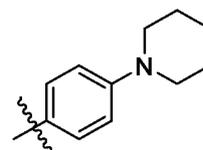


[185] В некоторых вариантах реализации R⁶ представляет собой

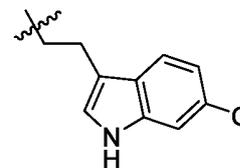


- [186] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 
- [187] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 
- [188] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 
- [189] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 
- [190] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 
- [191] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 
- [192] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 
- [193] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 
- [194] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 
- [195] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 
- [196] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 

[197] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой



[198] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой



[199] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой бензил.

[200] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой бензильную группу, которая замещена 1 группой, выбранной из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} линейного галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} линейного алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} линейного галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила.

[201] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой бензильную группу, которая замещена 2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} линейного галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} линейного алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} линейного галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила.

[202] В некоторых вариантах реализации n^2 равен 1.

[203] В некоторых вариантах реализации n^2 равен 2.

[204] В некоторых вариантах реализации n^3 равен 0.

[205] В некоторых вариантах реализации n^3 равен 1.

[206] В некоторых вариантах реализации n^4 равен 0.

[207] В некоторых вариантах реализации n^4 равен 1.

[208] В некоторых вариантах реализации n^5 равен 0.

[209] В некоторых вариантах реализации n^5 равен 1.

[210] В некоторых вариантах реализации n^5 равен 2.

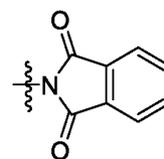
[211] В некоторых вариантах реализации n^6 равен 0.

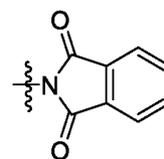
[212] В некоторых вариантах реализации n^6 равен 1.

[213] В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой водород.

[214] В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $C(O)OR^8$.

- [215] В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой C_{1-4} линейный алкил.
- [216] В некоторых вариантах реализации R^8 представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.
- [217] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой одинарную связь.
- [218] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой CH_2 .
- [219] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой кислород.
- [220] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой $CHOH$.
- [221] В некоторых вариантах реализации X^2 представляет собой NR^9 .
- [222] В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой C_{1-4} линейный алкил.
- [223] В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой C_{1-4} линейный алкил, который замещен группой NH_2 .
- [224] В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой OH .
- [225] В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой OR^{11} .
- [226] В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой $NR^{12}R^{13}$.
- [227] В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой $NHSO_2R^{22}$.



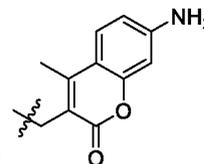
- [228] В некоторых вариантах реализации R^{10} представляет собой .
- [229] В некоторых вариантах реализации R^{11} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.
- [230] В некоторых вариантах реализации R^{11} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.
- [231] В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой водород.
- [232] В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.
- [233] В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.
- [234] В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой C_{1-4} линейный фторалкил.
- [235] В некоторых вариантах реализации R^{12} представляет собой $C(O)R^{14}$.
- [236] В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой водород.
- [237] В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.
- [238] В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.
- [239] В некоторых вариантах реализации R^{13} представляет собой гетероарил.
- [240] В некоторых вариантах реализации R^{12} и R^{13} вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют кольцо из 3 атомов.
- [241] В некоторых вариантах реализации R^{12} и R^{13} вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют кольцо из 4 атомов.

[242] В некоторых вариантах реализации R^{12} и R^{13} вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют кольцо из 5 атомов.

[243] В некоторых вариантах реализации R^{12} и R^{13} вместе с атомами, с которыми они связаны, образуют кольцо из 6 атомов.

[244] В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.

[245] В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.



[246] В некоторых вариантах реализации R^{14} представляет собой

[247] В некоторых вариантах реализации R^{15} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.

[248] В некоторых вариантах реализации R^{15} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.

[249] В некоторых вариантах реализации R^{16} представляет собой водород.

[250] В некоторых вариантах реализации R^{16} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.

[251] В некоторых вариантах реализации R^{16} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.

[252] В некоторых вариантах реализации R^{16} представляет собой $CH_2-(C_{1-6}$ циклоалкил).

[253] В некоторых вариантах реализации R^{16} представляет собой $C(O)R^{18}$.

[254] В некоторых вариантах реализации R^{17} представляет собой водород.

[255] В некоторых вариантах реализации R^{17} представляет собой бензил.

[256] В некоторых вариантах реализации R^{17} представляет собой $C(O)R^{18}$.

[257] В некоторых вариантах реализации R^{18} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.

[258] В некоторых вариантах реализации R^{18} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.

[259] В некоторых вариантах реализации R^{19} представляет собой водород.

[260] В некоторых вариантах реализации R^{19} представляет собой $C(O)R^{20}$.

[261] В некоторых вариантах реализации R^{20} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.

[262] В некоторых вариантах реализации R^{20} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.

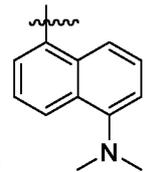
[263] В некоторых вариантах реализации R^{21} представляет собой бензольное кольцо.

[264] В некоторых вариантах реализации R^{21} представляет собой бензольное кольцо, которое замещено 1 группой, выбранной из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} линейного галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} линейного алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} линейного галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила.

[265] В некоторых вариантах реализации R^{21} представляет собой бензольное кольцо, которое замещено 2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} линейного галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} линейного алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} линейного галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила.

[266] В некоторых вариантах реализации R^{22} представляет собой C_{1-4} линейный алкил.

[267] В некоторых вариантах реализации R^{22} представляет собой C_{3-4} разветвленный алкил.



[268] В некоторых вариантах реализации R^{22} представляет собой

[269] В некоторых вариантах реализации n равен 2.

[270] В некоторых вариантах реализации n равен 3.

[271] В некоторых вариантах реализации n равен 4.

[272] В некоторых вариантах реализации m равен 2.

[273] В некоторых вариантах реализации m равен 3.

[274] В некоторых вариантах реализации m равен 4.

[275] В некоторых вариантах реализации q равен 2.

[276] В некоторых вариантах реализации q равен 3.

[277] В некоторых вариантах реализации q равен 4.

[278] В некоторых вариантах реализации y равен 2.

[279] В некоторых вариантах реализации y равен 3.

[280] В некоторых вариантах реализации y равен 4.

[281] В некоторых вариантах реализации u равен 2.

[282] В некоторых вариантах реализации u равен 3.

[283] В некоторых вариантах реализации u равен 4.

[284] В некоторых вариантах реализации v равен 2.

[285] В некоторых вариантах реализации v равен 3.

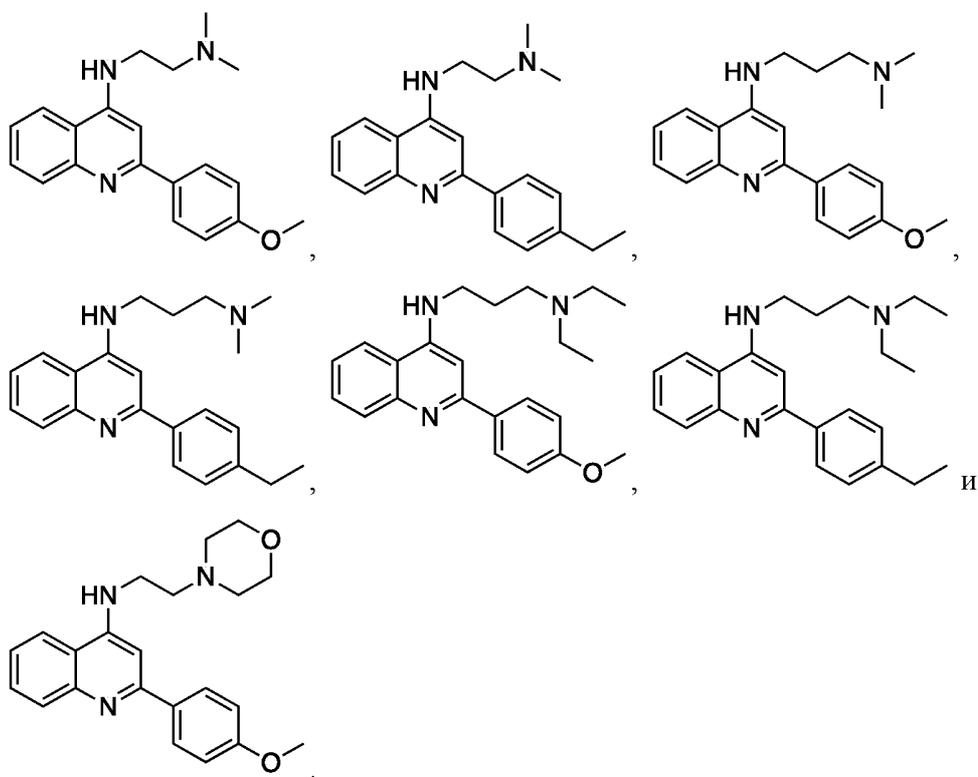
[286] В некоторых вариантах реализации v равен 4.

[287] В некоторых вариантах реализации w равен 2.

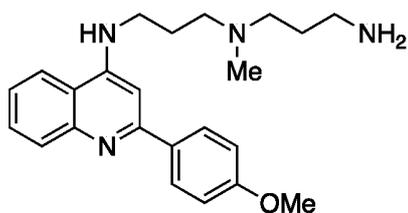
[288] В некоторых вариантах реализации w равен 3.

[289] В некоторых вариантах реализации w равен 4.

- [290] В некоторых вариантах реализации z равен 2.
 [291] В некоторых вариантах реализации z равен 3.
 [292] В некоторых вариантах реализации z равен 4.
 [293] В некоторых вариантах реализации г равен 2.
 [294] В некоторых вариантах реализации г равен 3.
 [295] В некоторых вариантах реализации г равен 4.
 [296] В некоторых вариантах реализации х равен 2.
 [297] В некоторых вариантах реализации х равен 3.
 [298] В некоторых вариантах реализации х равен 4.
 [299] Могут быть исключены следующие соединения, в которых каждый водород является протоном:

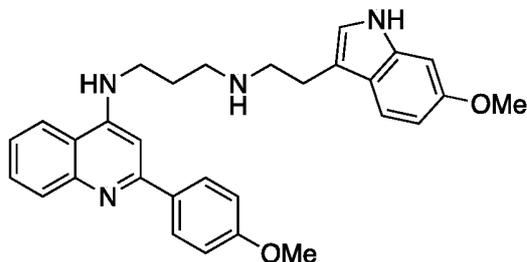


- [300] Для демонстрации способа составления названий соединений по данному изобретению и их упоминания в данном документе, соединение, имеющее формулу:



имеет химическое название N¹-(3-аминопропил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин.

[301] Для демонстрации способа составления названий соединений по данному изобретению и их упоминания в данном документе, соединение, имеющее формулу:



имеет химическое название N-(3-(2-(6-метокси-1H-индол-3-ил)этиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин.

[302] В контексте данного изобретения соединение, изображенное рацемической формулой, в равной степени относится к любому из двух энантиомеров или их смесям, или в случае присутствия второго хирального центра – ко всем диастереомерам.

[303] В контексте данного изобретения соединение, изображенное рацемической формулой, в равной степени относится к любому из двух энантиомеров или их смесям, или в случае присутствия второго хирального центра – ко всем диастереомерам.

[304] Во всех вариантах реализации, представленных в данном документе, примеры подходящих необязательных заместителей не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения. Соединения по данному изобретению могут содержать любые заместители или комбинации заместителей, представленных в данном документе.

Способ получения

[305] Данное изобретение дополнительно относится к способу получения агентов, связывающих TDP-43, по данному изобретению.

[306] Соединения по данному описанию могут быть получены в соответствии со способами, описанными в данном документе, из доступных в продаже исходных материалов, соединений, известных из литературных источников, или из полученных без труда промежуточных соединений, с использованием стандартных синтетических способов и приемов, известных специалистам в данной области техники. Стандартные синтетические способы и приемы получения органических молекул и преобразований функциональных групп и работы с ними могут быть без труда получены из соответствующей научной

литературы или из стандартных пособий в данной области техники. Следует понимать, что если указаны типичные или предпочтительные условия процесса (например, температура реакции, время, молярное соотношение реагентов, растворители, давление и т.д.), то можно также использовать другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники обычными способами оптимизации. Специалистам в области органического синтеза понятно, что природа и порядок представленных синтетических стадий можно изменять для оптимизации образования соединений, описанных в данном документе.

[307] Способы, описанные в данном документе, можно контролировать в соответствии с любым подходящим методом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать спектроскопическими средствами, такими как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ-видимом диапазоне), масс-спектрометрия, или с помощью хроматографии, такой как жидкостная хроматография высокого давления (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ), гелепроникающая хроматография (ГПХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

[308] Получение соединений может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор соответствующих защитных групп могут быть без труда определены специалистом в данной области техники. Химия защитных групп описана, например, в публикации Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2e изд. (Wiley & Sons, 1991), полное содержание которой включено в данный документ во всех отношениях.

[309] Реакции или способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любых подходящих растворителях, которые могут быть без труда выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители обычно являются по существу инертными в отношении реагентов, промежуточных соединений и/или продуктов при тех температурах, при которых проводят реакцию, т.е. при температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции, могут быть выбраны подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

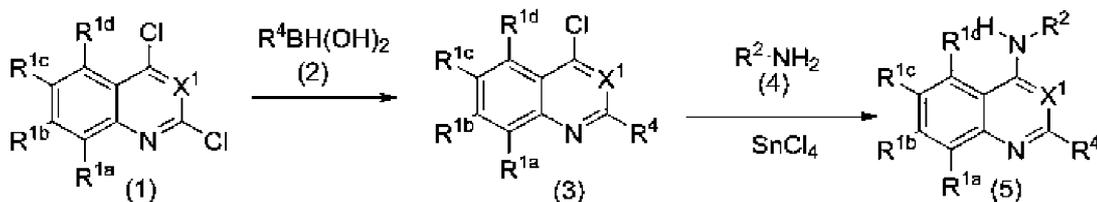
[310] Соединения по данному описанию могут быть получены способами, известными в области органической химии. Реагенты, используемые для получения соединений по данному описанию, могут быть приобретены в продаже или могут быть получены стандартными способами, описанными в литературных источниках. Например, соединения по данному изобретению могут быть получены в соответствии со способом, представленным на общих схемах синтеза:

Общие схемы синтеза для получения соединений

[311] Реагенты, используемые для получения соединений по данному изобретению, могут быть приобретены в продаже или могут быть получены стандартными способами, описанными в литературных источниках. В соответствии с данным изобретением, соединения предложенного класса могут быть получены с помощью одной из следующих реакционных схем.

[312] Соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со способом, представленным на схемах 1-41.

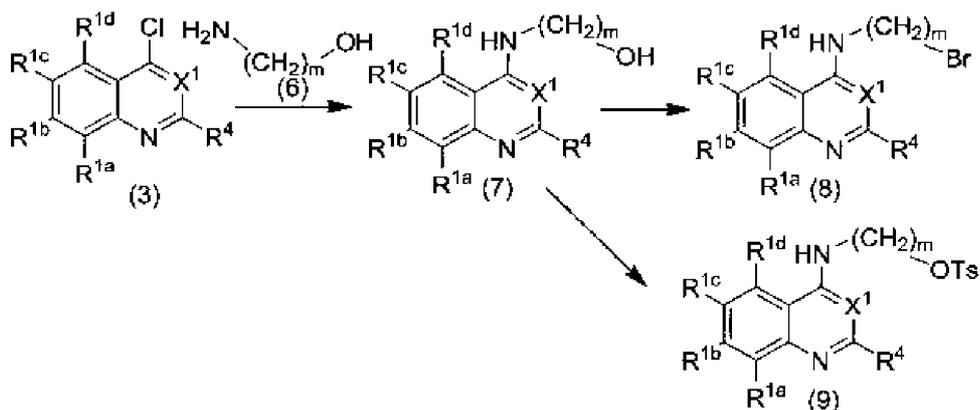
Схема 1



[313] Соединение формулы (1), известное соединение или соединение, полученное известными способами, приводят во взаимодействие с соединением формулы (2), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (II), палладий на углероде, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий (II) и т.п., в растворителе, таком как метанол, этанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и т.п., необязательно в присутствии толуола, необязательно в присутствии воды, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (3).

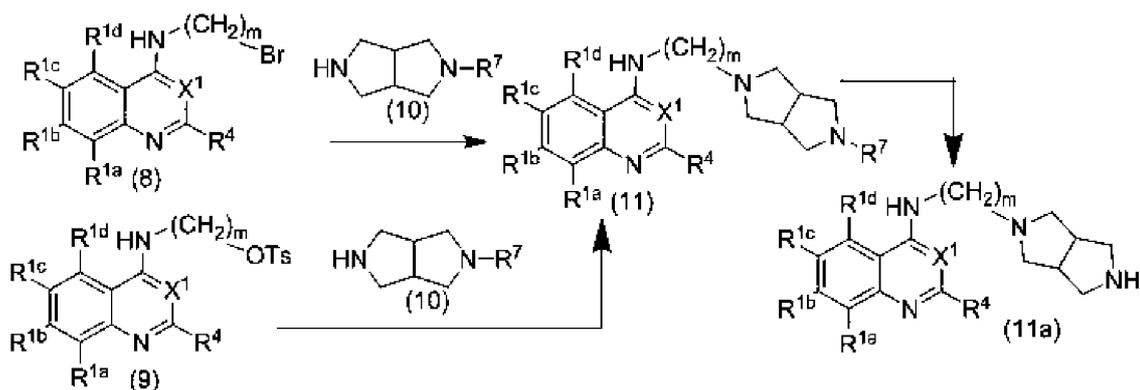
Соединение формулы (3) приводят во взаимодействие с соединением формулы (4), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии тетрахлорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформаида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетаида и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (5).

Схема 2



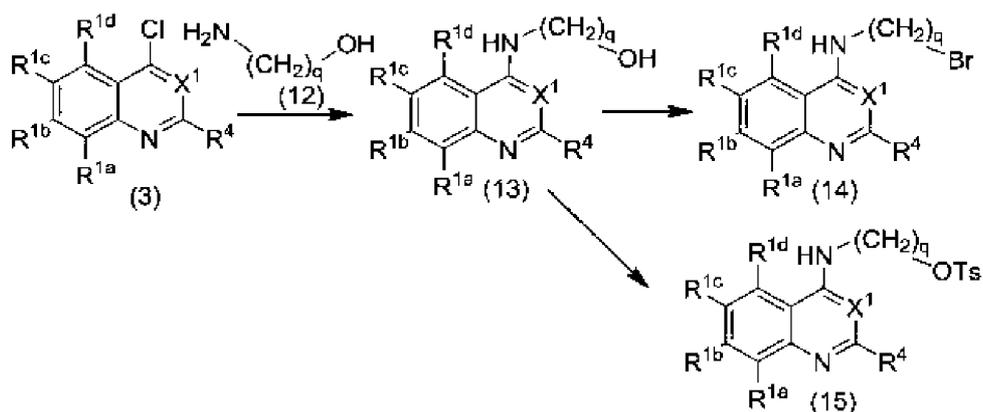
[314] Альтернативно, соединение формулы (3) приводят во взаимодействие с соединением формулы (6), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии хлорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформаида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетаида и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (7). Соединение формулы (7) приводят во взаимодействие с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина, в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (8). Альтернативно, соединение формулы (7) приводят во взаимодействие с 4-метиленбензолсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (9).

Схема 3

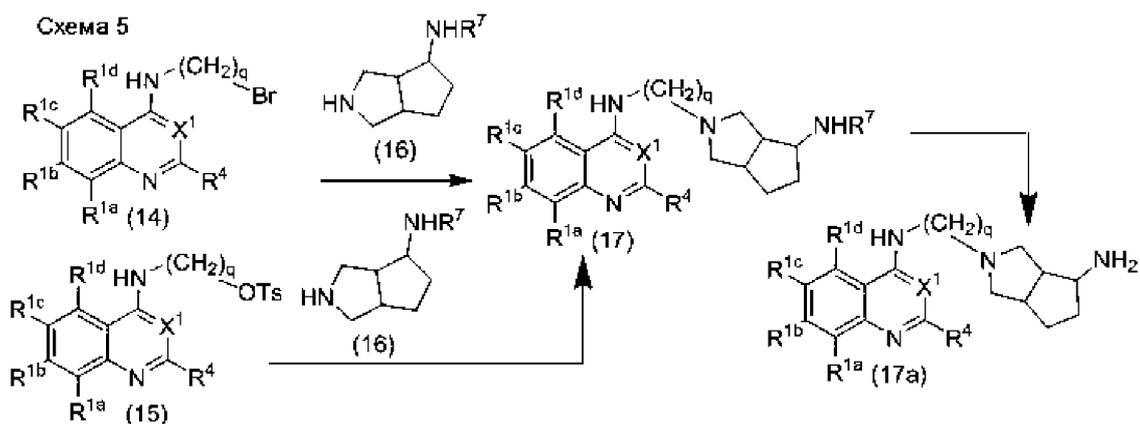


[315] Соединение формулы (8) приводят во взаимодействие с соединением формулы (10), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (11). Альтернативно, соединение формулы (9) приводят во взаимодействие с соединением формулы (10), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (11). Соединение формулы (11) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (11a).

Схема 4

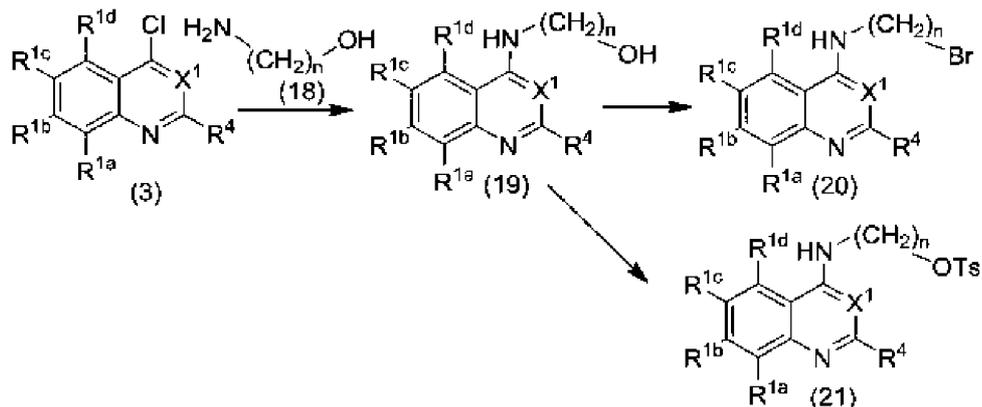


[316] Альтернативно, соединение формулы (3) приводят во взаимодействие с соединением формулы (12), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии тетраглорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетамида и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (13). Соединение формулы (13) приводят во взаимодействие с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина, в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (14). Альтернативно, соединение формулы (13) приводят во взаимодействие с 4-метилбензолсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (15).

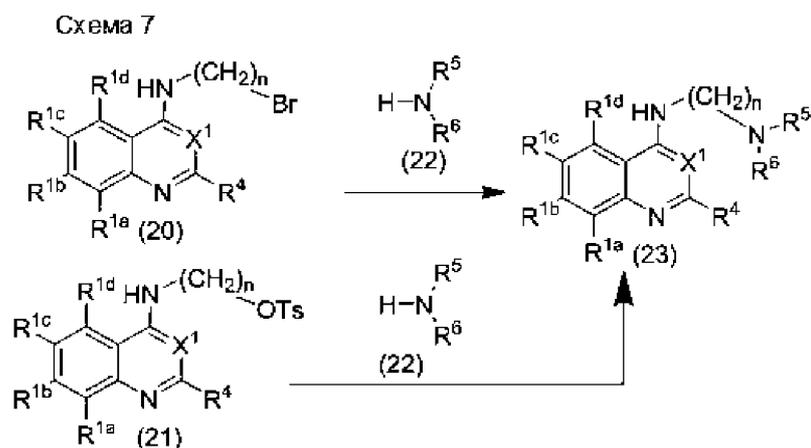


[317] Соединение формулы (14) приводят во взаимодействие с соединением формулы (16), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (17). Альтернативно, соединение формулы (15) приводят во взаимодействие с соединением формулы (16), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (17). Соединение формулы (17) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (17a).

Схема 6

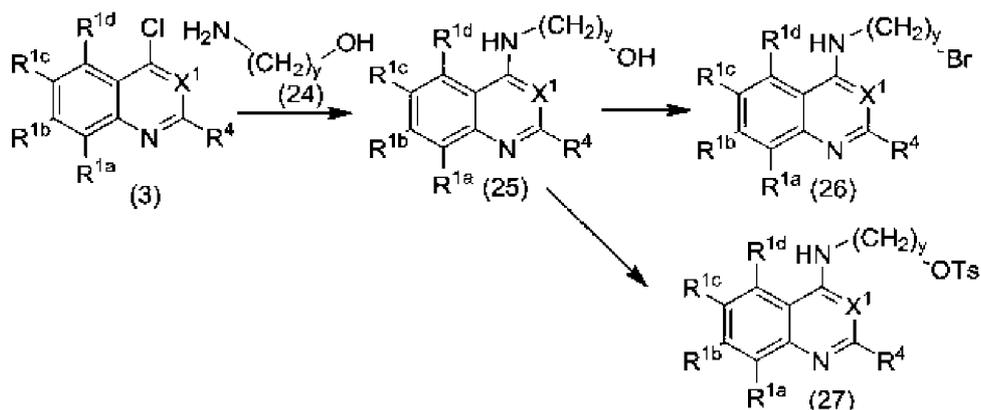


[318] Альтернативно, соединение формулы (3) приводят во взаимодействие с соединением формулы (18), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии хлорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформамида, диметилсульфида, N,N-диметилацетамида и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (19). Соединение формулы (19) приводят во взаимодействие с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина, в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (20). Альтернативно, соединение формулы (19) приводят во взаимодействие с 4-метилбензолсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (21).



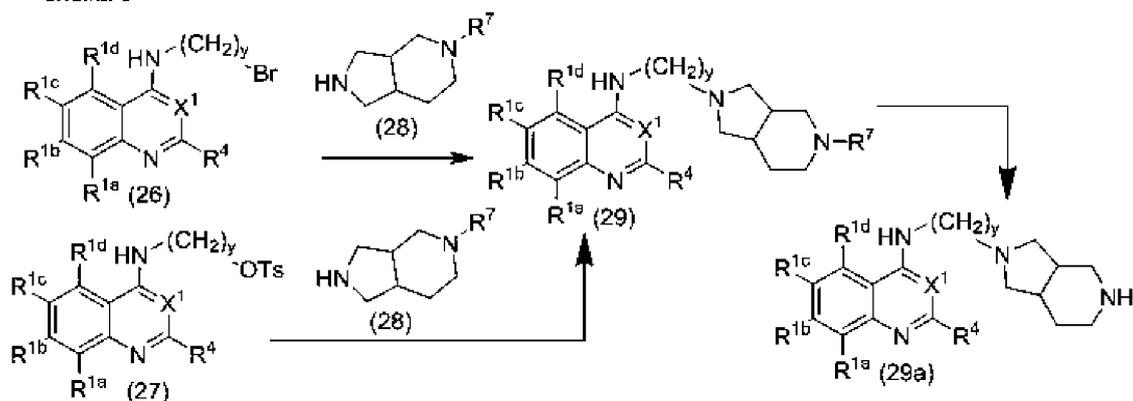
[319] Соединение формулы (20) приводят во взаимодействие с соединением формулы (22), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (23). Альтернативно, соединение формулы (21) приводят во взаимодействие с соединением формулы (22), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (23).

Схема 8



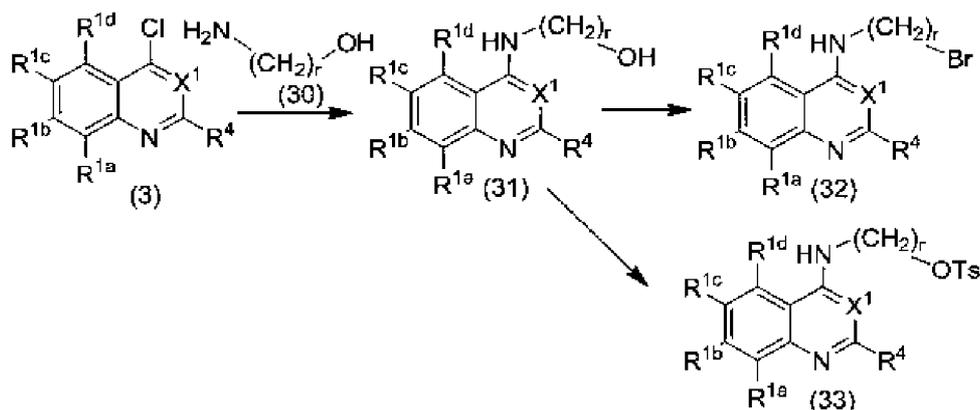
[320] Альтернативно, соединение формулы (3) приводят во взаимодействие с соединением формулы (24), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии хлорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетамида и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (25). Соединение формулы (25) приводят во взаимодействие с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина, в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (26). Альтернативно, соединение формулы (25) приводят во взаимодействие с 4-метилбензолсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (27).

Схема 9



[321] Соединение формулы (26) приводят во взаимодействие с соединением формулы (28), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (29). Альтернативно, соединение формулы (27) приводят во взаимодействие с соединением формулы (28), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (29). Соединение формулы (29) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (29а).

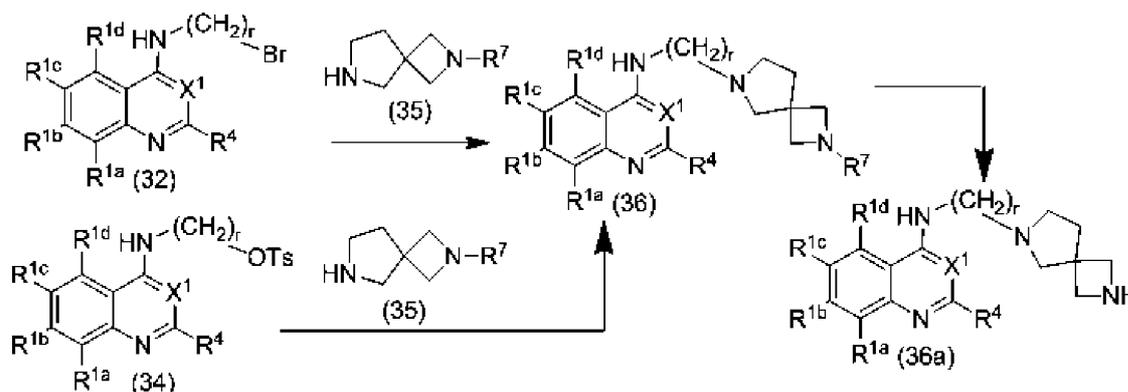
Схема 10



[322] Альтернативно, соединение формулы (3) приводят во взаимодействие с соединением формулы (30), известным соединением или соединением, полученным известными

способами, в присутствии хлорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформаида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетаида и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (31). Соединение формулы (31) приводят во взаимодействие с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина, в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (32). Альтернативно, соединение формулы (31) приводят во взаимодействие с 4-метилбензолсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (33).

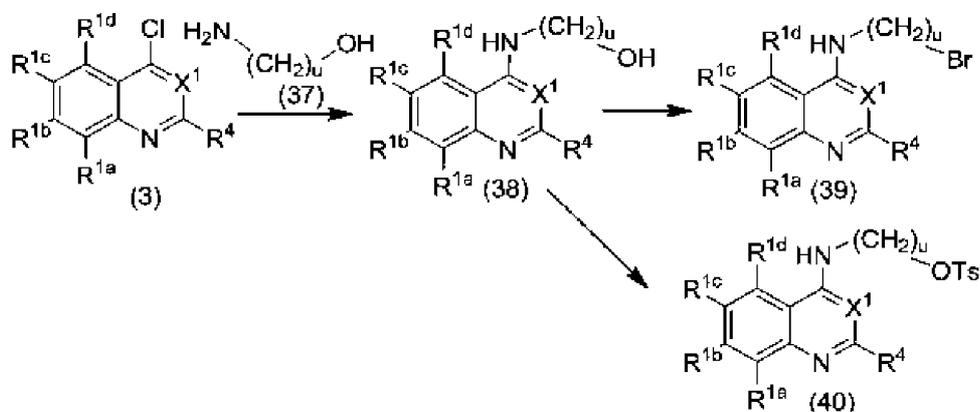
Схема 11



[323] Соединение формулы (32) приводят во взаимодействие с соединением формулы (35), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетаид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (36). Альтернативно, соединение формулы (34) приводят во взаимодействие с соединением формулы (35), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-

диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (36). Соединение формулы (36) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (36a).

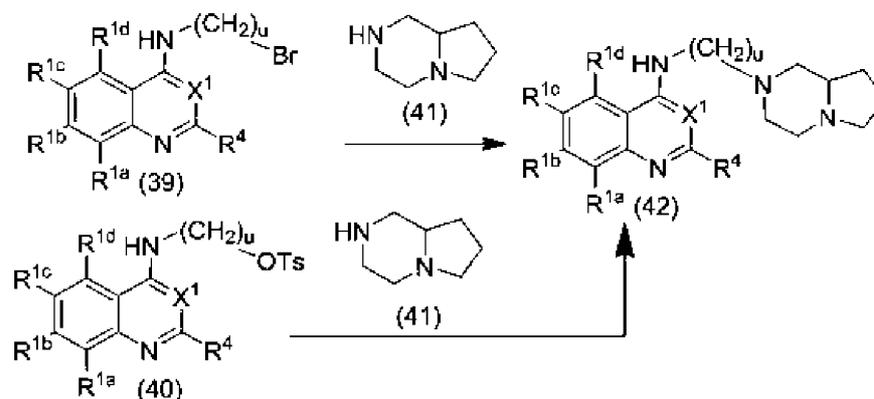
Схема 12



[324] Альтернативно, соединение формулы (3) приводят во взаимодействие с соединением формулы (37), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии хлорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформаида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (38). Соединение формулы (38) приводят во взаимодействие с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина, в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (39). Альтернативно, соединение формулы (38) приводят во взаимодействие с 4-метилбензолсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п.,

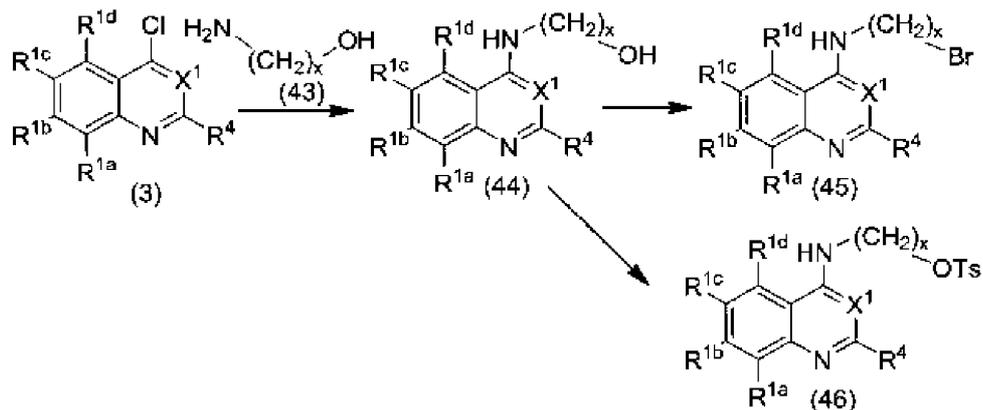
необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (40).

Схема 13

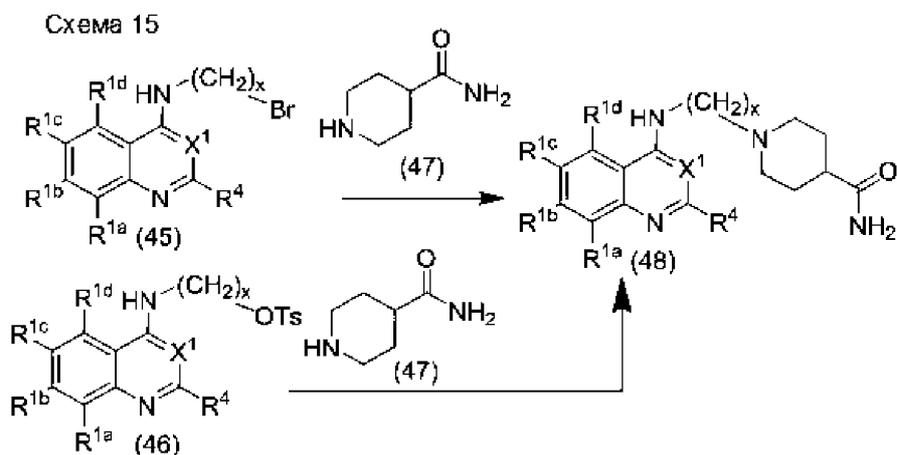


[325] Соединение формулы (39) приводят во взаимодействие с соединением формулы (41), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (42). Альтернативно, соединение формулы (40) приводят во взаимодействие с соединением формулы (41), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (42).

Схема 14

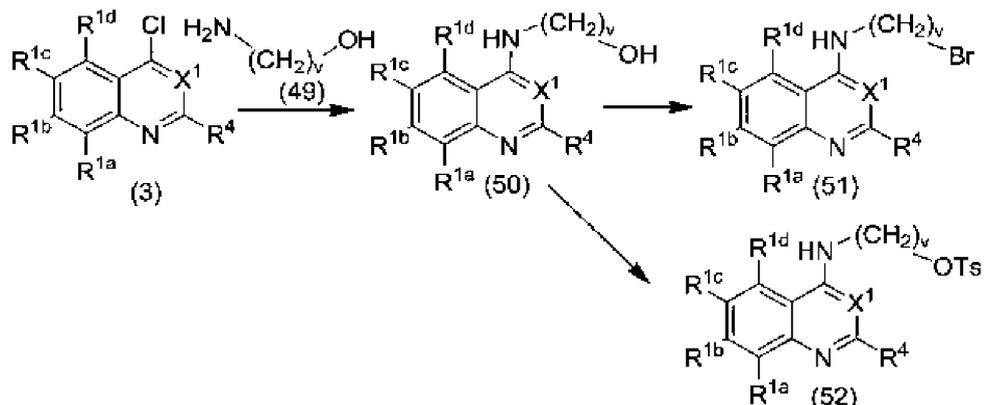


[326] Альтернативно, соединение формулы (3) приводят во взаимодействие с соединением формулы (43), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии хлорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетамида и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (44). Соединение формулы (44) приводят во взаимодействие с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина, в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (45). Альтернативно, соединение формулы (44) приводят во взаимодействие с 4-метилбензолсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (46).

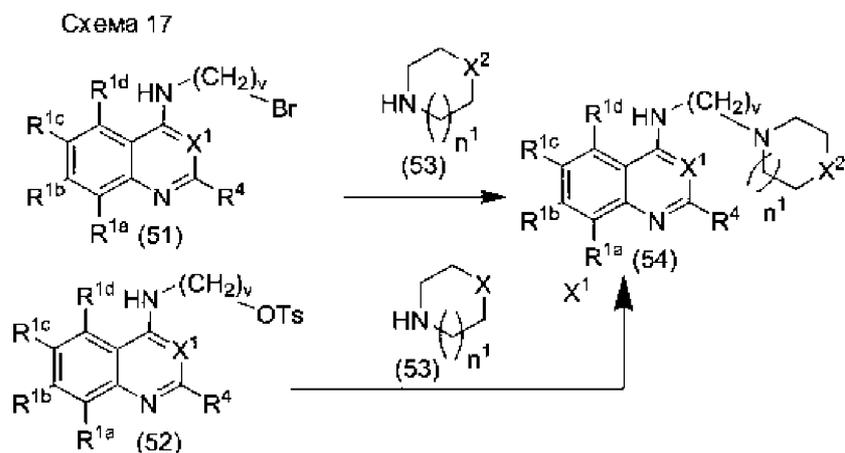


[327] Соединение формулы (45) приводят во взаимодействие с соединением формулы (47), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (48). Альтернативно, соединение формулы (46) приводят во взаимодействие с соединением формулы (47), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (48).

Схема 16

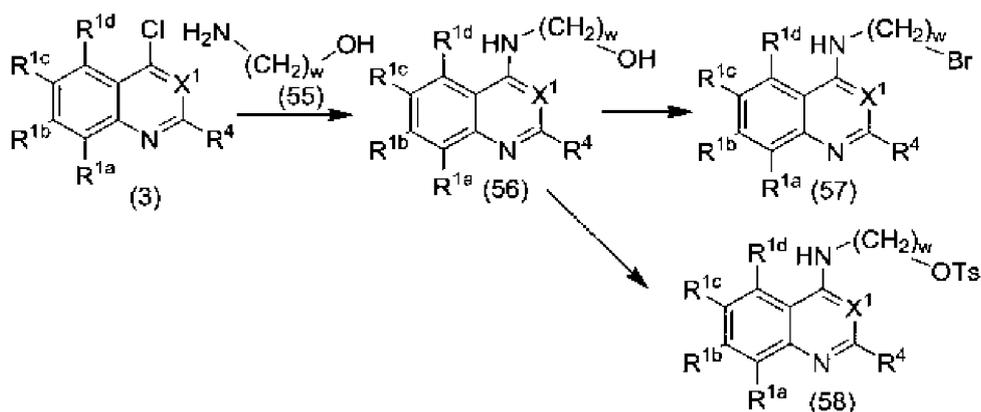


[328] Альтернативно, соединение формулы (3) приводят во взаимодействие с соединением формулы (49), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии хлорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетамида и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (50). Соединение формулы (50) приводят во взаимодействие с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина, в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (51). Альтернативно, соединение формулы (50) приводят во взаимодействие с 4-метилбензолсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (52).



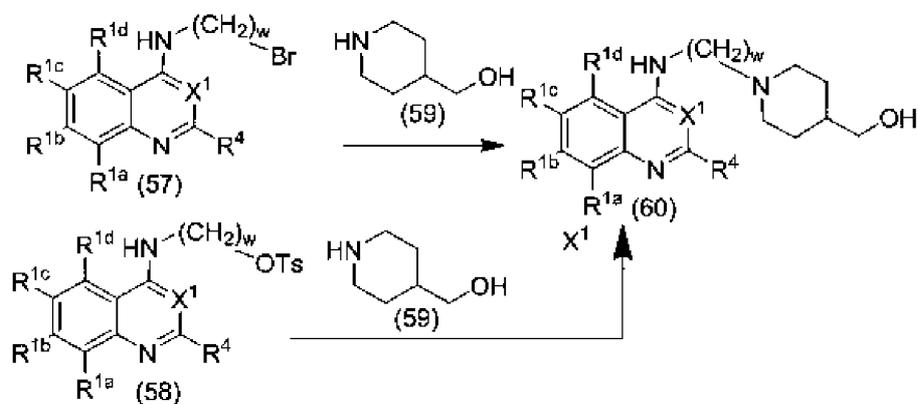
[329] Соединение формулы (51) приводят во взаимодействие с соединением формулы (53), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (54). Альтернативно, соединение формулы (52) приводят во взаимодействие с соединением формулы (53), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (54).

Схема 18



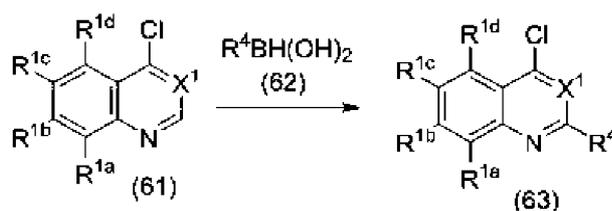
[330] Альтернативно, соединение формулы (3) приводят во взаимодействие с соединением формулы (55), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии хлорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетамида и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (56). Соединение формулы (56) приводят во взаимодействие с тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина, в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (57). Альтернативно, соединение формулы (56) приводят во взаимодействие с 4-метилбензолсульфонилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (58).

Схема 19

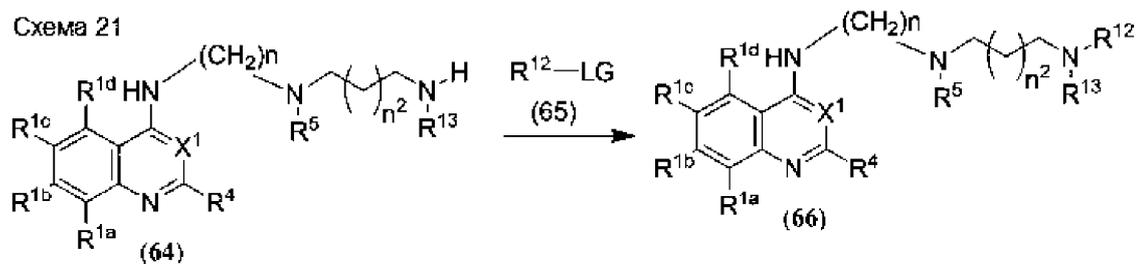


[331] Соединение формулы (57) приводят во взаимодействие с соединением формулы (59), известным соединением или полученным известными способами, необязательно в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (60). Альтернативно, соединение формулы (58) приводят во взаимодействие с соединением формулы (59), известным соединением или полученным известными способами, в присутствии растворителя, такого как ацетонитрил, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (60).

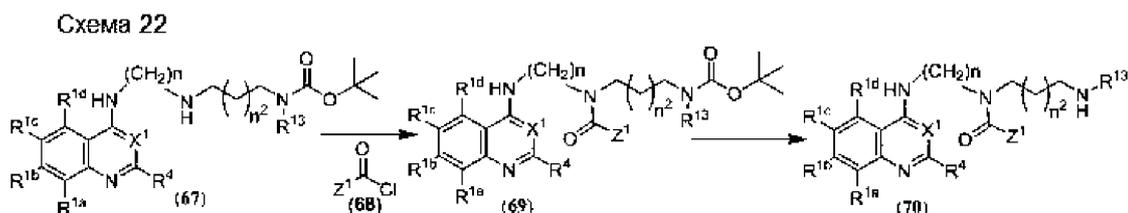
Схема 20



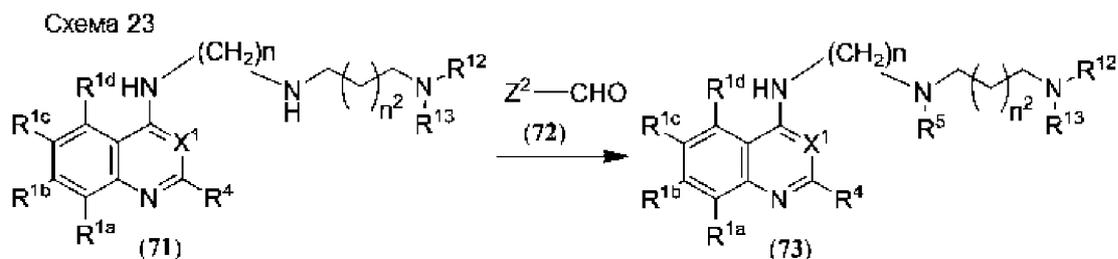
[332] Соединение формулы (61), известное соединение или соединение, полученное известными способами, приводят во взаимодействие с соединением формулы (62), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии кислоты, такой как трифторуксусная кислота, уксусная кислота, муравьиная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в присутствии нитрата серебра, в присутствии персульфата калия, необязательно в присутствии воды, необязательно в присутствии растворителя, такого как метанол, этанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (63).



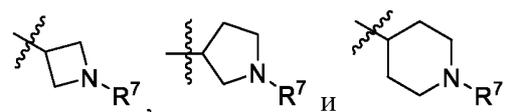
[333] Соединение формулы (64) приводят во взаимодействие с соединением формулы (65), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где LG выбрана из группы, состоящей из йода, брома, мезилата и тозилата, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (66).



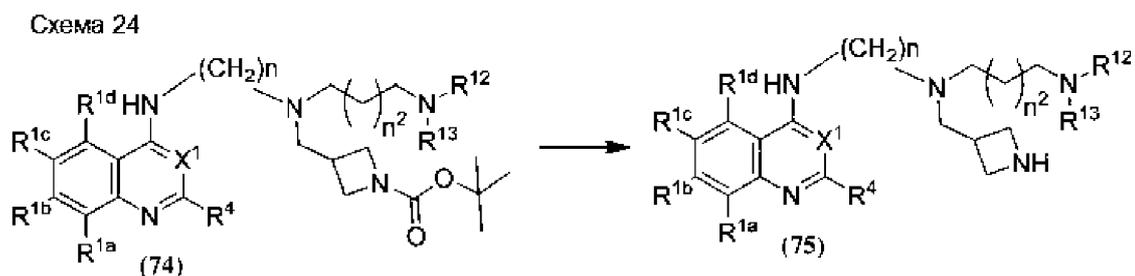
[334] Соединение формулы (67) приводят во взаимодействие с соединением формулы (68), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где Z^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} линейного алкила и C_{3-6} разветвленного алкила, в присутствии основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-диметилпиридин и т.п., в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, 1,2-диметоксиэтан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (69). Соединение формулы (69) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (70).



[335] Соединение формулы (71) приводят во взаимодействие с соединением формулы (72), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где Z^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $-CH_2-(C_{1-6}$ циклоалкила), $C(O)C_{1-6}$ линейного алкила, $C(O)C_{3-6}$ разветвленного алкила,

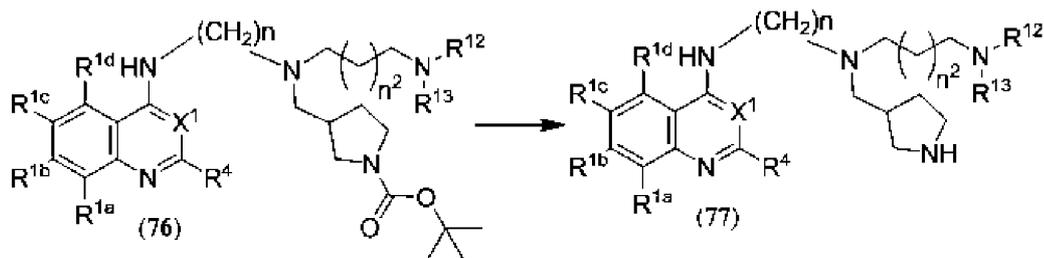


в присутствии восстановительного агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид лития, боргидрид натрия, боргидрид лития и т.п., в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (73).



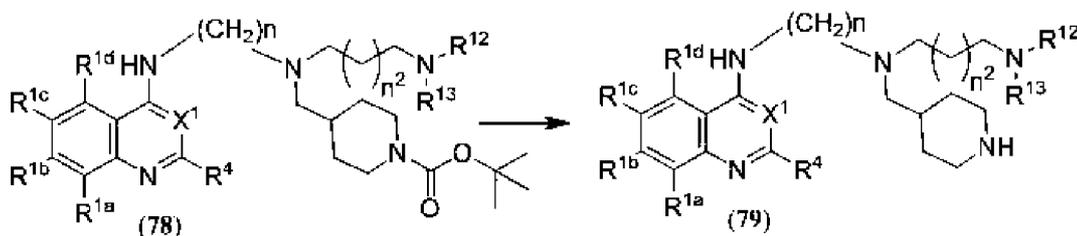
[336] Соединение формулы (74) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлороводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (75).

Схема 25



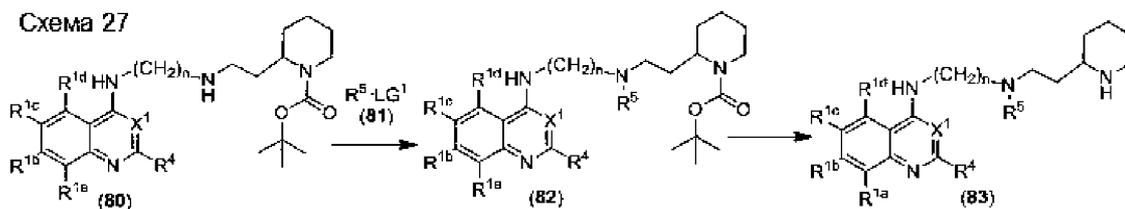
[337] Соединение формулы (76) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (77).

Схема 26



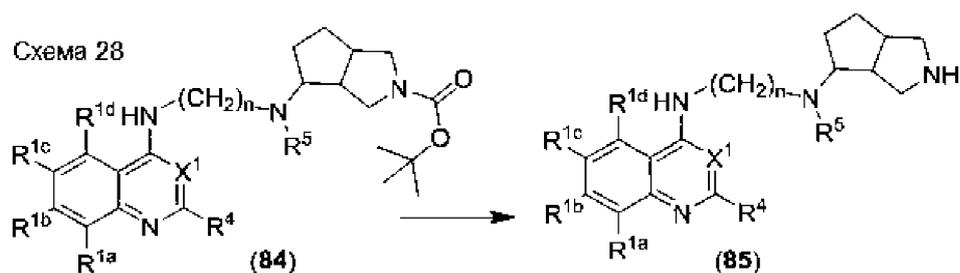
[338] Соединение формулы (78) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (79).

Схема 27

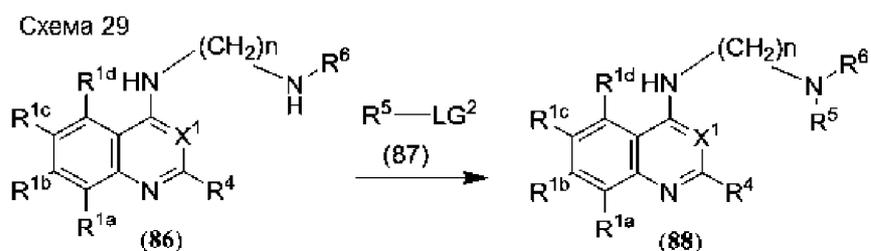


[339] Соединение формулы (80) приводят во взаимодействие с соединением формулы (81), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где LG¹ выбрана из группы, состоящей из йода, брома, мезилата и тозилата, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и т.п., в

растворителе, таком как метиленхлорид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (82). Соединение формулы (82) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (83).

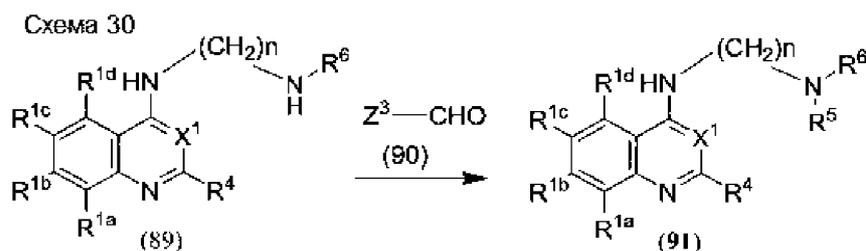


[340] Соединение формулы (84) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (85).

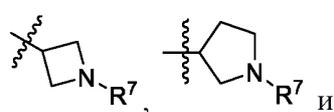


[341] Соединение формулы (86) приводят во взаимодействие с соединением формулы (87), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где LG^2 выбрана из группы, состоящей из йода, брома, мезилата и тозилата, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п.,

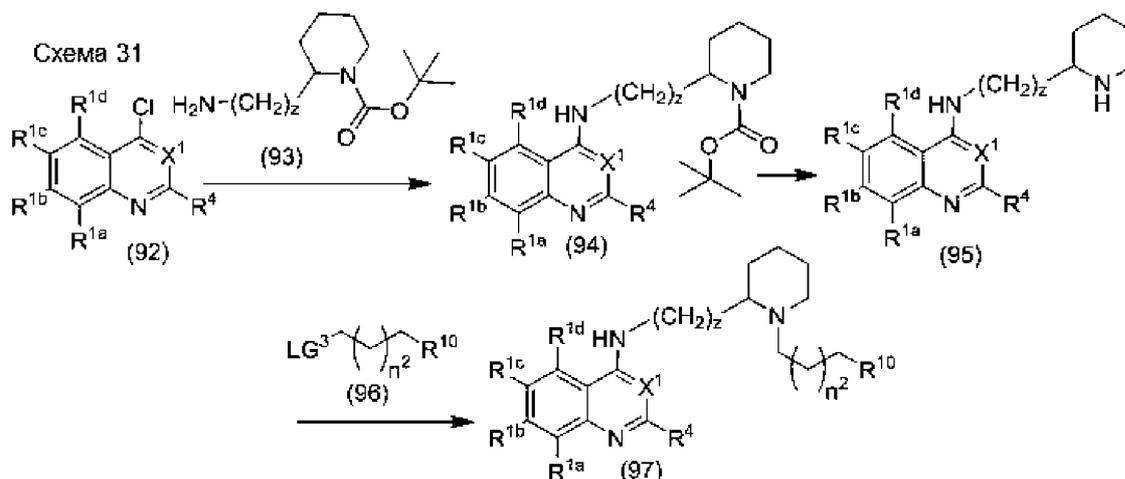
необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (88).



[342] Соединение формулы (89) приводят во взаимодействие с соединением формулы (90), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где Z^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $-CH_2-(C_{1-6}$ циклоалкила), $C(O)C_{1-6}$ линейного алкила, $C(O)C_{3-6}$ разветвленного алкила,

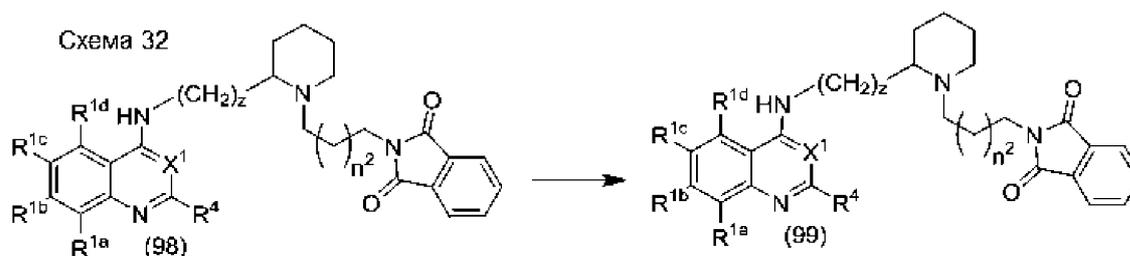


в присутствии восстановительного агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид лития, боргидрид натрия, боргидрид лития и т.п., в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, муравьиная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (91).

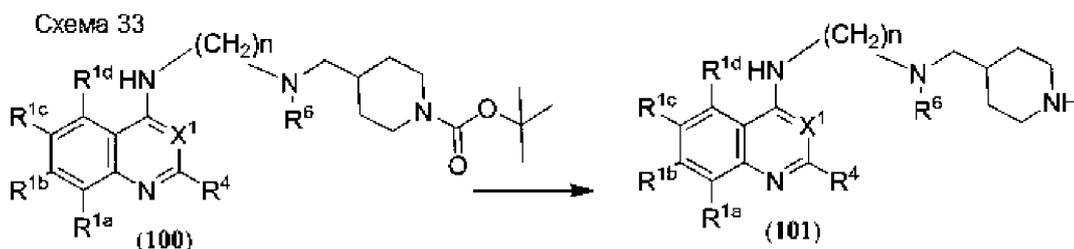


[343] Соединение формулы (92) приводят во взаимодействие с соединением формулы (93), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии тетрахлорида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформаида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетаида и т.п., необязательно при

нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (94). Соединение формулы (94) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (95). Соединение формулы (95) приводят во взаимодействие с соединением формулы (96), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где LG³ выбрана из группы, состоящей из йода, брома, мезилата и тозилата, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (97).

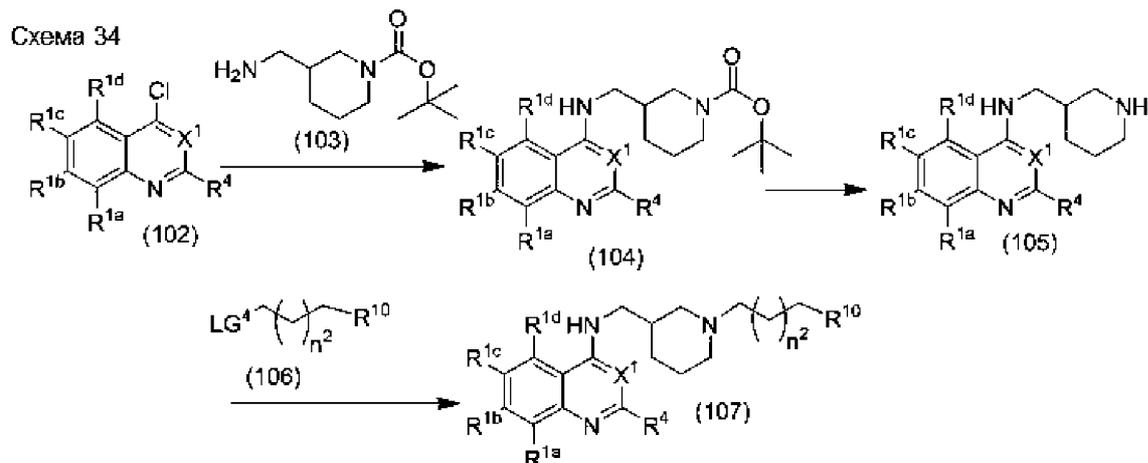


[344] Соединение формулы (98) приводят во взаимодействие с гидразином в присутствии растворителя, такого как метанол, этанол, изопропанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (99).

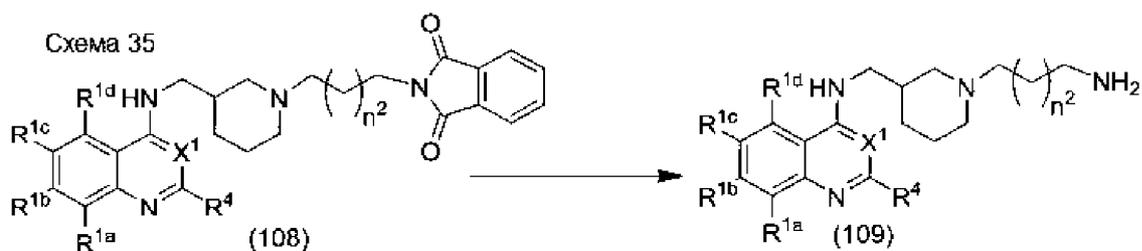


[345] Соединение формулы (100) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан,

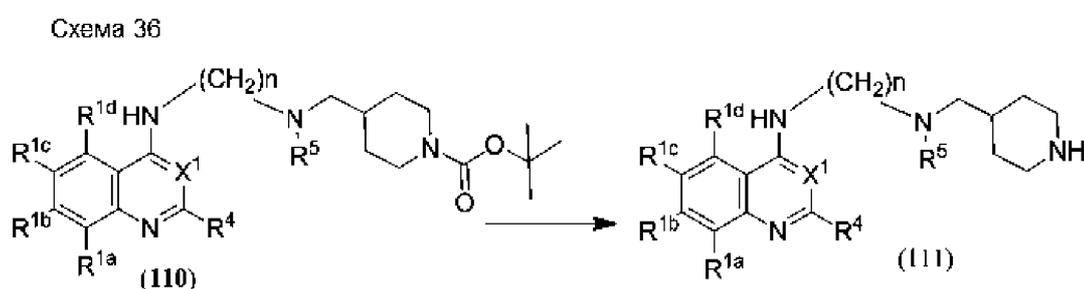
метанол, этанол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (101).



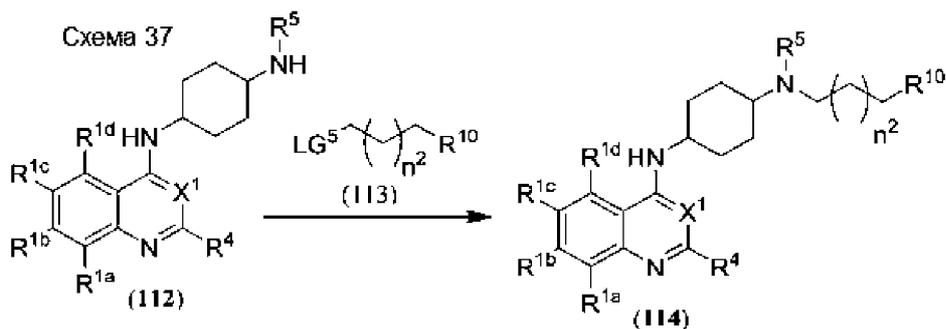
[346] Соединение формулы (102) приводят во взаимодействие с соединением формулы (103), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии тетраоксида олова, необязательно в присутствии растворителя N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида, N,N-диметилацетамида и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (104). Соединение формулы (104) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (105). Соединение формулы (105) приводят во взаимодействие с соединением формулы (106), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где LG⁴ выбрана из группы, состоящей из йода, брома, мезилата и тозилата, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (107).



[347] Соединение формулы (108) приводят во взаимодействие с гидразином в присутствии растворителя, такого как метанол, этанол, изопропанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетаид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (109).

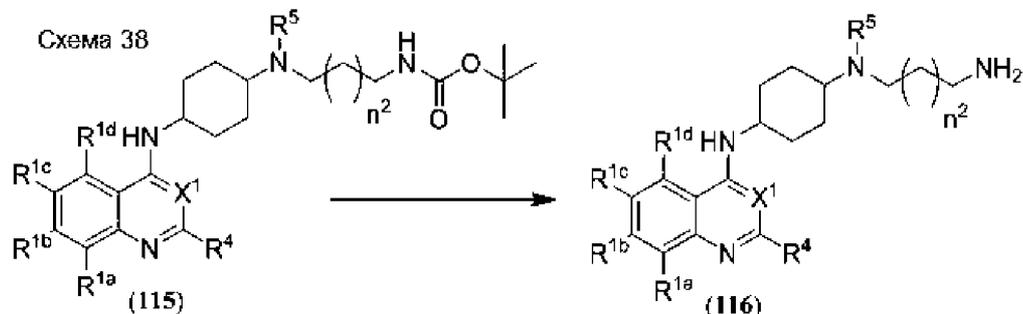


[348] Соединение формулы (110) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформаид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетаид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (111).

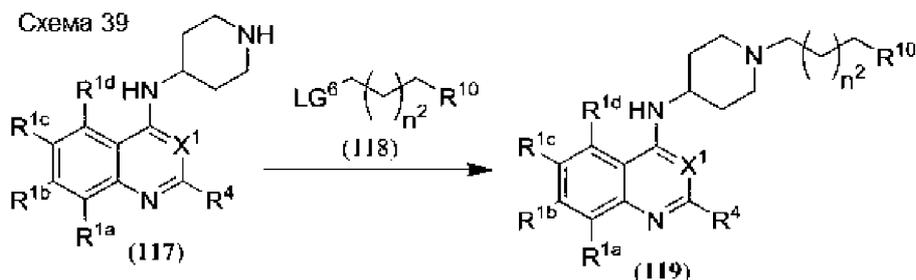


[349] Соединение формулы (112) приводят во взаимодействие с соединением формулы (113), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где LG^5 выбрана из группы, состоящей из йода, брома, мезилата и тозилата, в присутствии

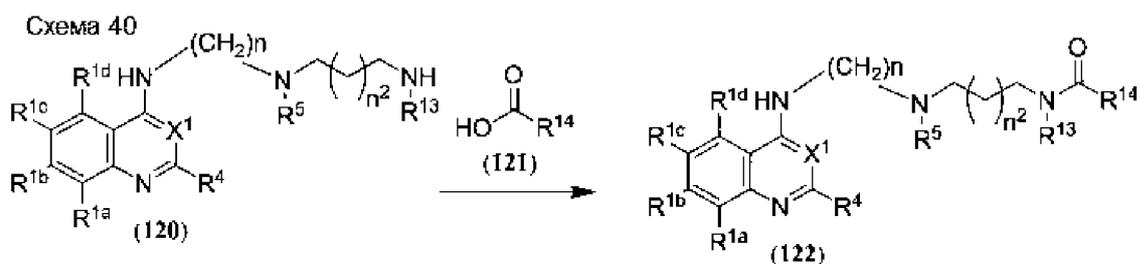
основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (114).



[350] Соединение формулы (115) приводят во взаимодействие с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (116).



[351] Соединение формулы (117) приводят во взаимодействие с соединением формулы (118), известным соединением или соединением, полученным известными способами, где LG^6 выбрана из группы, состоящей из йода, брома, мезилата и тозилата, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия, карбонат цезия и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (119).



[352] Соединение формулы (120) приводят во взаимодействие с соединением формулы (121), известным соединением или соединением, полученным известными способами, в присутствии связующего агента, такого как гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксида и т.п., необязательно в присутствии 1-гидрокси-7-азабензотриазола, необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и т.п., в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, метиленхлорид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно под микроволновым излучением, с получением соединения формулы (122).

[353] Агенты, связывающие TDP-43, по данному описанию могут быть представлены в изотопно-меченных формах соединений, подробно описанных в данном документе. Соединения с изотопной меткой имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в данном документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения по данному описанию, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими, ^2H (дейтерий, D), ^3H (тритий), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl и ^{129}I . Предусмотрены различные соединения с изотопными метками по данному описанию, например, соединения, в которые внедрены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие соединения с изотопной меткой могут быть пригодны для метаболических исследований, исследований кинетики реакции, технологий обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарственного соединения или субстрата в тканях, или для радиоактивного лечения субъектов (например, людей). Для соединений с изотопной меткой,

описанных в данном документе, также предусмотрены любые фармацевтически приемлемые соли или гидраты, в зависимости от конкретного случая.

[354] В некоторых вариантах соединения, описанные в данном документе, могут быть изменены так, что от 1 до «n» атомов водорода, присоединенных к атому углерода заменены дейтерием, где «n» представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения могут демонстрировать повышенную устойчивость к метаболизму и, следовательно, быть пригодными для увеличения периода полувыведения соединения при введении субъекту. См., например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, известными в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

[355] Меченные или замещенные дейтерием терапевтические соединения по данному описанию могут иметь улучшенные свойства метаболизма и кинетики лекарственного соединения (DMPK), касающиеся усвоения, распределения, метаболизма и экскреции (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, уменьшение необходимых доз и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение с меткой ^{18}F может быть пригодно для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Соединения с изотопной меткой по данному описанию обычно могут быть получены посредством осуществления способов, известных специалистам в данной области техники, с заменой реагента без изотопной метки на доступный реагент с изотопной меткой. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривают как заместитель в соединениях, предложенных в данном документе.

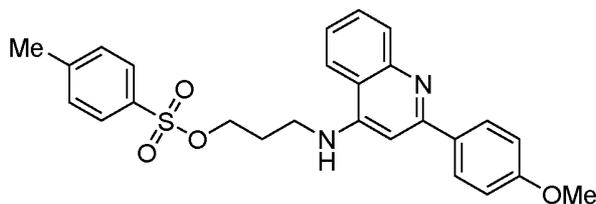
[356] Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, может быть определена с помощью коэффициента изотопного обогащения. В соединениях по данному описанию любой атом, для которого отсутствует специальное указание определенного изотопа, представляет собой любой стабильный изотоп данного атома. Если не указано иное, если какое-либо положение специально обозначено как «Н» или «водород», то данное положение следует понимать как содержащее исключительно водород или водород в его изотопном составе, встречающемся в природе, или «дейтерий». Например, если какое-либо положение обозначено как «СН₃», то данное положение включает «СН₃», «СДН₂», «СД₂Н» или «СД₃».

[357] В приведенных ниже примерах представлены иллюстративные способы получения примеров соединений по данному изобретению. Опытному практикующему специалисту понятны способы замены соответствующих реагентов, исходных материалов и способов очистки, известных специалистам в данной области техники, для получения соединений по данному изобретению.

[358] ¹H-ЯМР спектры записывали на приборе для записи ЯМР Varian Mercury 300 МГц. Чистоту (%) и масс-спектральные данные определяли на приборе для ВЭЖХ/МС Waters Alliance 2695 (Waters Symmetry C18, 4,6 x 75 мм, 3,5 мкм) с диодно-матричным детектором модели 2996 при 210-400 нм.

Примеры

[359] В приведенных примерах представлены способы получения иллюстративного соединения формулы (I). Опытному практикующему специалисту понятны способы замены соответствующих реагентов, исходных материалов и способов очистки, известных специалистам в данной области техники, для получения дополнительных соединений по данному изобретению.



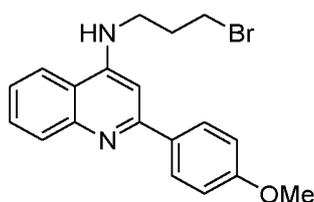
[360] Синтез промежуточного соединения А (IA): 3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-иламино)пропил-4-метилбензолсульфонат.

[361] Стадия 1: К перемешиваемому раствору 2,4-дихлорхинолина (6,16 г, 31,10 ммоль) в смеси толуол/этанол (1:1, 10 мл) добавляли 4-метоксифенилбороновую кислоту (5,2 г, 34,21 ммоль), затем карбонат натрия (1 М, 62 мл, 62,20 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, пропуская медленный поток азота в течение 15 минут, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0), продували реакционную колбу азотом и помещали на нагревательную баню при 90 °С на 6 часов. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (25 мл), водный слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Продукт очищали на силикагеле (220 г, 60-120 меш) и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-2-(4-метоксифенил)хинолина в виде белого твердого вещества (5,0 г,

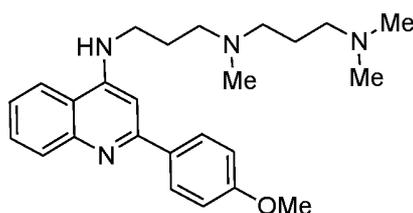
59%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 9,06 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,96-9,02 (м, 3H), 8,78-8,79 (м, 1H), 8,59-8,64 (м, 1H), 8,42-8,47 (м, 1H), 8,11-8,12 (м, 1H), 7,90 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,75 (с, 3H). МС m/z (M^+) 270,03.

[362] Стадия 2: Раствор 4-хлор-2-(4-метоксифенил)хинолина (1,0 г, 3,71 ммоль) в 3-аминопропанол (567 мкл, 7,41 ммоль) обрабатывали тетрахлоридом олова (10 капель) и нагревали в течение ночи при 130 °С. Полученную горячую реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом с получением полутвердого вещества, которое отфильтровывали и сушили с получением 3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-3-иламино)пропан-1-ола в виде почти белого твердого вещества (0,840 г, 73%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,05 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,63-7,69 (м, 1H), 7,56-7,63 (м, 1H), 7,29-7,38 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,47 (к, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,75 (шд, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,54-2,61 (м, 2H), 2,34 (с, 4H), 2,16-2,31 (м, 5H), 1,70-2,02 (м, 6H), 1,40-1,40 (м, 1H), 1,12-1,34 (м, 2H). МС m/z (M^+) 309,03.

[363] Стадия 3: К раствору 3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-иламино)пропан-1-ола (2,58 г, 8,37 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) добавляли триэтиламин (2,5 мл, 17,9 ммоль) и 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (1,75 г, 9,2 ммоль в 10 мл тетрагидрофурана) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение ночи, после чего добавляли дополнительное количество 4-метилбензол-1-сульфонилхлорида (0,75 г, 3,93 ммоль в 5 мл тетрагидрофурана). Реакционную смесь перемешивали еще 2 часа. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и 5% раствором бикарбоната натрия, промывали раствором бикарбоната натрия (2 x 20 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали на силикагеле (120 г, 60-120 меш) с получением 3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-иламино)пропил-4-метилбензолсульфоната (IA, 2,21 г, 57%) в виде белого пенистого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,96-8,10 (м, 3H), 7,75-7,77 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57-7,68 (м, 2H), 7,33-7,43 (м, 1H), 7,17-7,29 (м, 2H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,21 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,51 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,04-2,17 (м, 2H). МС m/z (M^+) 463,2.

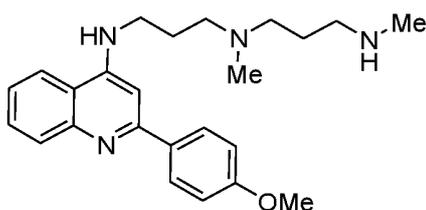


[364] Синтез промежуточного соединения В (IV). N-(3-бромпропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин: К раствору 3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-иламино)пропан-1-ола (200 мг, 0,65 ммоль) и трифенилфосфина (187 мг, 0,71 ммоль) в безводном дихлорметане (6 мл) медленно добавляли тетрабромид углерода (237 мг, 0,71 ммоль), растворенный в безводном дихлорметане (10 мл), в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при 23 °С, контролируя образование продукта. Через 1 час добавляли по 0,2 эквивалента трифенилфосфина и тетрабромид углерода и возобновляли перемешивание при 23 °С в течение ночи. Полученную реакцию смесь гасили 15% раствором гидроксида натрия и три раза экстрагировали дихлорметаном (15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали в вакууме. Очищали на 20 г силикагеля, элюируя смесью этилацетат:гексан, 0-50%, с получением N-(3-бромпропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина в виде белого рыхлого вещества (IV, 197 мг, 83%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,04 (д, J=1,0 Гц, 3H), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,58 (т, J=1,0 Гц, 1H), 7,32 (т, J=1,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=1,0 Гц, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,28 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,43-3,54 (м, 4H), 2,09-2,35 (м, 1H). MS *m/z* (M+H) = 371,05.

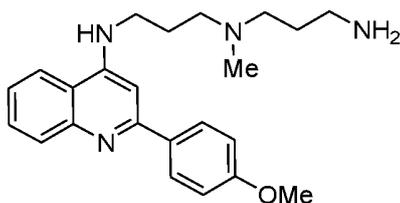


[365] Пример 1: Синтез N¹-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-N¹,N³,N³-триметилпропан-1,3-диамина. К раствору N,N,N'-триметилпропан-1,3-диамина (0,031 г, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (36 мкл, 0,26 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакцию смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N¹-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-N¹,N³,N³-триметилпропан-1,3-диамина в виде бледно-желтого порошка (12 мг, 18%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 8,12 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,32-7,45 (м, 1H), 7,00 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,50 (к,

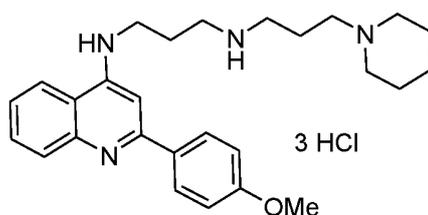
J=5,1 Гц, 2H), 2,63-2,70 (м, 2H), 2,46-2,56 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,31 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,15 (с, 6H), 1,97 (квин., J=5,8 Гц, 2H), 1,75 (квин., J=7,4 Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 407,1.



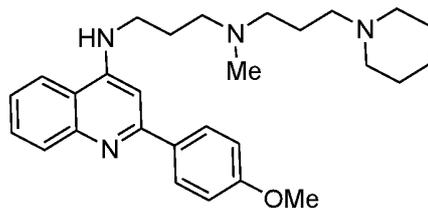
[366] Пример 2: Синтез 2-(4-метоксифенил)-N-(3-{метил[3-(метиламино)пропил]амино}пропил)хинолин-4-амин. Раствор **IB** (197 мг, 0,53 ммоль) в N¹,N³-диметилпропан-1,3-диамина (1,00 мл) перемешивали в течение 60 минут. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан: 5% гидроксида аммония в 10% MeOH, 0-100%, с получением 2-(4-метоксифенил)-N-(3-{метил[3-(метиламино)пропил]амино}пропил)хинолин-4-амин в виде стекловидного продукта молочного цвета (90 мг, 43%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,62-9,02 (м, 2H), 8,52 (шд, J=8,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,7 Гц, 3H), 7,85 (шт, J=7,7 Гц, 1H), 7,60 (шт, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,68 (шд, J=6,1 Гц, 2H), 2,94 (шт, J=7,4 Гц, 3H), 2,56-2,78 (м, 2H), 1,71-2,21 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 393,33.



[367] Пример 3: Синтез N¹-(3-аминопропил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина. К раствору 4-хлор-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,2 г, 0,74 ммоль) в 3,3'-диамино-N-метилдипропиламина (1,43 мл, 8,88 ммоль) добавляли две капли тетраглорида олова. Реакцию проводили таким же способом, как на стадии 2 синтеза промежуточного соединения А (IA). N¹-(3-Аминопропил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин получали в виде желтого порошка (177 мг, 64%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,24-8,01 (м, 3H), 7,81 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,44-7,24 (м, 2H), 7,05 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 6,91 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,42 (шд, J = 5,9 Гц, 2H), 3,11 (шс, 2H), 2,59 (шт, J = 6,6 Гц, 2H), 2,45 (шт, J = 7,0 Гц, 2H), 2,36 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 1,94-1,78 (м, 2H), 1,54 (квин., J = 7,0 Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 379,3.

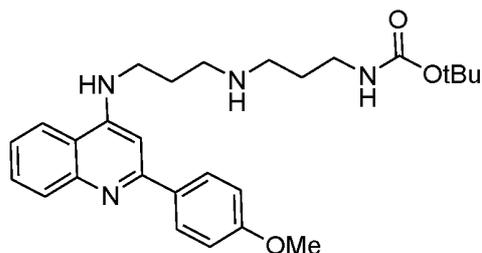


[368] Пример 4: Синтез тригидрохлорида N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(3-(пиперидин-1-ил)пропил)пропан-1,3-диамина. В колбу с **IB** (0,1 г, 0,27 ммоль), растворенным в дихлорметане (0,5 мл), добавляли *N*-(3-аминопропил)пиперидин (0,214 мл, 1,35 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 2. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением тригидрохлорида N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(3-(пиперидин-1-ил)пропил)пропан-1,3-диамина в виде бледно-желтого порошка (74 мг, 63%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,62 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 9,62 (шт, $J = 5,8$ Гц, 1H), 9,46 (с, 2H), 8,71 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,18-8,10 (м, 2H), 7,97-7,86 (м, 1H), 7,71-7,59 (м, 1H), 7,19 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,20-3,09 (м, 2H), 3,08-2,93 (м, 4H), 2,90-2,71 (м, 3H), 2,22-2,07 (м, 4H), 1,91-1,58 (м, 8H), 1,47-1,27 (м, 1H). МС m/z (M+H) = 433,2.

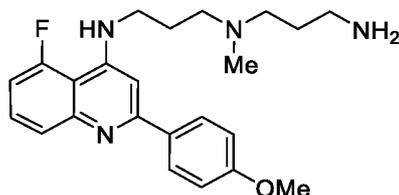


[369] Пример 5: Синтез тригидрохлорида N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -метил- N^3 -(3-(пиперидин-1-ил)пропил)пропан-1,3-диамина. К раствору *N*-метил-3-(пиперидин-1-ил)пропан-1-амина (0,135 мг, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,059 г, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением маслянистого вещества. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили

полученный порошок под вакуумом с получением тригидрохлорида N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-метил-N³-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)пропан-1,3-диамина в виде бледно-желтого порошка (12 мг, 17%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,65 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 10,66 (с, 1H), 9,68-9,55 (м, 1H), 8,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,92 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,66 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78-3,77 (м, 2H), 3,43-3,30 (м, 3H), 3,29-3,00 (м, 5H), 2,81 (шд, J = 10,8 Гц, 2H), 2,74 (д, J = 4,6 Гц, 3H), 2,29-2,07 (м, 4H), 1,82-1,65 (м, 5H), 1,21 (с, 1H). МС m/z (M+H) = 447,5.



[370] Пример 6: Синтез трет-бутил-N-{3-[(3-{[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)амино]пропил}карбамата. К раствору **IA** (100 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли трет-бутил-3-аминопропилкарбамат (94 мкл, 0,54 ммоль) и перемешивали раствор в течение 6 часов при 23 °С. Концентрировали реакционную смесь. Неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж (4 г, 60-120 меш), элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, 0-10%, с получением трет-бутил-3-аминопропилкарбамата в виде белого пенистого вещества (75%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,95-8,14 (м, 3H), 7,76 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=8,4, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,30-7,45 (м, 1H), 7,25 (с, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 4,83 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,39-3,59 (м, 2H), 3,25 (к, J=6,5 Гц, 2H), 2,88 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,73 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,96 (квин., J=5,9 Гц, 2H), 1,75 (квин., J=6,7 Гц, 5H), 1,43 (с, 7H). МС m/z (M+H) = 465,28.



[371] Пример 7: N¹-(3-аминопропил)-N³-(5-фтор-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин.

[372] Стадия 1: 2-Бром-5-фторбензоламин (10,2 г, 53,8 ммоль) и малоновую кислоту (8,4 г, 80,7 ммоль) загружали в круглодонную колбу с оксихлоридом фосфора V (50 мл). Нагревали

реакционную смесь до 100 °С в течение 20 часов, затем нагревали до 140 °С в течение 90 минут. Охлаждали смесь до 23 °С и удаляли оксихлорид фосфора V под вакуумом.

Полученную смесь медленно, по каплям вливали в воду (400 мл) при быстром перемешивании. Темный раствор экстрагировали дихлорметаном (2 x 300 мл), объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Полученную смесь очищали на силикагеле, элюировали дихлорметаном. Объединяли чистые фракции с получением 8-бром-2,4-дихлор-5-фторхинолина в виде бледно-желтого твердого вещества (2,8 г, 17,6%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,04 (дд, J=8,5, 4,9 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,20 (дд, J=11,3, 8,4 Гц, 1H).

[373] Стадия 2: 8-Бром-2,4-дихлор-5-фторхинолин (1,5 г, 5,09 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (90 мл) и тетрагидрофуране (18 мл) и охлаждали до -60 °С. Добавляли бутиллитий и перемешивали смесь в течение 20 минут, гасили водой, разбавляли этилацетатом и промывали раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали под вакуумом. Полученный 2,4-дихлор-5-фторхинолин (900 мг) использовали без дополнительной очистки.

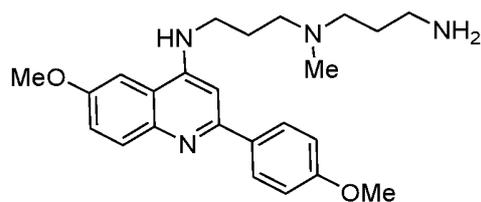
[374] Стадия 3: 2,4-Дихлор-5-фторхинолин (850 мг, 3,93 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5,0 мл) и добавляли 4-метоксифенилбороновую кислоту (600 мг, 3,93 ммоль), затем карбонат цезия в воде (5,0 мл) (709 мг, 2,0 ммоль), через смесь пропускали газообразный азот в течение 10 минут, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (Pd 0) (77 мг, 0,067 ммоль) и нагревали раствор до 80 °С в течение 3 часов, затем охлаждали до 23 °С и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл), и экстрагировали в этилацетат (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, затем очищали на силикагеле в 0-15% смеси этилацетат/гексаны с получением 4-хлор-5-фтор-2-(4-метоксифенил)хинолина в виде твердого вещества (820 мг, 73%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,06-8,18 (м, 2H), 7,95 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,64 (тд, J=8,2, 5,4 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=11,9, 7,8 Гц, 1H).

[375] Стадия 3: 4-Хлор-5-фтор-2-(4-метоксифенил)хинолин (100 мг, 0,348 ммоль) растворяли в N¹-(3-аминопропил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина и добавляли 2 капли тетрахлорида олова, реакцию проводили таким же способом, как на стадии 2 синтеза промежуточного соединения А (IA), [(3-аминопропил(метил)амино)пропил]-5-фтор-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества (130 мг, 94%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 13,82 (шс, 1H), 11,01-11,17 (м, 1H), 8,64-8,85 (м, 1H), 8,07-8,25 (м, 5H), 7,86-7,98 (м, 1H), 7,50 (дд, J=13,4, 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 3,88

(с, 3H), 3,76-3,86 (м, 2H), 3,03-3,32 (м, 4H), 2,81-2,96 (м, 2H), 2,70 (д, J=4,7 Гц, 3H), 1,94-2,23 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 397.



[376] Пример 8: Тригидрохлорид N-{3-[(3-Аминопропил)амино]пропил}-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин. К раствору трет-бутил-N-{3-[(3-{2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)амино]пропил}карбамата в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли избыток 4 н. хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане и перемешивали реакционную смесь при 23 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь отфильтровывали и промывали осадок 1,4-диоксаном, и сушили с получением продукта в виде белого твердого вещества (66,7 мг, 76%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,85 (шд, J=4,3 Гц, 1H), 7,91-8,24 (м, 3H), 7,76 (с, 1H), 6,99-7,21 (м, 1H), 6,92 (шд, J=8,4 Гц, 2H), 6,71 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,10-3,44 (м, 2H), 2,69 (шт, J=6,8 Гц, 2H), 2,07-2,57 (м, 7H), 1,34-1,96 (м, 4H). МС m/z (M+H) = 365,36.

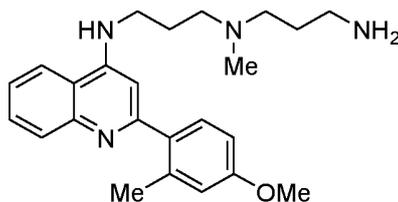


[377] Пример 9: N¹-(3-Аминопропил)-N³-(6-метокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин.

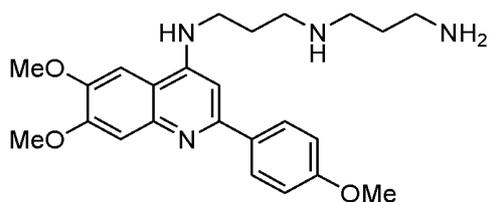
[378] Стадия 1: К перемешиваемому раствору 4-хлор-6-метоксихинолина (5,0 г, 25,8 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,99 мл, 25,8 ммоль), затем (4-метоксифенил)бороновую кислоту (5,88 г, 38,7 ммоль). Затем добавляли воду (150 мл), затем нитрат серебра (0,208 г, 1,22 ммоль) и персульфат калия (4,96 г, 18,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 3 часов. Если через 3 часа реакция не была завершена, то добавляли вторую порцию нитрата серебра (0,104 г, 0,61 ммоль) и персульфата калия (2,48 г, 9,15 ммоль). Через 24 часа полученную реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и промывали раствором бикарбоната натрия (250 мл). Водный слой три раза экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью этилацетат/гексаны, с получением 4-хлор-6-метокси-2-(4-

метоксифенил)хинолина в виде желтого порошка (1,52 г, 20%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,07 (д, $J = 9,4$ Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,53-7,33 (м, 2H), 7,01 (д, $J = 9,96$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,88 (с, 3H). МС m/z (M+H) = 300,08.

[379] Стадия 2: К раствору 4-хлор-6-метокси-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,1 г, 0,37 ммоль) с 3,3'-диамино-N-метилдипропиламин (0,717 мл, 4,45 ммоль) добавляли две капли тетраоксида олова. Перемешивали реакционную смесь при 130 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь напрямую очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N¹-(3-аминопропил)-N³-(6-метокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина в виде бледно-коричневого маслянистого вещества (71 мг, 47%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,08-7,98 (м, 2H), 7,95 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 7,16 (шс, 1H), 7,05-6,95 (м, 3H), 6,75 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,49-3,44 (м, 2H), 2,72 (т, $J = 6,9$ Гц, 2H), 3,66-2,57 (м, 2H), 2,56-2,46 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,97 (квин., $J = 5,8$ Гц, 2H), 1,69 (квин., $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,37 (шс, 2H). МС m/z (M+H) = 409,3.



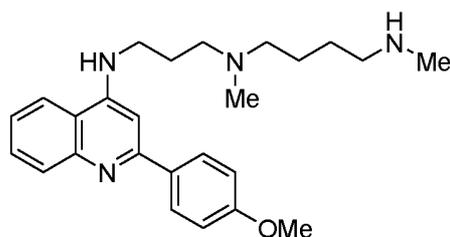
[380] Пример 10: N¹-(3-Аминопропил)-N³-(2-(2-метил-4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин. 2,4-Дихлорхинолин (1,0 г, 5,05 ммоль) и 4-метокси-2-метилфенилбороновую кислоту (838 мг, 5,05 ммоль) в смеси этанол/толуол/вода приводили во взаимодействие в соответствии со стадией 1 способа синтеза промежуточного соединения (IA) с получением 4-хлор-2-(4-метокси-2-метилфенил)хинолина (820 мг, 57%). МС m/z (M+H) = 284,02. 4-Хлор-2-(4-метокси-2-метилфенил)хинолин (100 мг, 0,35 ммоль) и избыток N¹-(3-аминопропил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина и тетраоксид олова (3 капли) приводили во взаимодействие в соответствии со стадией 2 синтеза промежуточного соединения (IA) с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (55 мг, 40%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 13,80 (с, 1H), 10,92-11,18 (м, 1H), 9,75 (шт, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,79 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,24 (шс, 4H), 8,06 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,85-8,00 (м, 1H), 7,61-7,76 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 3,00-3,35 (м, 5H), 2,80-2,97 (м, 3H), 2,70 (д, $J=4,5$ Гц, 4H), 2,47 (дт, $J=3,7, 1,8$ Гц, 6H), 2,36 (с, 3H), 1,95-2,23 (м, 5H). МС m/z (M+H) = 393,33.



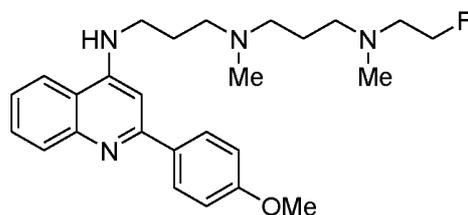
[381] Пример 11: N¹-(3-Аминопропил)-N³-(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин.

[382] Стадия 1: К перемешанному раствору 4-хлор-6,7-диметоксихинолина (1,0 г, 4,47 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,34 мл, 4,47 ммоль), затем (4-метоксифенил)бороновую кислоту (1,02 г, 6,71 ммоль). Затем добавляли воду (30 мл), затем нитрат серебра (0,15 г, 0,89 ммоль) и персульфат калия (3,62 г, 13,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 3 часов. По результатам мониторинга по ТСХ, через 3 часа все еще оставалось большое количество гетероцикла, добавляли вторую порцию нитрата серебра (0,076 г, 0,44 ммоль) и персульфата калия (1,81 г, 6,7 ммоль). Через 24 часа полученную реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл) и промывали раствором бикарбоната натрия (50 мл). Водный слой три раза экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесь этилацетат/гексаны, с получением 4-хлор-6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолина в виде желтого порошка (419 г, 29%). ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (дд, J = 8,79, 2,93 Гц, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,44-7,37 (м, 1H), 7,03 (дд, J = 8,8, 1,8 Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 3,89 (с, 3H). МС *m/z* (M+H) = 330,08.

[383] Стадия 2: К раствору 4-хлор-6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,1 г, 0,3 ммоль) с бис-(3-аминопропил)-N-метиламином (0,587 мл, 3,64 ммоль) добавляли две капли тетрахлорида олова. Реакцию проводили таким же способом, как стадию 2 синтеза промежуточного соединения А (IA). Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением тригидрохлорида N¹-(3-аминопропил)-N³-(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина в виде желтого порошка (14 мг, 11%). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,51-13,17 (м, 1H), 11,14-10,60 (м, 1H), 9,48-9,16 (м, 1H), 8,29-7,93 (м, 6H), 7,70 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,82-3,68 (м, 2H), 3,26 (с, 4H), 3,00-2,83 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,31-2,13 (м, 2H), 2,12-1,93 (м, 2H). МС *m/z* (M+H) = 439,3.

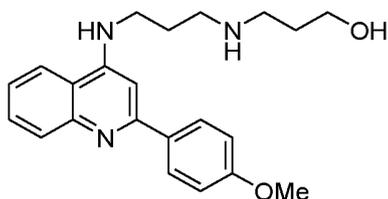


[384] Пример 12: Синтез тригидрохлорида N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^1,N^4 -диметилбутан-1,4-диамина. К раствору N,N' -диметил-1,4-бутандиамина (0,100 мг, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,059 г, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 5. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением тригидрохлорида N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^1,N^4 -диметилбутан-1,4-диамина в виде белого порошка (51 мг, 74%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,68 (с, 1H), 10,65 (шс, 1H), 9,75-9,60 (м, 1H), 9,41 (шс, 2H), 8,73 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,97-7,80 (м, 1H), 7,71-7,56 (м, 1H), 7,17 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84-3,73 (м, 2H), 3,11-2,97 (м, 4H), 2,96-2,83 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,15 (шт, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,73 (шд, $J = 6,9$ Гц, 4H). МС m/z (M+H) = 407,5.

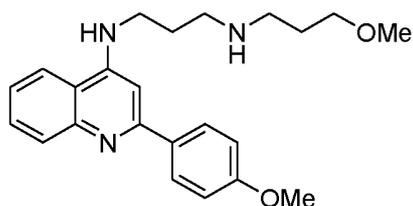


[385] Пример 13: N^1 -(2-фторэтил)- N^3 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^1,N^3 -диметилпропан-1,3-диамин. К перемешиваемому раствору 2-(4-метоксифенил)- N -(3-{метил-[3-(метиламино)пропил]амино}пропил)хинолин-4-амина (90 мг, 0,23 ммоль) в N -метилпирролидине (1,0 мл) добавляли карбонат калия (48 мг, 0,35 ммоль) и 2-йодэтилфторид (20 мкл, 0,23 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 85 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь оставляли остывать до 23 °С и разбавляли этилацетатом (10 мл), и промывали органический слой водой (2 x 20 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж (4 г, 60-120 меш), элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением

продукта в виде бледно-желтого пенистого вещества с выходом 41%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,95 (с, 1H), 8,75 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,23 (шд, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,96-8,16 (м, 2H), 7,59-7,76 (м, 1H), 7,36-7,53 (м, 1H), 6,80 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,57 (с, 1H), 4,60 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,44 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,63-3,89 (м, 5H), 2,90-3,24 (м, 3H), 2,78 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,68 (шд, $J=14,5$ Гц, 1H), 2,63 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,26 (шт, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,89 (шт, $J=6,8$ Гц, 2H). МС m/z ($M+H$) = 439,26.

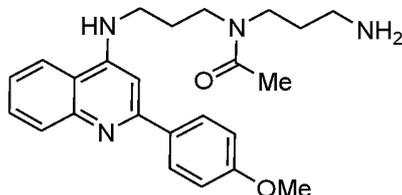


[386] Пример 14: 3-((3-((2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропан-1-ол. К раствору 3-аминопропан-1-ола (0,016 г, 0,21 ммоль) в диметилформаиде (0,5 мл) добавляли пиридин (20 мкл, 0,25 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл), промывали водой (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением 3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропан-1-ола в виде бледно-желтого порошка (33 мг, 54%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 13,59 (с, 1H), 9,59 (шт, $J=5,8$ Гц, 1H), 9,10 (шс, 1H), 8,68 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,19-8,27 (м, 1H), 8,11 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,87-7,97 (м, 1H), 7,61-7,72 (м, 1H), 7,14-7,27 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (к, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,46 (т, $J=6,0$ Гц, 3H), 2,84-3,11 (м, 4H), 2,02-2,19 (м, 2H), 1,70-1,89 (м, 2H). МС m/z ($M+H$) = 366,4.



[387] Пример 15: N-(3-(3-метоксипропиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин. Промежуточное соединение **IA** (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 3-метоксипропан-1-амине (1,0 мл) и нагревали до 110 °С в течение 14 часов. Охлажденную реакционную смесь выливали в ледяную воду и собирали полученное белое твердое вещество фильтрованием. Промывали водой и дихлорметаном и сушили под вакуумом с получением N-(3-(3-

метоксипропиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина в виде белого твердого вещества (26 мг, 31%). ¹H ЯМР (CDCl₃) сдвиг: 8,05 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,76-7,82 (м, 1H), 7,61 (ддд, J=8,4, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,28-7,40 (м, 2H), 7,02 (к, J=5,1 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,45-3,53 (м, 4H), 3,34 (с, 3H), 2,88-2,95 (м, 2H), 2,79 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,72-2,02 (м, 9H). МС *m/z* (M+H) = 380.

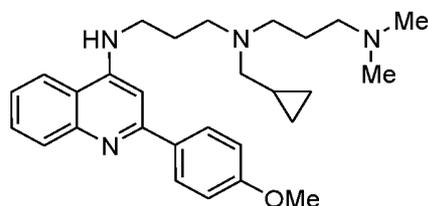


[388] Пример 16: N-(3-(2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-иламино)пропил)-N-(3-аминопропил)ацетамид.

[389] Стадия 1: Синтез трет-бутил-N-{3-[(3-{[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)амино]пропил}карбамата. К IB (100 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли трет-бутил-3-аминопропилкарбамат (94 мкл, 0,54 ммоль) и перемешивали раствор в течение 6 часов при 23 °С. Концентрировали реакционную смесь. Неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж (4 г, 60-120 меш), элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, 0-10%, с получением трет-бутил-3-аминопропилкарбамата в виде белого пенистого вещества (75%). ¹H ЯМР (хлороформ-d) δ: 7,95-8,14 (м, 3H), 7,76 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=8,4, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,30-7,45 (м, 1H), 7,25 (с, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 4,83 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,39-3,59 (м, 2H), 3,25 (к, J=6,5 Гц, 2H), 2,88 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,73 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,96 (квин., J=5,9 Гц, 2H), 1,75 (квин., J=6,7 Гц, 5H), 1,43 (с, 7H). МС *m/z* (M+H) = 465,28.

[390] Стадия 2: К охлажденному раствору трет-бутил-N-{3-[(3-{[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)амино]пропил}карбамата (132 мг, 0,28 ммоль) и триэтиламина (60 мкл, 0,43 ммоль) в безводном дихлорметане и триэтилаmine добавляли ацетилхлорид (20 мкл, 0,28 ммоль). Убирали охлаждающую баню и оставляли реакционную смесь достигать 23 °С. Гасили реакцию водой и разделяли смесь между дихлорметаном и водой. Разделяли слои и промывали органический слой насыщенным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на силикагелевом картридже (4 г, 60-120 меш), элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-3-(N-(3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-иламино)пропил)ацетамидо)пропилкарбамата в виде бледного пенистого вещества (105 мг,

74%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,96-8,17 (м, 5H), 7,55-7,64 (м, 1H), 7,27-7,45 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,86-7,03 (м, 3H), 6,63-6,72 (м, 1H), 4,88 (с, 1H), 3,82 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 2,99-3,18 (м, 1H), 2,92-3,57 (м, 9H), 1,95-2,21 (м, 4H), 1,59-1,94 (м, 4H), 1,30-1,50 (м, 9H). МС m/z ($M+H$) = 507,36. К раствору трет-бутил-3-(N-(3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-иламино)пропил)ацетиамидо) (100 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане добавляли хлористоводородную кислоту (0,20 мл, 4 н.) в 1,4-диоксане. Перемешивали при 23 °С в течение 30 минут. Концентрировали под вакуумом и растворяли в воде, и сушили в лиофилизаторе в течение ночи. Выделяли N-(3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-иламино)пропил)-N-(3-аминопропил)ацетиамид в виде бледно-желтого твердого вещества (75 мг, 93%). ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 13,64 (шд, $J=14,3$ Гц, 1H), 9,37-9,65 (м, 1H), 8,61-8,84 (м, 1H), 8,17-8,34 (м, 3H), 8,11 (д, $J=8,7$ Гц, 4H), 7,91 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,56-7,72 (м, 1H), 7,19 (д, $J=8,5$ Гц, 3H), 6,92-7,09 (м, 1H), 3,87 (с, 4H), 3,60-3,72 (м, 3H), 3,31-3,47 (м, 6H), 2,62-2,86 (м, 2H), 2,48 (квин., $J=1,9$ Гц, 6H), 2,00 (д, $J=2,5$ Гц, 5H), 1,66-1,97 (м, 3H). МС m/z ($M+H$) = 407,17.

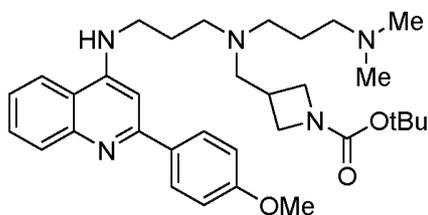


[391] Пример 17: N^1 -(Циклопропилметил)- N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин.

[392] Стадия 1: Синтез N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина. К раствору IA (800 мг, 1,73 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли N^1, N^1 -диметилпропан-1,3-диамин (265 мг, 2,6 ммоль) и триэтиламин (262 мг, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 72 часов. Разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл), промывали объединенные органические слои сульфатом магния, декантировали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина.

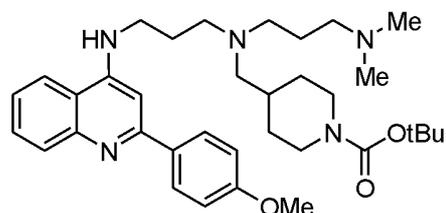
[393] Стадия 2: К раствору N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина (0,080 г, 0,20 ммоль) в дихлорэтане (0,5 мл) добавляли циклопропанкарбоксальдегид (0,028 г, 0,40 ммоль), несколько капель уксусной кислоты,

затем триацетоксиборгидрид натрия (0,112 г, 0,53 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N¹-(циклопропилметил)-N¹-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-N³,N³-диметилпропан-1,3-диамина в виде желтого маслянистого вещества (54 мг, 61%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (д, J=8,7 Гц, 2H), 8,01 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,70 (шс, 1H), 7,54-7,63 (м, 1H), 7,28-7,38 (м, 1H), 7,00 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,47 (к, J=5,2 Гц, 2H), 2,72-2,81 (м, 2H), 2,61-2,71 (м, 2H), 2,45 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,24 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,06-2,15 (м, 6H), 1,86-1,99 (м, 2H), 1,70 (квин., J=7,5 Гц, 2H), 0,88-1,03 (м, 1H), 0,44-0,56 (м, 2H), 0,14 (д, J=5,0 Гц, 1H). МС *m/z* (M+H) = 447,1.

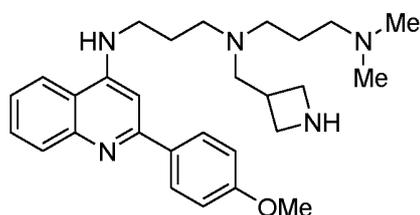


[394] Пример 18: трет-Бутил-3-(((3-(диметиламино)пропил)(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат. К раствору N¹-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-N³,N³-диметилпропан-1,3-диамина (0,080 г, 0,20 ммоль) в дихлорэтаноле (0,5 мл) добавляли трет-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (0,076 г, 0,41 ммоль), несколько капель уксусной кислоты, затем триацетоксиборгидрид натрия (0,112 г, 0,53 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-3-(((3-(диметиламино)пропил)(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтого маслянистого вещества (42 мг, 38%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 7,97-8,09 (м, 3H), 7,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,30-7,40 (м, 1H), 7,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 6,62

(шт, $J=4,3$ Гц, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,58 (дд, $J=8,5$, 4,2 Гц, 2H), 3,44 (к, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,62 (шт, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,53 (шт, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,24 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,14 (с, 6H), 1,85-1,99 (м, 2H), 1,66 (шт, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,39 (д, $J=0,9$ Гц, 9H). МС m/z (M+H) = 562,4.

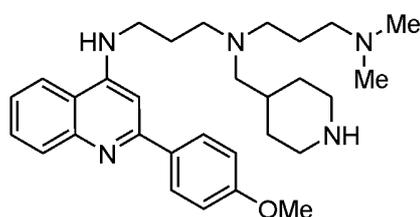


[395] Пример 19: трет-Бутил-4-(((3-(диметиламино)пропил)(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина (0,080 г, 0,20 ммоль) в дихлорэтане (0,5 мл) добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (0,087 г, 0,40 ммоль), несколько капель уксусной кислоты, затем триацетоксиборгидрид натрия (0,112 г, 0,53 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-4-(((3-(диметиламино)пропил)(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бледно-желтого маслянистого вещества (63 мг, 54%). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,97-8,10 (м, 3H), 7,72 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,29-7,39 (м, 1H), 7,00 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 6,39 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,45 (к, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,44-2,70 (м, 6H), 2,19-2,33 (м, 4H), 2,14 (с, 6H), 1,83-1,97 (м, 2H), 1,74 (шд, $J=13,2$ Гц, 2H), 1,54-1,68 (м, 3H), 1,41 (с, 9H), 0,92-1,15 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 590,2.

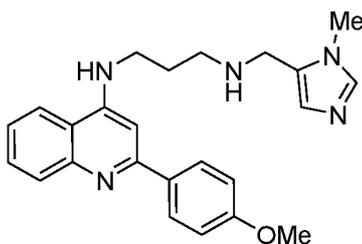


[396] Пример 20: N^1 -(Азетидин-3-илметил)- N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин. К раствору трет-бутил-3-(((3-(диметиламино)пропил)(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-

ил)амино)пропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,020 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением N¹-(азетидин-3-илметил)-N¹-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-N³,N³-диметилпропан-1,3-диамина, который сушили под высоким вакуумом и получали в виде белого порошка (34 мг, 98%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 13,67 (с, 1H), 11,14-11,72 (м, 1H), 10,56-11,05 (м, 1H), 9,54-9,86 (м, 1H), 9,21-9,51 (м, 1H), 8,79 (шд, J=8,1 Гц, 1H), 8,61 (шд, J=5,3 Гц, 1H), 8,27 (шд, J=8,5 Гц, 1H), 8,11-8,21 (м, 2H), 7,92 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,60-7,71 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,04-7,14 (м, 1H), 3,95-4,17 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,71-3,87 (м, 4H), 3,44-3,60 (м, 2H), 3,06-3,36 (м, 6H), 2,84-3,05 (м, 1H), 2,67-2,80 (м, 6H), 2,23 (шд, J=12,3 Гц, 4H). МС m/z (M+H) = 462,1.



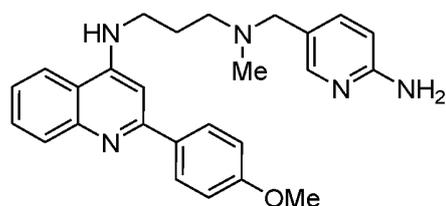
[397] Пример 21: N¹-(3-((2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-N³,N³-диметил-N¹-(пиперидин-4-илметил)пропан-1,3-диамин. К раствору трет-бутил-4-(((3-(диметиламино)пропил)(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (63 мг, 0,011 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением N¹-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-N³,N³-диметил-N¹-(пиперидин-4-илметил)пропан-1,3-диамина в виде белого порошка (56 мг, 100%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 13,64 (с, 1H), 10,94 (с, 2H), 9,73 (с, 1H), 8,90-9,20 (м, 2H), 8,82 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,15 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,93 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,61-7,70 (м, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,78 (шд, J=6,6 Гц, 2H), 3,16-3,31 (м, 6H), 2,97-3,15 (м, 4H), 2,76-2,89 (м, 2H), 2,72 (шд, J=4,3 Гц, 6H), 2,10-2,36 (м, 5H), 2,03 (шт, J=12,4 Гц, 2H), 1,42 (к, J=11,9 Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 490,2.



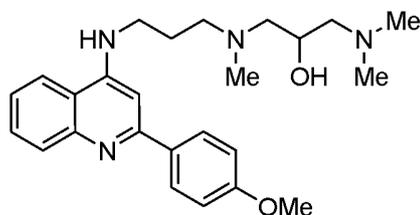
[398] Пример 22: N¹-(2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пропан-1,3-диамин. К раствору (1-метил-1H-имидазол-5-ил)метанамина (0,096 мг, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,059 г, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 3. N¹-(2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пропан-1,3-диамин получали в виде бледно-желтого порошка (3 мг, 5%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,99-8,08 (м, 3H), 7,95 (к, J=4,3 Гц, 2H), 7,68-7,75 (м, 1H), 7,62 (ддд, J=8,4, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,31-7,40 (м, 1H), 6,98 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,76 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,32 (шт, J=5,4 Гц, 1H), 4,74-4,87 (м, 2H), 3,93 (шс, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,55 (к, J=6,3 Гц, 2H), 2,50 (квин., J=6,4 Гц, 2H).



[399] Пример 23: N-(3-(Гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин. К раствору трет-бутил-5-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (45 мг, 0,013 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением N-(3-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина в виде бледно-желтого порошка (27 мг, 75%). ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 13,51-13,74 (м, 1H), 11,21-11,63 (м, 1H), 9,21-9,74 (м, 2H), 8,66 (дд, J=11,4, 8,5 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=8,5, 5,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,88-7,98 (м, 1H), 7,62-7,72 (м, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,07 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,72-3,85 (м, 3H), 3,58-3,70 (м, 1H), 3,05-3,36 (м, 10H), 2,06-2,30 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 403,1.

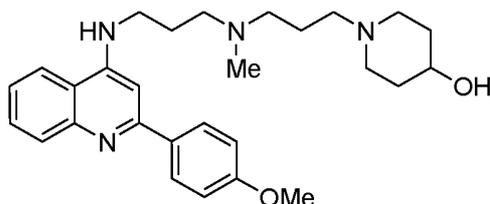


[400] Пример 24: N¹-((6-Аминопиридин-3-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин. К раствору N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-метилпропан-1,3-диамина (0,060 г, 0,19 ммоль) в дихлорэтано (0,5 мл) добавляли 6-аминоникотинальдегид (0,046 г, 0,37 ммоль), несколько капель уксусной кислоты, затем триацетоксиборгидрид натрия (0,103 г, 0,48 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N¹-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина в виде бледно-желтого порошка (6 мг, 8%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,06 (д, J=8,9 Гц, 3H), 7,98 (шд, J=16,9 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=8,4, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,26 (шдд, J=15,1, 1,3 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 6,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,44 (с, 4H), 2,58-2,70 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,92-2,02 (м, 2H). МС *m/z* (M+H) = 428,1.

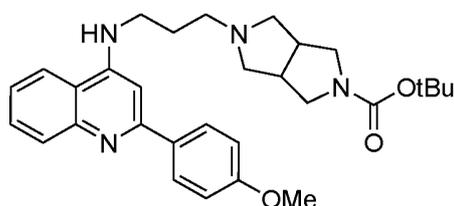


[401] Пример 25: 1-(Диметиламино)-3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)пропан-2-ол. К раствору 1-амино3-(диметиламино)пропан-2-ола (31 мг, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (36 мкл, 0,26 ммоль), затем 3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил-4-метилбензолсульфонат (80 мг, 0,17 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый

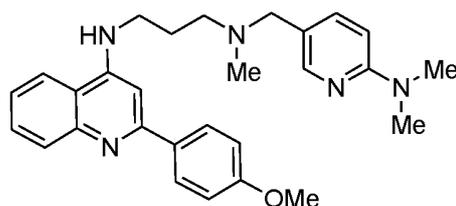
картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением 1-(диметиламино)-3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)пропан-2-ола в виде бледно-желтого порошка (27 мг, 39%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,00-8,11 (м, 3H), 7,83 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 3,88-3,97 (м, 1H), 3,83-3,87 (м, 3H), 3,48 (шд, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,82-3,03 (м, 3H), 2,56-2,77 (м, 3H), 2,34-2,47 (м, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,19 (дд, $J=12,1$, 3,4 Гц, 1H), 1,96 (шт, $J=5,9$ Гц, 2H). МС m/z ($M+H$) = 409,2.



[402] Пример 26: 1-(3-((3-((2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)метиламино)пропил)пиперидин-4-ол. К раствору 1-(3-аминопропил)пиперидин-4-ола (41 мг, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (36 мкл, 0,26 ммоль), затем 3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил-4-метилбензолсульфонат (80 мг, 0,17 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением 1-(3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)пропил)пиперидин-4-ола в виде белого порошка (20 мг, 27%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,91-8,06 (м, 4H), 7,78 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51-7,60 (м, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,15 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,65 (с, 1H), 3,80-3,85 (м, 3H), 3,55-3,67 (м, 1H), 3,50 (шт, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,97 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,85 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,77 (шд, $J=12,3$ Гц, 2H), 2,43 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,32 (с, 1H), 1,99-2,17 (м, 4H), 1,73-1,91 (м, 4H), 1,42-1,61 (м, 2H). МС m/z ($M+H$) = 449,4.

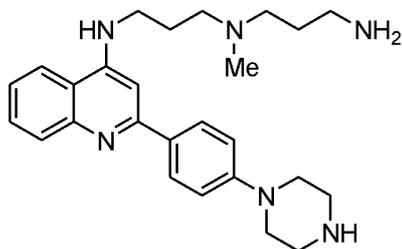


[403] Пример 27: трет-бутил-5-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-(1H)-карбоксилат. К раствору 2-Вос-гексагидропирроло[3,4-с]пиррола (0,055 г, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (0,036 мкл, 0,26 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-5-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (45 мг, 53%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 10,08-10,29 (м, 1H), 8,55 (шд, J=8,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,80-8,06 (м, 4H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,39-7,52 (м, 1H), 7,27-7,38 (м, 2H), 7,19 (дд, J=12,2, 8,1 Гц, 3H), 6,97 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,73 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 4,61-4,76 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,71-3,79 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,34-3,59 (м, 6H), 3,14 (шд, J=11,7 Гц, 2H), 2,58-2,85 (м, 2H), 2,52 (шт, J=6,2 Гц, 2H), 2,35 (с, 2H), 2,02-2,26 (м, 3H), 1,79-1,96 (м, 4H), 1,43 (с, 9H). МС *m/z* (M+H) = 503,3.



[404] Пример 28: N¹-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин. К раствору N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-метилпропан-1,3-диамина (0,080 г, 0,25 ммоль) в дихлорэтаноле (0,5 мл) добавляли 6-(диметиламино)никотин-3-карбоксальдегид (0,075 г, 0,50 ммоль), несколько капель уксусной кислоты, затем триацетоксиборгидрид натрия (0,137 г, 0,65 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N¹-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина в виде белого порошка (13 мг, 12%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ:

7,98-8,12 (м, 4H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,17-7,29 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,34 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,45 (с, 4H), 3,05 (с, 6H), 2,65 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,92-2,04 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 456,3.



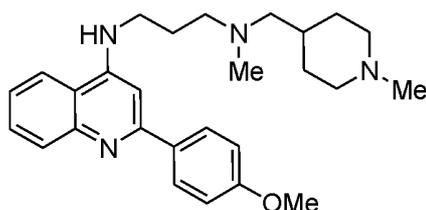
[405] Пример 29: Синтез N¹-(3-аминопропил)-N¹-метил-N³-(2-(4-пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина.

[406] Стадия 1: К перемешиваемому раствору 2,4-дихлорхинолина (0,5 г, 2,5 ммоль) в смеси толуол/этанол (1:1, 10 мл) добавляли пинаколовый эфир 4-(4-трет-бутоксикарбонилпиперазинил)фенилбороновой кислоты (1,03 г, 2,65 ммоль), затем карбонат натрия (2 М, 2,5 мл, 5,0 ммоль). Реакционную смесь дегазировали, пропуская медленный поток азота в течение 15 минут, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (87 мг, 0,07 ммоль). Реакционную колбу продували азотом и нагревали до 90 °С в течение 18 часов. Охлажденную реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (25 мл), водный слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-4-(4-(4-хлорхинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде темного маслянистого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС m/z (M+H) = 424,33.

[407] Стадия 2: Раствор неочищенного трет-бутил-4-(4-(4-хлорхинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (1,06 г, 2,5 ммоль) в 3-аминопропанол (2,02 мл, 12,5 ммоль) обрабатывали тетрахлоридом олова (4 капли) и нагревали в течение ночи при 130 °С. Полученную горячую реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Продукт очищали на силикагеле (220 г, 60-120 меш) и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-(4-(4-((3-((3-аминопропил)(метил)амино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (0,432 г, 32% за две стадии). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,07 (шд, J=10,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 4H), 7,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (шд, J=8,3 Гц, 2H), 6,66 (с, 1H), 3,54-3,67 (м, 4H), 3,42-3,54 (м, 2H), 3,16-3,30 (м, 4H), 2,81

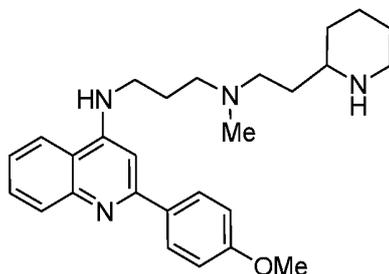
(т, J=7,5 Гц, 1H), 2,58-2,66 (м, 2H), 2,53 (т, J=7,5 Гц, 2H), 2,38 (с, 4H), 1,89-2,01 (м, 3H), 1,75 (шт, J=6,0 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H). МС m/z (M+H) = 533,60.

[408] Стадия 3: Неразбавленный трет-бутил-4-(4-(4-((3-(3-аминопропил)(метил)амино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (410 мг, 0,77 ммоль) обрабатывали 4 н. раствором HCl в диоксане (2,0 мл, 8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до завершения удаления трет-бутилкарбамата, по данным ЖХ-МС. Концентрировали реакционную смесь и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением после лиофилизации трифторуксусной соли N¹-(3-аминопропил)-N¹-метил-N³-(2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина в виде коричневого маслянистого вещества (638 мг). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 13,28 (шс, 1H), 10,13 (шс, 1H), 9,11 (шт, J=4,8 Гц, 1H), 8,91-9,07 (м, 2H), 8,45 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,83-7,97 (м, 4H), 7,67 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,02 (с, 1H), 3,72 (к, J=5,8 Гц, 2H), 3,57 (шт, J=4,0 Гц, 4H), 3,15-3,34 (м, 8H), 2,85 (к, J=6,5 Гц, 2H), 2,77 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,69-2,72 (м, 1H), 2,61-2,68 (м, 1H), 2,05 (д, J=1,3 Гц, 4H). МС m/z (M+H) = 433,50.



[409] Пример 30: N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-метил-N³(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пропан-1,3-диамин. К суспензии гидрохлорида N-(3-((пиперидин-4-ил)метиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина в дихлорэтаноле добавляли избыток формальдегида, 37% мас./об. После перемешивания в течение 30 минут к прозрачному раствору добавляли триацетоксиборгидрид натрия (50 мг, 0,23 ммоль) одной порцией. Через 4 часа реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония и разделяли между водой и дихлорметаном, и разделяли слои. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x 10 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на силикагелевом картридже (4 г, 60-120 меш), элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N₁-(3-((1-метилпиперидин-4-ил)метиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина в виде стекловидного вещества бледно-молочного цвета (15 мг, 20%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,05 (д,

$J=8,8$ Гц, 2H), 7,63-7,69 (м, 1H), 7,56-7,63 (м, 1H), 7,29-7,38 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,76 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,47 (к, $J=5,5$ Гц, 2H), 2,75 (шд, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,54-2,61 (м, 2H), 2,34 (с, 4H), 2,16-2,31 (м, 5H), 1,70-2,02 (м, 6H), 1,40-1,40 (м, 1H), 1,12-1,34 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 433,41.



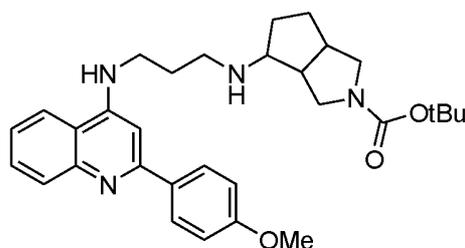
[410] Пример 31: N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-метил-N³-(2-(пиперидин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамин.

[411] Стадия 1: К раствору 2-(аминоэтил)-1-N-вос-пиперидина (0,080 г, 0,17 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (0,036 мкл, 0,26 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 1. Трет-бутил-2-(2-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат получали в виде бледно-коричневого маслянистого вещества (52 мг, 59%) и использовали без дополнительной очистки.

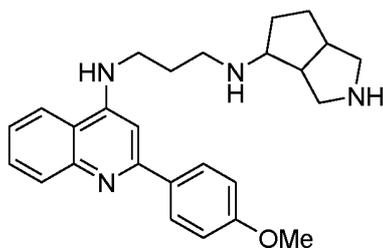
Стадия 2: трет-Бутил-2-(2-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат: К раствору трет-бутил-2-(2-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (0,052 г, 0,1 ммоль) в диметилформаиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,021 мг, 0,15 ммоль). Затем добавляли метилиодид (0,006 мкл, 0,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 23 °С в течение ночи. Добавляли воду и три раза экстрагировали полученную реакционную смесь и водный слой дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Реакционную смесь очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-2-(2-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества (14 мг, 24%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H), 8,03-7,99 (м, 1H), 7,80 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 1H), 7,54-7,39 (м, 1H), 7,39-7,27 (м, 1H), 7,00 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,74 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,57-3,41 (м, 2H), 2,94-2,82 (м, 1H), 2,74 (шд, $J =$

2,4 Гц, 1H), 2,61 (шт, J = 6,1 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,14-1,85 (м, 5H), 1,76-1,53 (м, 6H), 1,45 (с, 9H), 1,43 (с, 2H). МС m/z (M+H) = 533,3.

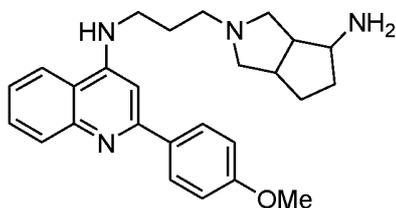
Стадия 3: К раствору трет-бутил-2-(2-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (13 мг, 0,024 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением дигидрохлорида N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-метил-N³-(2-(пиперидин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамина в виде белого порошка (10 мг, 97%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,59 (с, 1H), 9,63-9,48 (м, 1H), 9,44-9,22 (м, 2H), 8,74-8,61 (м, 1H), 8,19 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,99-7,88 (м, 1H), 7,78-7,59 (м, 1H), 7,20 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85-3,74 (м, 2H), 3,58 (с, 1H), 3,25-3,11 (м, 4H), 3,09-2,97 (м, 3H), 2,83-2,67 (м, 2H), 2,23-2,03 (м, 3H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,86-1,78 (м, 1H), 1,73-1,71 (м, 3H), 1,47-1,33 (м, 2H), 1,21 (с, 1H). МС m/z (M+H) = 433,2.



[412] Пример 32: трет-Бутил-(2-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)карбамат. К раствору трет-бутил-октагидроциклопента[с]пиррол-4-илкарбамата (0,059 г, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (0,036 мкл, 0,26 ммоль), затем IA (0,08 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 1. трет-Бутил-(2-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)карбамат получали в виде бледно-желтого порошка (40 мг, 46%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,71 (шд, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66-7,54 (м, 1H), 7,44-7,30 (м, 1H), 7,01 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,97-6,87 (м, 1H), 6,84-6,72 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,63 (шд, J = 7,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,53-3,48 (м, 3H), 2,81 (шс, 1H), 2,73-2,55 (м, 4H), 2,49 (шд, J = 5,7 Гц, 2H), 2,37-2,25 (м, 1H), 1,96 (шт, J = 6,1 Гц, 2H), 1,88-1,79 (м, 1H), 1,75-1,61 (м, 3H), 1,51 (с, 1H), 1,48-1,32 (м, 9H). МС m/z (M+H) = 517,3.

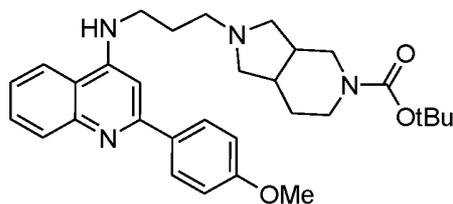


[413] Пример 33: Дигидрохлорид N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропан-1,3-диамина. К раствору трет-бутил-4-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (49 мг, 0,094 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением дигидрохлорида N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропан-1,3-диамина в виде желтого порошка (32 мг, 82%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,66 (с, 1H), 9,59 (шд, $J = 6,2$ Гц, 1H), 8,76-8,66 (м, 1H), 8,59 (шс, 2H), 8,44 (шд, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,92 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 12,3$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (шс, 3H), 3,63-3,44 (м, 2H), 3,30-3,17 (м, 2H), 3,16-2,63 (м, 4H), 2,32-2,07 (м, 2H), 2,05-1,42 (м, 4H). МС m/z ($M+H$) = 417,2. МС m/z ($M+H$) = 417,2.

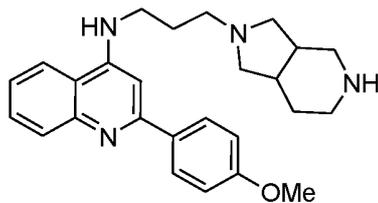


[414] Пример 34: Тригидрохлорид N -(3-(4-аминогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина. К раствору трет-бутил-(2-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)карбамата (40 мг, 0,077 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением тригидрохлорида N -(3-(4-аминогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина в виде бледно-желтого порошка (39 мг, 100%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,66 (с, 1H), 11,46-11,17 (м, 1H), 9,58 (шс, 1H), 8,69 (шд, $J = 8,1$ Гц, 1H), 8,59 (с, 2H), 8,48-8,37 (м, 1H), 8,27 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,92 (т, $J =$

7,7 Гц, 1H), 7,65 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,79 (шс, 3H), 3,63-3,41 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 3H), 3,13-2,60 (м, 3H), 2,21-2,15 (м, 2H), 2,07-1,40 (м, 4H). МС m/z (M+H) = 417,48.

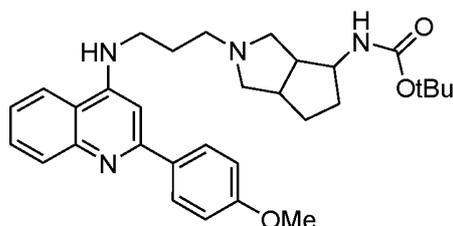


[415] Пример 35: трет-Бутил-2-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат. К раствору трет-бутил-гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-карбоксилата (0,059 г, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (0,036 мл, 0,26 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-2-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата (45 мг, 52%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,60 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 1H), 7,06-6,96 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,67-3,41 (м, 4H), 3,37-3,16 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 2H), 2,82-2,70 (м, 2H), 2,62-2,40 (м, 2H), 2,26 (шс, 1H), 1,97 (квин., J = 5,8 Гц, 2H), 1,90-1,57 (м, 4H), 1,47 (с, 9H). МС m/z (M+H) = 517,2.

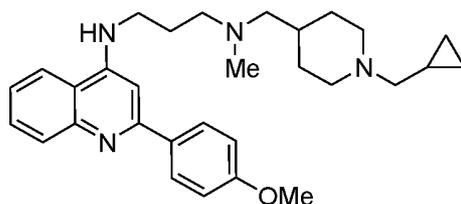


[416] Пример 36: Дигидрохлорид N-(3-(гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин. К раствору трет-бутил-2-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата (45 мг, 0,087 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением

дигидрохлорида N-(3-(гексагидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-2(3H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина в виде бледно-желтого порошка (35 мг, 97%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,67 (с, 1H), 11,48 (с, 1H), 9,63-9,44 (м, 2H), 8,79-8,63 (м, 1H), 8,33-8,18 (м, 1H), 8,13 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 8,01-7,88 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84-3,73 (м, 2H), 3,58 (шс, 2H), 3,51-3,38 (м, 1H), 3,14 (шс, 4H), 3,04-2,91 (м, 2H), 2,83-2,69 (м, 1H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,27-2,09 (м, 2H), 1,90-1,73 (м, 3H). МС m/z (M+H) = 417,48.

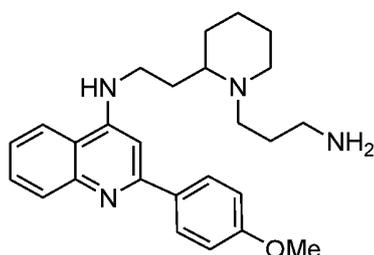


[417] Пример 37: трет-Бутил-4-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат. К раствору трет-бутилового эфира 4-амино(гексагидроциклопента[с]пиррол)-2-карбоновой кислоты (0,111 г, 0,49 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли триэтиламин (0,069 мл, 0,49 ммоль), затем **IA** (0,15 г, 0,32 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 1. трет-Бутил-4-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат получали в виде прозрачного маслянистого вещества (49 мг, 30%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,05 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,71 (шд, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66-7,55 (м, 1H), 7,44-7,31 (м, 1H), 7,01 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,85-6,73 (м, 1H), 6,26 (шс, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,54-3,47 (м, 2H), 2,81-2,80 (м, 2H), 2,72-2,56 (м, 4H), 2,54-2,43 (м, 2H), 2,04-1,89 (м, 3H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,79-1,62 (м, 3H), 1,51 (шс, 2H), 1,44-1,39 (м, 9H). МС m/z (M+H) = 517,3.



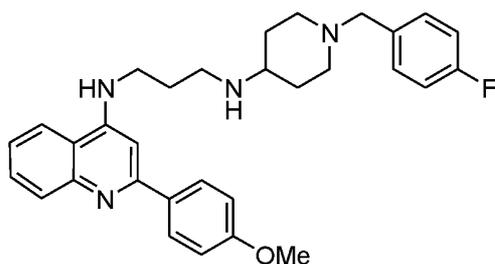
[418] Пример 38: N^1 -((1-(Циклопропилметил)пиперидин-4-ил)метил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамин. К раствору N^1 -((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)метил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина (0,038 г, 0,083 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,018 мг, 0,12 ммоль). Затем добавляли метилиодид (0,005 мкл, 0,083 ммоль) и

перемешивали реакционную смесь при 23 °С в течение ночи. Добавляли воду и три раза экстрагировали полученную реакционную смесь и водный слой дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Реакционную смесь очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N¹-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,06 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 8,03-7,98 (м, 1H), 7,71-7,64 (м, 1H), 7,60 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 1H), 7,08 (шс, 1H), 7,01 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,49 (к, J = 5,5 Гц, 2H), 2,97 (шд, J = 11,2 Гц, 2H), 2,65-2,54 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,28 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,18 (д, J = 6,5 Гц, 2H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,87-1,71 (м, 4H), 1,34-1,18 (м, 3H), 0,89-0,69 (м, 1H), 0,50-0,42 (м, 2H), 0,11-0,02 (м, 2H). МС *m/z* (M⁺) 473,27.



[419] Пример 39: Дигидрохлорид N-(2-(1-(3-аминопропил)пиперидин-2-ил)этил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина. К раствору 2-(3-(2-(2-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона (0,020 г, 0,036 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли гидразингидрат (2 мкл, 0,044 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 23 °С в течение ночи. Добавляли воду и три раза экстрагировали полученную реакционную смесь и водный слой дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Реакционную смесь очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N-(2-(1-(3-аминопропил)пиперидин-2-ил)этил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением дигидрохлорида N-(2-(1-(3-аминопропил)пиперидин-2-ил)этил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина в виде белого порошка (16 мг, 100%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,67 (шд, J = 8,3 Гц, 1H), 10,95 (с, 1H), 9,72-9,53 (м, 1H), 8,78 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 8,33-8,18 (м, 3H), 8,15 (дд, J = 8,9, 2,3 Гц, 2H), 7,92 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,06 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,63-3,46 (м, 2H), 3,45-3,17 (м,

4H), 2,98-2,80 (м, 3H), 2,17-1,98 (м, 4H), 1,85-1,62 (м, 5H), 1,58-1,40 (м, 1H). МС m/z (M+H) = 419,3.

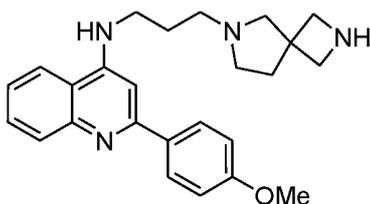


[420] Пример 40: N¹-(1-(4-Фторбензил)пиперидин-4-ил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин. К раствору 1-[(4-фторфенил)метил]пиперидин-4-амина (0,054 г, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (0,036 мкл, 0,26 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N¹-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина в виде белого порошка (37 мг, 44%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,99-8,08 (м, 3H), 7,79 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,55-7,65 (м, 1H), 7,31-7,40 (м, 2H), 7,21-7,30 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,7 Гц, 4H), 6,73 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,43-3,46 (м, 4H), 2,92 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,84 (шд, J=11,6 Гц, 2H), 2,42-2,55 (м, 1H), 1,89-2,07 (м, 6H), 1,74 (с, 1H), 1,37-1,55 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 499,2.

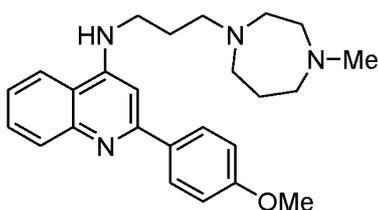


[421] Пример 41: трет-Бутил-6-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат. К раствору трет-бутил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (0,055 г, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (0,036 мкл, 0,26 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью

дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-6-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата в виде желтого маслянистого вещества (59 мг, 69%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 13,38-13,75 (м, 1H), 11,19-11,56 (м, 1H), 9,44-9,53 (м, 1H), 8,66 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,19 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,66-3,83 (м, 6H), 3,46-3,61 (м, 1H), 3,17-3,29 (м, 4H), 2,99-3,14 (м, 1H), 2,15 (шд, $J=6,6$ Гц, 4H), 1,35 (с, 9H). МС m/z (M+H) = 503,3.

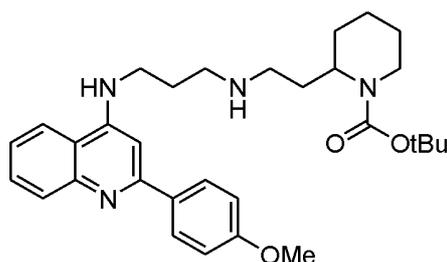


[422] Пример 42: N-(3-(2,6-Diazаспиро[3.4]октан-6-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин. К раствору трет-бутил-6-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (59 мг, 0,011 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением N-(3-(2,6-diazаспиро[3.4]октан-6-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин в виде бледно-желтого порошка (25 мг, 57%). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 13,68 (с, 1H), 11,53 (с, 1H), 9,58 (шт, $J=5,6$ Гц, 1H), 9,38 (шс, 1H), 8,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,92 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,60-7,70 (м, 1H), 7,19 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 4,05-4,17 (м, 1H), 3,91-4,03 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,72-3,84 (м, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,17-3,36 (м, 3H), 3,00-3,15 (м, 1H), 2,22-2,34 (м, 1H), 2,06-2,20 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 403,2.

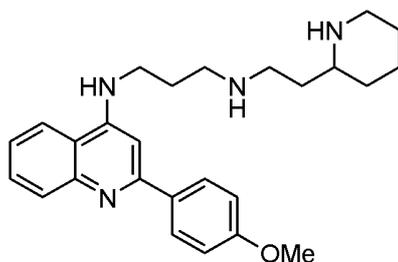


[423] Пример 43: 2-(4-Метоксифенил)-N-(3-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропил)хинолин-4-амин. К раствору 1-метилгомопиперазина (0,033 мкл, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (0,036 мкл, 0,26 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный

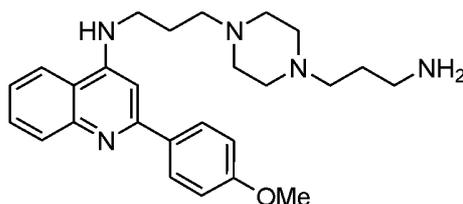
слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением 2-(4-метоксифенил)-N-(3-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пропил)хинолин-4-амина в виде белого порошка (32 мг, 47%). $^1\text{H ЯМР}$ (CDCl_3) δ : 7,99-8,09 (м, 3H), 7,87 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,57-7,65 (м, 1H), 7,36 (дд, $J=8,5, 7,0$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,01 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 3,86 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 3,44 (д, $J=0,9$ Гц, 3H), 2,79-2,90 (м, 4H), 2,67-2,77 (м, 6H), 2,45 (шд, $J=4,9$ Гц, 3H), 1,91 (секстет, $J=6,0$ Гц, 3H). МС m/z ($M+H$) = 405,5.



[424] Пример 44: трет-Бутил-2-(2-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат. К раствору 2-(аминоэтил)-1-N-вос-пиперидина (0,060 мг, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли триэтиламин (0,036 мкл, 0,26 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакцию смесь разбавляли этилацетатом (5 мл), промывали раствором бикарбоната натрия (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-2-(2-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого маслянистого вещества (66 мг, 75%). $^1\text{H ЯМР}$ (CDCl_3) δ : 8,04-8,09 (м, 2H), 8,01 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,25-4,48 (м, 2H), 3,92-4,09 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,69-3,81 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,55-2,69 (м, 4H), 1,90-2,04 (м, 3H), 1,79-1,88 (м, 2H), 1,45 (с, 9H). МС m/z ($M+H$) = 519,3.

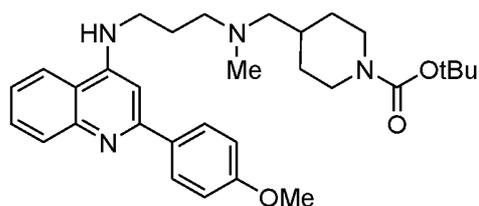


[425] Пример 45: N¹-(2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-(2-(пиперидин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамина. К раствору трет-бутил-2-(2-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата (66 мг, 0,13 ммоль) в диэтиловом эфире (1 мл) добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-(2-(пиперидин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамина в виде белого порошка (59 мг, 100%). ¹H ЯМР (MeOH-d₄) δ: 8,46-8,55 (м, 1H), 8,02 (д, J=8,4 Гц, 3H), 7,89-7,98 (м, 1H), 7,65-7,75 (м, 1H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,82-3,90 (м, 2H), 3,34-3,46 (м, 2H), 3,24 (шд, J=9,9 Гц, 3H), 3,08 (шд, J=8,8 Гц, 3H), 2,95-3,04 (м, 2H), 2,24-2,36 (м, 1H), 1,98-2,11 (м, 4H), 1,88 (с, 5H). МС *m/z* (M+H) = 419,2.



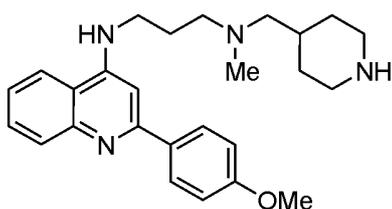
[426] Пример 46: Гидрохлорид N-(3-(4-(3-аминопропил)пиперазин-1-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина. К раствору 4-хлор-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,1 г, 0,37 ммоль) с 1,4-бис(3-аминопропил)пиперазином (0,914 мл, 4,44 ммоль) добавляли две капли тетраоксида олова. Реакцию проводили таким же способом, как стадию 2 синтеза промежуточного соединения А (IA). Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением гидрохлорида N-(3-(4-(3-аминопропил)пиперазин-1-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина в виде бледно-желтого порошка (48 мг, 30%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,66 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,67 (шд, J = 8,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,13 (шд, J = 8,4 Гц, 2H), 7,93 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,75-7,60 (м, 1H), 7,20 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,83-

3,71 (м, 4H), 3,70-3,52 (м, 4H), 3,30-3,05 (м, 4H), 2,89 (шд, J = 7,7 Гц, 3H), 2,32-2,14 (м, 2H), 2,01 (шс, 2H), 1,80-1,69 (м, 1H), 1,21 (с, 2H). МС m/z (M+H) = 434,4.



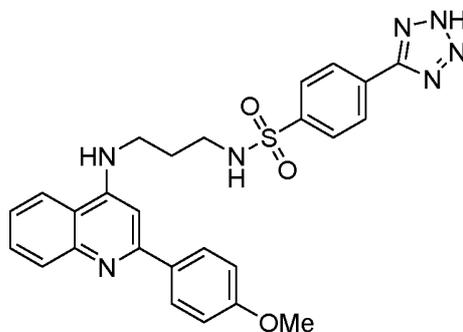
[427] Пример 47: трет-Бутил-4-{{(3-{{2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил}амино}пропил)(метил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилат. К суспензии гидрохлорида 2-(4-метоксифенил)-N-(3-(метиламино)пропил)хинолин-4-амина (200 мг, 0,56 ммоль) в дихлорэтане (2 мл) добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (119 мг, 0,56 ммоль) и уксусную кислоту (32 мкл, 0,56 ммоль). Перемешивали смесь в течение 30 минут при 23 °С, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (154 мг, 0,73 ммоль) одной порцией. После завершения реакции смесь гасили водным раствором бикарбоната натрия (5%) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали под вакуумом.

Неочищенный продукт очищали на силикагелевом картридже (12 г, 60-120 меш), элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-4-{{(3-{{2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил}амино}пропил)(метил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата в виде прозрачной пленки (99 мг, 34%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,32 (шд, J=8,6 Гц, 2H), 7,98 (д, J=8,6 Гц, 3H), 7,54-7,65 (м, 1H), 7,31-7,41 (м, 1H), 7,00 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,72 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,53 (шт, J=6,1 Гц, 2H), 2,77 (шт, J=6,3 Гц, 2H), 2,65 (шт, J=12,8 Гц, 3H), 2,44 (с, 5H), 2,07 (шд, J=6,0 Гц, 2H), 1,76 (шд, J=12,1 Гц, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,02-1,19 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 519,07.

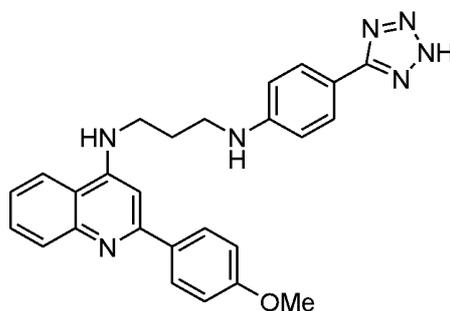


[428] Пример 48: N-(3-(N-Метил-N-((пиперидин-4-ил)метил)амино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин. К раствору трет-бутил-4-{{(3-{{2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил}амино}пропил)(метил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (99 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане добавляли 4 н. раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (0,5 мл) и перемешивали реакционную смесь при 23 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали под

вакуумом, растворяли в воде и сушили в лиофилизаторе с получением гидрохлорида N-(3-(N-метил-N-((пиперидин-4-ил)метил)амино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин в виде белого твердого вещества (90 мг, 75%). ^1H ЯМР (MeOH- d_4) δ : 8,48-8,54 (м, 1H), 8,02 (д, $J=8,9$ Гц, 3H), 7,92-7,99 (м, 1H), 7,67-7,75 (м, 1H), 7,22 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,79-3,87 (м, 2H), 3,36-3,49 (м, 2H), 2,98-3,16 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,29-2,42 (м, 2H), 1,99-2,23 (м, 4H), 1,59 (м, 4H). МС m/z (M+H) = 419.

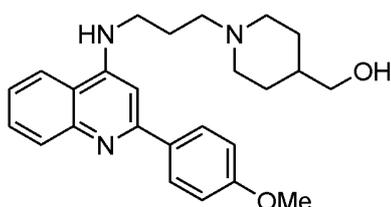


[429] Пример 49: N-(3-((2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-4-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамид. К раствору 4-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамида (0,195 г, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли пиридин (0,035 мкл, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл), промывали водой (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-4-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамида (3 мг, 4%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,16-8,22 (м, 2H), 7,99-8,07 (м, 2H), 7,92-7,98 (м, 4H), 7,57-7,68 (м, 3H), 7,34-7,41 (м, 1H), 6,96-7,04 (м, 1H), 6,92 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 4,85-4,96 (м, 2H), 3,84-3,90 (м, 3H), 3,56-3,66 (м, 2H), 2,49-2,63 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 516,2.

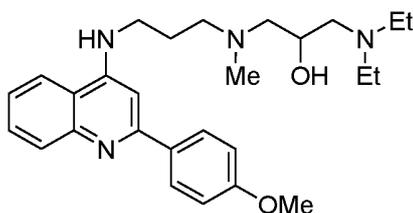


[430] Пример 50: N¹-(4-(2H-Тетразол-5-ил)фенил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин. К раствору 4-(2H-тетразол-5-ил)анилина (0,140 г, 0,86 ммоль) в

диметилформамиде (0,5 мл) добавляли пиридин (0,035 мкл, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 1. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом. N1-(4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)-N3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин получали в виде бледно-желтого порошка (9 мг, 12%). МС m/z (M+H) = 452,4.

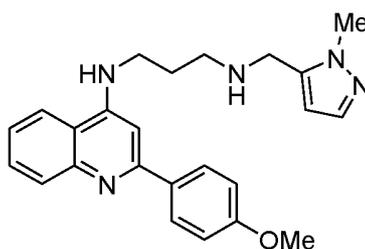


[431] Пример 51: (1-(3-((2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-4-ил)метанол. К раствору 1-амино-3-(диэтиламино)пропан-2-ола (0,127 г, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли пиридин (0,035 мкл, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл), промывали водой (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением (1-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-4-ил)метанола (14 мг, 21%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,03 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,86 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,54-7,64 (м, 2H), 7,26-7,34 (м, 1H), 6,95-7,04 (м, 2H), 6,70 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,56 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,37-3,47 (м, 2H), 3,09 (шд, $J=11,1$ Гц, 2H), 2,53-2,63 (м, 2H), 2,28 (шс, 1H), 1,88-2,01 (м, 4H), 1,79 (шд, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,37-1,61 (м, 3H). МС m/z (M+H) = 406,3.

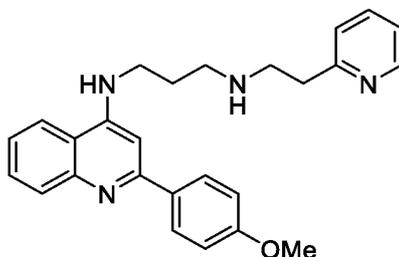


[432] Пример 52: Дигидрохлорид 1-(диэтиламино)-3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропан-2-ола. К раствору 1-амино-3-(диэтиламино)пропан-2-ола (0,127 г, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли пиридин (0,035 мкл, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в

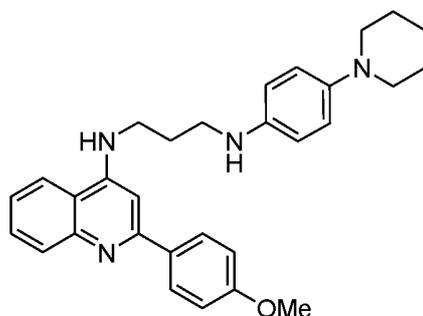
примере 1. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением дигидрохлорида 1-(диэтиламино)-3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропан-2-ола в виде белого порошка (34 мг, 46%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,85-13,57 (м, 1H), 10,03-9,85 (м, 1H), 9,69-9,53 (м, 1H), 9,44-9,23 (м, 1H), 8,78-8,63 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,13 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,99-7,87 (м, 1H), 7,72-7,60 (м, 1H), 7,19 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,47-6,28 (м, 1H), 4,58-4,28 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,84-3,71 (м, 1H), 3,24-3,02 (м, 10H), 3,00-2,88 (м, 1H), 2,27-2,05 (м, 2H), 1,22 (т, $J = 7,2$ Гц, 6H). МС m/z (M+H) = 437,4.



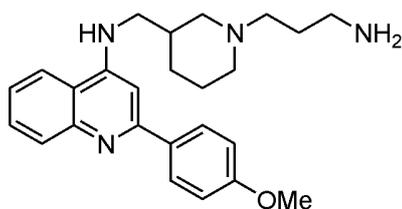
[433] Пример 53: Дигидрохлорид N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)пропан-1,3-диамина. К раствору (1-метил-1H-пиразол-5-ил)метиламина (0,096 мкл, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,059 мг, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Затем проводили реакцию в соответствии со способом из примера 14. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением дигидрохлорида N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)пропан-1,3-диамина в виде бледно-желтого порошка (14 мг, 21%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,69 (с, 1H), 9,95-9,63 (м, 3H), 8,72 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,91 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,54 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,25 (шт, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 3,84-3,73 (м, 2H), 3,19-2,94 (м, 2H), 2,18 (шт, $J = 6,9$ Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 402,2.



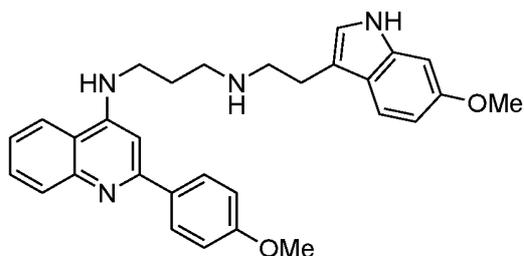
[434] Пример 54: Синтез гидрохлорида N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-(2-(пиридин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамина. К раствору 2-(2-пиридил)этиламина (0,103 мкл, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли пиридин (35 мкл, 0,43 ммоль), затем 3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил 4-метилбензолсульфонат (0,08 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 14. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-(2-(пиридин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамина в виде бледно-желтого порошка (33 мг, 47%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,66 (с, 1H), 9,64 (шс, 2H), 8,79 (д, J = 5,7 Гц, 1H), 8,75-8,67 (м, 1H), 8,48 (тд, J = 7,9, 1,6 Гц, 1H), 8,39-8,22 (м, 3H), 8,14 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,82-7,72 (м, 1H), 7,71-7,59 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,61-3,40 (м, 4H), 3,18 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,14-3,02 (м, 2H), 2,15 (шт, J = 6,9 Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 413,2.



[435] Пример 55: Дигидрохлорид N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)пропан-1,3-диамина. К раствору 4-(N-пиперидино)анилина (0,151 мг, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,059 г, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 14. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением дигидрохлорида N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)пропан-1,3-диамина в виде коричневого порошка (20 мг, 26%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,52 (с, 1H), 9,69-9,28 (м, 1H), 8,65 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,92 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,73-7,60 (м, 1H), 7,52 (шд, J = 8,4 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,85-6,65 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,61-3,49 (м, 2H), 3,45-3,27 (м, 5H), 3,20 (шт, J = 6,6 Гц, 2H), 2,11-1,94 (м, 2H), 1,94-1,74 (м, 3H), 1,72-1,44 (м, 4H). МС m/z (M+H) = 467,4.

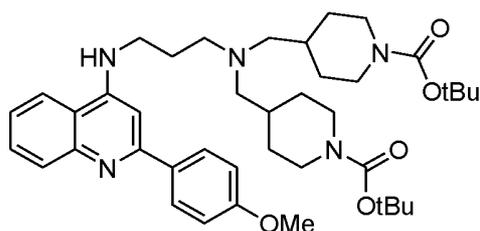


[436] Пример 56: N-((1-(3-Аминопропил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин. К раствору 2-(3-(3-(((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона (0,044 г, 0,082 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли гидразингидрат (5 мкл, 0,099 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 23 °С в течение ночи. Добавляли воду и три раза экстрагировали полученную реакционную смесь и водный слой дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Реакционную смесь очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N-((1-(3-аминопропил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин в виде бледно-желтого порошка (8 мг, 24%). МС m/z (M+H) = 405,26.

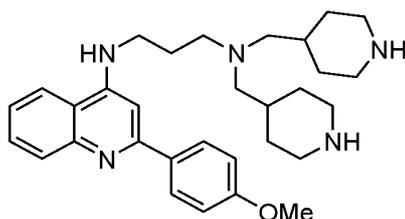


[437] Пример 57: N-(3-(2-(6-Метокси-1Н-индол-3-ил)этиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин. К раствору 2-(6-метокси-1Н-индол-3-ил)этанамин (84 мг, 0,44 ммоль) и триэтиламина (100 мкл, 0,66 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли соединение **IA**, растворенное в тетрагидрофуране (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при 23 °С в течение ночи. Разделяли между этилацетатом и водой, экстрагировали этилацетатом и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на силикагелевом картридже (4 г, 60-120 меш), элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N-(3-(2-(6-метокси-1Н-индол-3-ил)этиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин в виде ярко-желтого пенистого вещества (28 мг, 27%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,04 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,81 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,52-7,65 (м, 2H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,90 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,75-6,83 (м, 2H), 6,69 (с, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,80-3,84 (м, 2H), 3,80-

3,82 (м, 1H), 3,39-3,49 (м, 2H), 3,00-3,07 (м, 3H), 2,90 (т, J=5,5 Гц, 2H), 1,70-2,16 (м, 7H). МС m/z (M+H) = 481,08.

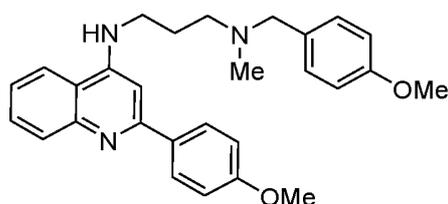


[438] Пример 58: трет-Бутил-4-{{{1-[(трет-бутоксикарбонил]пиперидин-4-ил}метил](3-{{2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил}амино}пропил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилат. К раствору N-(3-аминопропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина (500 мг, 1,63 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (350 мг, 1,63 ммоль). Перемешивали смесь в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (345 мг, 1,63 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 23 °С в течение ночи. Гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (3 раза по 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагелевом картридже (24 г, 60-120 меш), элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-4-{{{1-[(трет-бутоксикарбонил]пиперидин-4-ил}метил](3-{{2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил}амино}пропил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата в виде бледного пенистого вещества (132 мг, 11%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,04 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,59-7,73 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,39-3,49 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 2,50-2,67 (м, 6H), 2,23 (д, J=6,8 Гц, 4H), 1,84-1,97 (м, 3H), 1,62-1,79 (м, 10H), 1,42-1,44 (м, 18H), 0,92-1,12 (м, 4H). МС m/z (M+H) = 702,80.

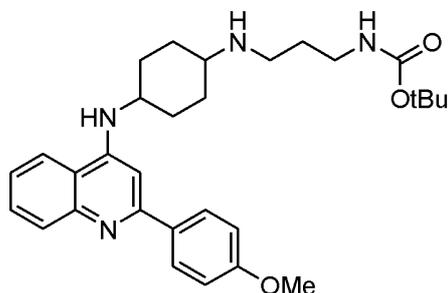


[439] Пример 59: N-(3-(Бис((пиперидин-4-ил)метил)амино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин. К раствору трет-бутил-4-{{{1-[(трет-бутоксикарбонил]пиперидин-4-ил}метил](3-{{2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил}амино}пропил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата в тетрагидрофуране (1 мл)

добавляли 4 н. раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (800 мкл, избыток). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли остаток в воде, промывали этилацетатом и сушили в лиофилизаторе с получением белого твердого вещества. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,97-8,09 (м, 3H), 7,70-7,81 (м, 1H), 7,55-7,66 (м, 1H), 7,28-7,39 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,11 (шс, 1H), 7,01 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,86 (шд, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,47 (к, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,63-2,96 (м, 4H), 2,56 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,84-2,03 (м, 4H), 1,61-1,80 (м, 5H), 1,46 (с, 9H), 1,05-1,27 (м, 2H). МС m/z ($M+H$) = 502,16.



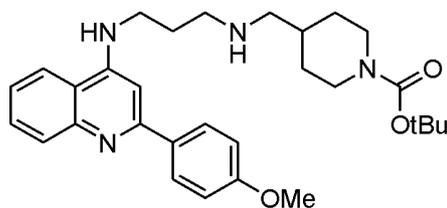
[440] Пример 60: N^1 -(4-Метоксибензил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамин. К раствору [(4-метоксифенил)метил](метил)амин (0,131 г, 0,86 ммоль) в диметилформаиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,059 г, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл), промывали водой (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением N^1 -(4-метоксибензил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамина в виде белого порошка (30 мг, 40%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,06 (д, $J=8,8$ Гц, 3H), 7,55-7,64 (м, 1H), 7,47-7,54 (м, 1H), 7,16-7,29 (м, 4H), 6,96-7,06 (м, 2H), 6,77-6,83 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,51 (с, 2H), 3,40-3,49 (м, 2H), 2,60-2,71 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,98 (шт, $J=5,6$ Гц, 2H). МС m/z ($M+H$) = 442,3.



[441] Пример 61: трет-Бутил-(3-((4-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)циклогексил)амино)пропил)карбамат.

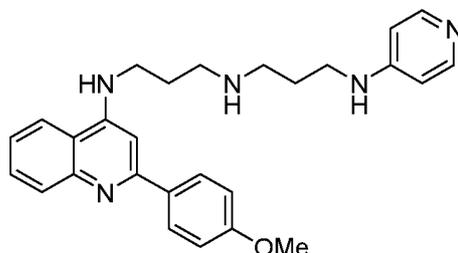
[442] Стадия 1: К раствору 4-хлор-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,5 г, 1,85 ммоль) с 3,3'-диамино-N-метилдипропиламином (1,06 г, 9,27 ммоль) добавляли две капли тетрахлорида олова. Реакцию проводили таким же способом, как на стадии 2 получения промежуточного соединения IA. Неочищенную реакционную смесь очищали на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан/метанол с гидроксидом аммония, с получением N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамина (336 мг, 53%).

[443] Стадия 2: К раствору трет-бутил-(3-бромпропил)карбамата (0,205 г, 0,88 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) добавляли карбонат калия (0,048 г, 0,34 ммоль), затем N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин (0,06 г, 0,17 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 23 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл), промывали водой (5 мл). Водный слой три раза экстрагировали дихлорметаном, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж со смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением трет-бутил-(3-((4-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)циклогексил)амино)пропил)карбамата в виде белого порошка (15 мг, 18%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,78 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 1H), 7,53-7,63 (м, 1H), 7,28-7,39 (м, 1H), 7,02 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,91 (с, 1H), 6,78-6,87 (м, 1H), 6,61 (шд, J=7,1 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,97 (шд, J=6,5 Гц, 2H), 2,66-2,80 (м, 1H), 2,51 (с, 2H), 1,86 (с, 2H), 1,61-1,79 (м, 7H), 1,47-1,57 (м, 2H), 1,35 (с, 9H). MS *m/z* (M+H) = 505,4.

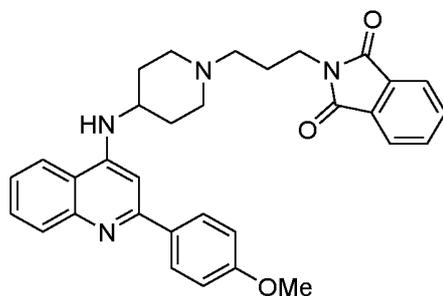


[444] Пример 62: трет-Бутил-4-{{(3-{{[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)амино] метил}пиперидин-1-карбоксилат. К раствору N-(3-аминопропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина (500 мг, 1,63 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилат (350 мг, 1,63 ммоль), перемешивали смесь при 23 °С в течение 20 минут, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (345 мг, 1,63 ммоль) одной порцией. Перемешивали реакционную смесь при 23 °С в течение 14 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали в этилацетат, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на

силикагеле (24 г, 0-10% метанола с 5% гидроксида аммония). Выделяли трет-бутил-4-[[[3-[[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)амино]метил]-пиперидин-1-карбоксилат (65,8 мг, 8%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,97-8,10 (м, 3H), 7,71-7,80 (м, 1H), 7,53-7,66 (м, 1H), 7,28-7,38 (м, 1H), 6,93-7,17 (м, 3H), 6,75 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,86 (шд, $J=2,2$ Гц, 1H), 3,47 (к, $J=5,0$ Гц, 2H), 2,83-2,97 (м, 2H), 2,71 (шт, $J=12,7$ Гц, 2H), 2,56 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,87-2,05 (м, 2H), 1,64-1,80 (м, 4H), 1,46 (с, 9H), 1,05-1,24 (м, 2H). МС m/z ($M+H$) = 505.



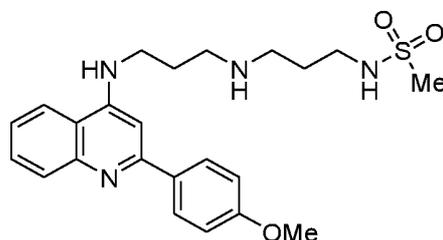
[445] Пример 63: Дигидрохлорид N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(3-(пиридин-4-иламино)пропил)пропан-1,3-диамина. К раствору N -(3-аминопропил)пиридин-4-амина (0,131 мг, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,059 г, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Затем проводили реакцию в соответствии со способом из примера 14. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением дигидрохлорида N^1 -(3-(пиридин-4-ил)аминопропил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -пропан-1,3-диамина в виде белого порошка (25 мг, 34%). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 13,64 (с, 1H), 13,52 (шс, 1H), 9,65 (шт, $J = 5,8$ Гц, 1H), 9,57-9,38 (м, 2H), 9,10-8,91 (м, 1H), 8,72 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,32-8,24 (м, 1H), 8,23-8,18 (м, 1H), 8,14 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 8,05 (т, $J = 6,2$ Гц, 1H), 7,92 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,65 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,92 (шт, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (д, $J = 5,9$ Гц, 2H), 3,40 (к, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,02 (шд, $J = 7,8$ Гц, 4H), 2,15 (шт, $J = 6,8$ Гц, 2H), 1,99 (к, $J = 7,1$ Гц, 2H). МС m/z ($M+H$) = 442,3.



[446] Пример 64: Дигидрохлорид 2-(3-(4-((2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона.

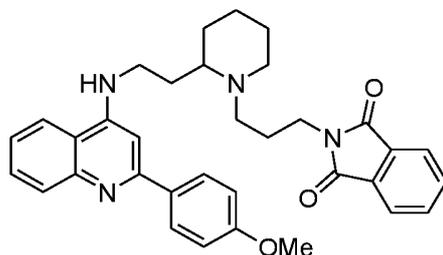
[451] Стадия 1: К раствору 4-хлор-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,2 г, 0,74 ммоль) с 2-(аминоэтил)-1-*N*-Вос-пиперидином (0,797 мл, 3,7 ммоль) добавляли две капли тетрахлорида олова. 2-(4-Метоксифенил)-*N*-(пиперидин-3-илметил)хинолин-4-амин получали в виде бледно-коричневого маслянистого вещества (79 мг, 31%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (д, J = 8,3 Гц, 3H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,62 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 (т, J = 8,3 Гц, 1H), 7,09-6,97 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,11 (шт, J = 5,3 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,26 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,13 (шд, J = 12,3 Гц, 2H), 2,63 (шт, J = 12,0 Гц, 2H), 2,34 (с, 1H), 1,84 (шд, J = 12,6 Гц, 3H), 1,40-1,19 (м, 2H). МС *m/z* (M+H) = 348,3.

[452] Стадия 2: К раствору 2-(4-метоксифенил)-*N*-(пиперидин-3-илметил)хинолин-4-амина (0,06 мг, 0,14 ммоль) в диметилформаиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,079 г, 0,57 ммоль), затем *N*-(3-бромпропил)фталимид (0,038 г, 0,14 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 3, с получением 2-(3-(3-(((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона в виде бледно-желтого порошка (44 мг, 49%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,11-7,95 (м, 3H), 7,87-7,77 (м, 2H), 7,74-7,64 (м, 3H), 7,59 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,42-7,30 (м, 1H), 7,01 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,74 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,43 (с, 1H), 3,17 (шт, J = 5,8 Гц, 2H), 2,90 (шд, J = 11,1 Гц, 2H), 2,40 (шт, J = 7,0 Гц, 3H), 1,99-1,81 (м, 3H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,36-1,07 (м, 2H). МС *m/z* (M+H) = 535,4.



[453] Пример бб: Гидрохлорид *N*-(3-(((3-(((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропил)метансульфонамида. К раствору *N*-(3-аминопропил)метансульфонамида (0,131 мг, 0,86 ммоль) в диметилформаиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,059 г, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 14. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением гидрохлорида *N*-(3-(((3-(((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропил)метансульфонамида в виде белого порошка (49 мг, 66%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,64 (с, 1H), 9,77-9,57 (м, 1H), 9,29 (шс, 2H), 8,70 (д, J = 8,5 Гц,

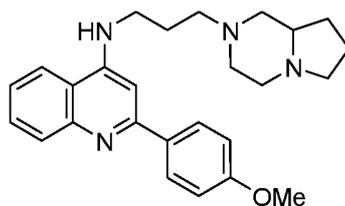
1H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,99-7,79 (м, 1H), 7,74-7,58 (м, 1H), 7,18 (д, J = 8,8 Гц, 3H), 7,06 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,80 (шд, J = 6,4 Гц, 2H), 3,02 (шд, J = 6,5 Гц, 4H), 2,97-2,90 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,12 (шт, J = 6,9 Гц, 2H), 1,86 (квин., J = 7,2 Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 443,4.



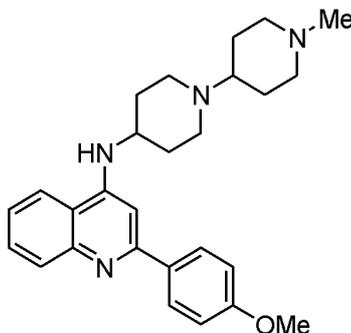
[454] Пример 67: 2-(3-(2-(2-((2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион.

[455] Стадия 1: К раствору 4-хлор-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,2 г, 0,74 ммоль) с 2-(аминоэтил)-1-*N*-Вос-пиперидином (0,84 г, 3,7 ммоль) добавляли две капли тетрахлорида олова. 2-(4-Метоксифенил)-*N*-(2-(пиперидин-2-ил)этил)хинолин-4-амин получали в виде бледно-коричневого маслянистого вещества (158 мг, 60%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,03 (д, J = 8,4 Гц, 3H), 7,80 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,49-3,35 (м, 2H), 3,16 (шд, J = 12,8 Гц, 1H), 3,04 (шс, 2H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,71-2,56 (м, 1H), 1,89-1,71 (м, 3H), 1,71-1,54 (м, 2H), 1,51-1,35 (м, 2H), 1,34-1,15 (м, 1H). МС m/z (M+H) = 362,3.

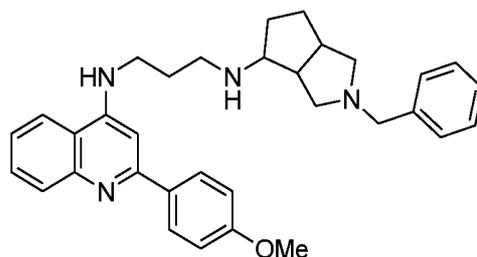
[456] Стадия 2: К раствору 2-(4-метоксифенил)-*N*-(2-(пиперидин-2-ил)этил)хинолин-4-амин (0,06 мг, 0,16 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,046 г, 0,33 ммоль), затем *N*-(3-бромпропил)фталимид (0,044 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили в соответствии со способом из примера 14 и получали 2-(3-(2-(2-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион в виде бледно-желтого порошка (33 мг, 38%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 8,10-7,98 (м, 3H), 7,75-7,64 (м, 3H), 7,63-7,53 (м, 3H), 7,41-7,30 (м, 1H), 7,01 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,70 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,52-3,32 (м, 2H), 3,14-3,02 (м, 1H), 3,01-2,84 (м, 1H), 2,67-2,51 (м, 2H), 2,38-2,02 (м, 3H), 2,01-1,83 (м, 3H), 1,76-1,56 (м, 3H), 1,54-1,27 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 549,4.



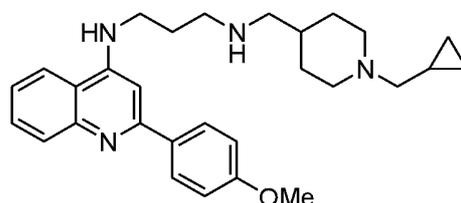
[457] Пример 68: Дигидрохлорид N-(3-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина. К раствору октагидропирроло[1,2-а]пиазина (0,113 мл, 0,86 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (0,141 г, 0,43 ммоль), затем **IA** (0,08 г, 0,17 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 14. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением N-(3-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина в виде бледно-оранжевого порошка (38 мг, 54%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,63 (с, 1H), 12,50-11,73 (м, 1H), 9,85-9,35 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,24 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,93 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,67 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,08 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,71-3,50 (м, 4H), 3,21-3,16 (м, 4H), 3,16-2,94 (м, 1H), 2,22 (шс, 2H), 2,14-1,86 (м, 4H), 1,82-1,64 (м, 1H). МС m/z (M+H) = 417,3.



[458] Пример 69: 2-(4-Метоксифенил)-N-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)хинолин-4-амин. К раствору 4-хлор-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,1 г, 0,37 ммоль) с 1-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперидин-4-амином (0,366 г, 1,85 ммоль) добавляли две капли тетраоксида олова. Реакцию проводили таким же способом, как стадию 2 синтеза промежуточного соединения А (**IA**). 2-(4-Метоксифенил)-N-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)хинолин-4-амин получали в виде бледно-желтого порошка (58 мг, 37%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,26 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,80 (дд, J = 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J = 8,3, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 1H), 7,04 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,70 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,70 (шд, J = 8,7 Гц, 1H), 2,91 (шд, J = 11,1 Гц, 2H), 2,79 (шд, J = 10,9 Гц, 2H), 2,36 (шт, J = 11,3 Гц, 2H), 2,28-2,17 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,00 (шд, J = 12,2 Гц, 2H), 1,84 (шт, J = 11,3 Гц, 2H), 1,77-1,58 (м, 4H), 1,58-1,38 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 431,5.

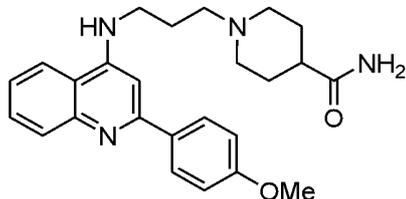


[459] Пример 70: Тригидрохлорид N¹-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина. В колбу с соединением **IA** (0,06 г, 0,16 ммоль), растворенным в дихлорметане (0,5 мл), добавляли 2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-амин (0,175 мг, 0,81 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 1. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением тригидрохлорида N¹-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина в виде бледно-желтого порошка (12 мг, 15%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,60 (шс, 1H), 11,95-11,04 (м, 1H), 9,80-9,31 (м, 3H), 8,69 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 8,24 (шд, J = 8,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,92 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,74-7,60 (м, 2H), 7,56 (дд, J = 6,3, 2,8 Гц, 1H), 7,47-7,33 (м, 3H), 7,18 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 3,1 Гц, 1H), 4,44-4,14 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,83-3,68 (м, 3H), 3,23-2,69 (м, 7H), 2,33-2,02 (м, 4H), 1,90 и 1,50 (м, 1H), 1,64-1,40 (м, 1H), 1,21 (с, 1H). МС m/z (M+H) = 507,4.

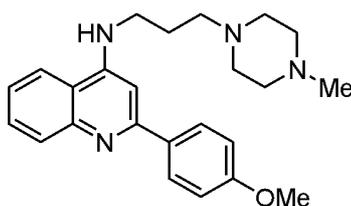


[460] Пример 71: Тригидрохлорид N¹-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина. В колбу с соединением **IB** (0,06 г, 0,16 ммоль), растворенным в дихлорметане (0,5 мл), добавляли 1-[1-(циклопропилметил)-4-пиперидинил]метанамин (0,136 мг, 0,81 ммоль). Реакцию проводили таким же способом, как в примере 1. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением тригидрохлорида N¹-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина в виде белого порошка (36 мг, 49%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,59 (с,

1H), 10,63-10,35 (м, 1H), 9,64 (с, 1H), 9,32 (шс, 2H), 8,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 8,7 Гц, 2H), 7,93 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,64 (т, J = 9Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 3,03 (шс, 2H), 2,93-2,75 (м, 5H), 2,28-2,11 (м, 2H), 2,02 (шд, J = 13,7 Гц, 2H), 1,59 (шд, J = 13,6 Гц, 2H), 1,59 (м, 2H), 1,16-1,10 (м, 1H), 0,71-0,53 (м, 2H), 0,36 (к, J = 5,0 Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 459,5.

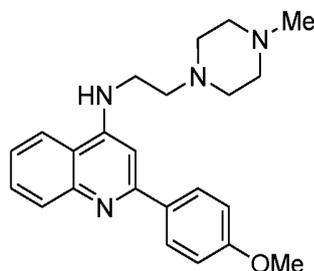


[461] Пример 72: Дигидрохлорид 1-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-4-карбоксамид. К раствору 4-хлор-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,1 г, 0,37 ммоль) с 1-(3-аминопропил)пиперидин-4-карбоксамидом (0,330 мл, 1,85 ммоль) добавляли две капли тетрахлорида олова. Реакцию проводили таким же способом, как стадию 2 синтеза промежуточного соединения А (IA). Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением дигидрохлорида 1-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-4-карбоксамид в виде бледно-желтого порошка (10 мг, 7%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,58 (с, 1H), 10,68-10,26 (м, 1H), 8,63 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,16-8,07 (м, 2H), 7,95 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,69 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,22 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,78 (шд, J = 6,8 Гц, 2H), 3,56-3,42 (м, 2H), 3,24-3,07 (м, 3H), 3,02-2,73 (м, 2H), 2,42-2,25 (м, 1H), 2,25-2,08 (м, 2H), 2,04-1,96 (м, 1H), 1,89 (м, 3H). МС m/z (M+H) = 419,4.



[462] Пример 73: 2-(4-Метоксифенил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)хинолин-4-амин. К раствору 4-хлор-6-метокси-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,1 г, 0,37 ммоль) с 1-(3-аминопропил)-4-метилпиперазином (0,757 мл, 4,45 ммоль) добавляли две капли тетрахлорида олова. Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь напрямую очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью

дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением 2-(4-метоксифенил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)хинолин-4-амина в виде белого порошка (75 мг, 52%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,99-8,10 (м, 3H), 7,93 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,57-7,67 (м, 1H), 7,34-7,41 (м, 1H), 7,33 (шд, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,97-7,04 (м, 2H), 6,75 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,46 (к, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,49-2,72 (м, 9H), 2,39 (с, 3H), 2,22-2,31 (м, 1H), 1,90-2,04 (м, 2H). МС m/z ($\text{M}+\text{H}$) = 391,2.

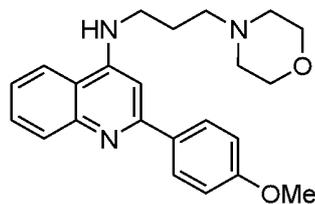


[463] Пример 74: 2-(4-Метоксифенил)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)хинолин-4-амин. К раствору 4-хлор-6-метокси-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,1 г, 0,37 ммоль) с 1 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этанамином (0,666 мл, 4,45 ммоль) добавляли две капли тетрахлорида олова. Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь напрямую очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением 2-(4-метоксифенил)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)хинолин-4-амина в виде белого порошка (29 мг, 21%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,00-8,14 (м, 3H), 7,73 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,63 (ддд, $J=8,4, 6,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,37-7,47 (м, 1H), 7,01 (к, $J=4,9$ Гц, 2H), 6,80 (с, 1H), 5,92 (шс, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,34-3,49 (м, 2H), 2,82 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,39-2,69 (м, 8H), 2,32 (с, 3H). МС m/z ($\text{M}+\text{H}$) = 377,3.

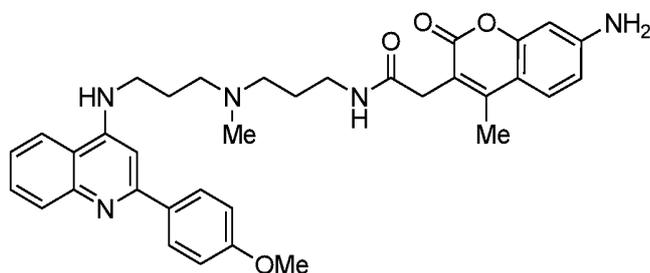


[464] Пример 75: 1-(3-((2-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-4-ол. В колбу с N-(3-бромпропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амином (0,1 г, 0,27 ммоль), растворенным в дихлорметане (0,5 мл) добавляли 4-гидроксипиперидин (136 мг, 1,35 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 23 °С в течение 12 часов. Затем реакционную смесь напрямую очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением 1-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-4-ола в виде бледно-желтого порошка (74 мг, 63%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 7,99-8,11 (м, 3H), 7,85 (дд, $J=8,3, 1,4$ Гц, 1H), 7,61 (ддд, $J=8,4,$

6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=8,3, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 6,97-7,05 (м, 2H), 6,74 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,76-3,84 (м, 1H), 3,41-3,54 (м, 2H), 2,82-2,97 (м, 2H), 2,54-2,67 (м, 2H), 2,22 (шт, J=10,6 Гц, 2H), 1,92-2,07 (м, 4H), 1,86 (шс, 1H), 1,64-1,80 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 392,4.

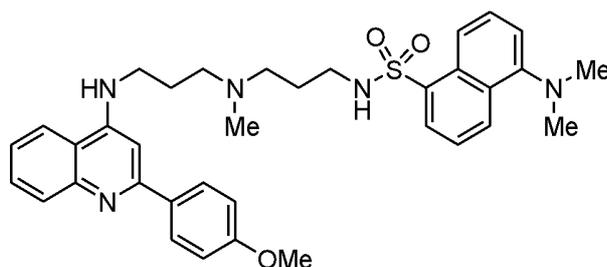


[465] Пример 76: 2-(4-Метоксифенил)-N-(3-морфолинопропил)хинолин-4-амин. К раствору 4-хлор-6-метокси-2-(4-метоксифенил)хинолина (0,1 г, 0,37 ммоль) с 3-морфолинопропиламином (0,650 мл, 4,45 ммоль) добавляли две капли тетрахлорида олова. Реакционную смесь перемешивали при 130 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь напрямую очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением 2-(4-метоксифенил)-N-(3-морфолинопропил)хинолин-4-амина в виде желтого порошка (112 мг, 82%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,98-8,09 (м, 3H), 7,84 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=8,4, 6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=8,3, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,92-6,97 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,79-3,83 (м, 3H), 3,66-3,72 (м, 1H), 3,42 (к, J=5,4 Гц, 2H), 2,48-2,64 (м, 4H), 2,37-2,45 (м, 2H), 1,92 (квин., J=5,8 Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 378,3.



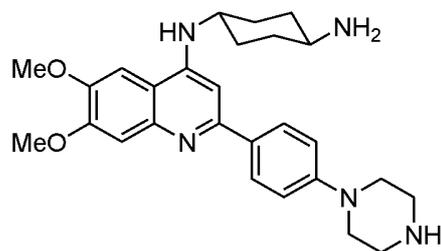
[466] Пример 77: Тригидрохлорид 2-(7-Амино-4-метил-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-N-(3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)пропил)ацетамида. В колбу добавляли N¹-(3-аминопропил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин (75 мг, 0,2 ммоль), 7-амино-4-метилкумаринилуксусную кислоту (42 мг, 0,18 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (34,5 мг, 0,18 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (24,5 мг, 0,18 ммоль), вместе с диметилформамидом (2 мл) и диизопропилэтиламином (78 мкл, 0,43 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 23 °С. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой (2X), 1 н. раствором гидроксида натрия,

насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и фильтровали. Полученный неочищенный продукт очищали, пропуская через силикагелевый картридж, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, с получением 2-(7-амино-4-метил-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-N-(3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)метиламино)пропил)ацетамида. Полученное маслянистое вещество растворяли в диэтиловом эфире и добавляли избыток раствора хлороводорода в диэтиловом эфире. Выпаривали растворитель и сушили полученный порошок под вакуумом с получением тригидрохлорида 2-(7-амино-4-метил-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-N-(3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)метиламино)пропил)ацетамида в виде бледно-коричневого порошка (60 мг, 57%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,66 (с, 1H), 10,93-10,55 (м, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,69 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,97-7,86 (м, 1H), 7,65 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,05 (с, 1H), 6,77 (с, 3H), 6,62 (дд, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 6,46 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,82-3,70 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,13 (с, 2H), 3,12-3,03 (м, 2H), 2,7 (д, J = 4,6 Гц, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,20-2,11 (м, 2H), 1,92-1,76 (м, 2H), 1,33-1,18 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 594,1.

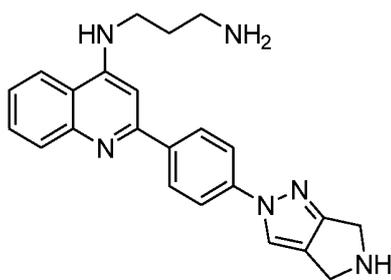


[467] Пример 78: Синтез 5-(диметиламино)-N-{3-[(3-[[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино]пропил)(метил)амино]пропил}нафталин-1-сульфонамида. К раствору N-{3-[(3-аминопропил)амино]пропил}-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина (30 мг, 0,08 ммоль) в дихлорметане добавляли триэтиламин (33 мкл, 0,24 ммоль). Через 5 минут перемешивания добавляли 5-(диметиламино)нафталин-1-сульфонилхлорид (24 мг, 0,087 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали на силикагелевом картридже, элюируя дихлорметаном и метанолом с 5% гидроксида аммония, с получением 5-(диметиламино)-N-{3-[(3-[[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино]пропил)(метил)амино]пропил}нафталин-1-сульфонамида (19 мг, выход 39%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,48 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,8 Гц, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=8,4, 6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J=14,5, 8,6, 7,4 Гц, 2H), 7,30-7,38 (м, 1H), 7,11 (д, J=7,5

Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,43-3,54 (м, 2H), 3,00 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,84 (с, 6H), 2,50 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,41 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,94 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,50-1,71 (м, 4H). МС m/z (M+H) = 612,1.



[468] Пример 81: (1R,4R)-N¹-(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин: К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-(4-хлор-6,7-диметоксихинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (1Е, 200 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (4,1 мл) добавляли *трет-бутил-((1R,4R)-4-аминоциклогексил)карбамат* (176 мг, 0,82 ммоль), ацетат палладия (II) (9 мг, 0,04 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (50 мг, 0,08 ммоль), *трет*-бутоксид натрия (118 мг, 1,23 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 10 минут, затем нагревали до 70 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метиленхлоридом и водой, фильтровали через целит. Экстрагировали метиленхлоридом (3 × 3 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в метиленхлориде (5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,47 мл, 6,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Удаляли избыток растворителя при пониженном давлении и очищали с помощью ВЭЖХ (0 - 50% ацетонитрила в воде) с получением (1R,4R)-N¹-(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамина в виде желтого твердого вещества (100 мг, 43%). ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 9,05 – 8,63 (м, 2H), 8,31 (д, J = 3,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 8,9 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 4,71 (д, J = 5,3 Гц, 6H), 4,15 (д, J = 6,1 Гц, 4H), 3,94 (т, J = 5,0 Гц, 4H), 3,67 (дд, J = 6,2, 3,9 Гц, 4H), 3,32 (п, J = 1,8 Гц, 2H), 2,96 – 2,79 (м, 1H), 2,67 (д, J = 12,6 Гц, 1H), 2,25 (т, J = 11,9 Гц, 1H), 2,11 (дд, J = 23,4, 10,8 Гц, 1H). МС m/z (M+H) = 462,62.



[469] Пример 84: Синтез N¹-(2-(4-(5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-2(4Н)-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина.

[470] Стадия 1: К перемешиваемому раствору 4-фтор-бромбензола (175 мг, 1 ммоль) и *трет*-бутил-2Н,4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-с]пиазол-5-карбоксилата (209 мг, 1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,75 мл) добавляли гидрид натрия (~60% дисперсия в минеральном масле) (40 мг, 1 ммоль) при 0° С. После перемешивания в течение 30 минут убрали ледяную баню и нагревали реакционную смесь до 130 °С в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили посредством добавления воды и три раза экстрагировали органический слой дихлорметаном (~10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-25% EtOAc/гексаны, с получением 170 мг (46%) указанного в заголовке соединения. МС *m/z* (M+H) = 366,05.

[471] Стадия 2: *трет*-бутил-2-(4-бромфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-5(2Н)-карбоксилат (170 мг, 0,47 ммоль), бис(пинаколато)дибор (178 мг, 0,7 ммоль), ацетат калия (137 мг, 1,4 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (20 мг, 0,02 ммоль) растворяли в диоксане (2,30 мл). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до 100 °С и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-25% EtOAc/гексаны, с получением 171 мг (88%) пинаколового эфира(4-(5-(*трет*-бутоксикарбонил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-2(4Н)-ил)фенил)бороновой кислоты. МС *m/z* (M+H) = 412,23.

[472] Стадия 3: *трет*-бутил-2-(4-(4-хлорхинолин-2-ил)фенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-5(2Н)-карбоксилат. 2,4-Дихлорхинолин (78 мг, 0,4 ммоль), пинаколовый эфир (4-(5-(*трет*-бутоксикарбонил)-5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиазол-2(4Н)-ил)фенил)бороновой кислоты (170 мг, 0,41 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (14 мг, 0,012 ммоль), 2 М водный раствор карбоната натрия (0,4 мл, 0,8 ммоль) растворяли в толуоле (0,8 мл) и этаноле

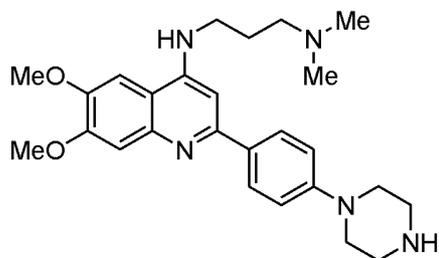
(0,8 мл). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до 90 °С и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили посредством добавления воды и три раза экстрагировали органический слой дихлорметаном (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-100% EtOAc/гексаны, с получением 80 мг (45%) трет-бутил-2-(4-(4-хлорхинолин-2-ил)фенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(2Н)-карбоксилата. МС m/z (M+H) = 447,25.

Стадия 4: трет-бутил-2-(4-(4-хлорхинолин-2-ил)фенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(2Н)-карбоксилат (70 мг, 0,16 ммоль), трет-бутил-(3-аминопропил)карбамат (82 мг, 0,47 ммоль), ацетат палладия (2 мг, 0,008 ммоль), BINAP (11 мг, 0,02 ммоль) и трехосновный фосфат калия (16 мг, 0,31 ммоль) растворяли в диоксане (1,0 мл) и воде (0,1 мл).

Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и три раза экстрагировали органический слой дихлорметаном (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-100% EtOAc/гексаны, с получением 80 мг (86%) трет-бутил-2-(4-(4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(2Н)-карбоксилата. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,15 - 8,21 (м, 2 H) 8,02 - 8,09 (м, 1 H) 7,86 - 7,95 (м, 1 H) 7,73 - 7,80 (м, 2 H) 7,61 - 7,73 (м, 2 H) 7,39 - 7,54 (м, 1 H) 6,83 - 6,89 (с, 1 H), 4,43 - 4,88 (м, 4H), 3,46 - 3,58 (м, 2H), 3,27 - 3,39 (м, 2H), 1,84 - 1,98 (м, 2H), 1,53 (с, 9H), 1,49 (с, 9H). МС m/z (M+H) = 585,44.

[473] Стадия 5: N1-(2-(4-(5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-2(4Н)-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин. трет-Бутил-2-(4-(4-((3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-5(2Н)-карбоксилат (50 мг, 0,09 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и обрабатывали 4 н. раствором хлороводорода в диоксане (0,43 мл, 1,7 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и затем концентрировали в вакууме. Затем смесь обрабатывали гидроксидом аммония (~4 мл) и дважды экстрагировали органическую фазу 10% смесью изопропанол/дихлорметан (10 мл), и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением свободного основания. Добавляли 2 н. раствор HCl в диэтиловом эфире и концентрировали в вакууме с получением

42 мг N-(3-аминопропил)-2-(4-(5,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-2(4Н)-ил)фенил)хинолин-4-амина в форме HCl соли. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 13,76 – 13,94 (м, 1H), 10,85 – 11,06 (м, 1H), 10,55 – 10,77 (м, 1H), 9,70 (шс, 1H), 8,69 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,16 – 8,35 (м, 2H), 7,99 (д, $J = 8,79$ Гц, 1H), 7,92 (т, $J=7,62$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,79$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (т, $J=7,62$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,80 (шс, 1H), 4,38 (шд, $J=4,10$ Гц, 2H), 4,31 (с, 1H), 3,73 – 3,86 (м, 2H), 2,90 – 2,98 (м, 2H), 1,96 – 2,15 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 385,23.



[474] Пример 87: Синтез N-(3-(диметиламино)пропил)-6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-амина.

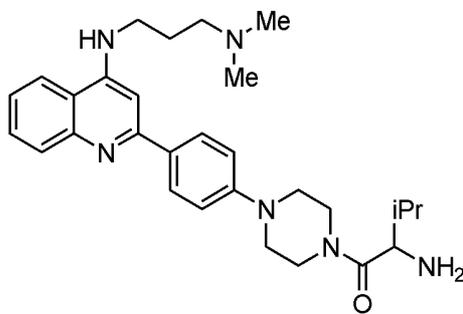
[475] Стадия 1: **Общее промежуточное соединение IC**: К раствору 2,4-дихлор-6,7-диметоксихинолина (680 мг, 2,63 ммоль) в 1,4-диоксане и воде (1:1, 20 мл) добавляли трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (1028 мг, 2,63 ммоль) и карбонат цезия (1,29 г, 3,95 ммоль), дегазировали в течение 10 минут потоком азота, добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (91 мг, 0,08 ммоль). Полученную смесь нагревали до 90 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом и водой, очищали на силикагелевом картридже, элюируя этилацетатом в гексанах, с получением трет-бутил-4-(4-(4-хлор-6,7-диметоксихинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (535 мг, выход 42%). МС m/z (M+H) = 612,1.

[476] Стадия 2: К дегазированному раствору N1,N1-диметилпропан-1,3-диамина (127 мг, 1,24 ммоль) и трет-бутил-4-(4-(4-хлор-6,7-диметоксихинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,41 ммоль) в диоксане и воде (10:1, 11 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (39 мг, 0,06 ммоль), ацетат палладия (II) (4,6 мг, 0,02 ммоль) и BINAP (39 мг, 0,06 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 часов. Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 раза по 10 мл), удаляли растворитель в вакууме. Очищали на силикагеле, используя метиленхлорид и метанол с 5% гидроксида аммония. Выделяли трет-бутил-4-(4-(4-(3-(диметиламино)пропиламино)-6,7-

диметоксихинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат в виде пенистого вещества (200 мг, 89%).

[477] Стадия 3: трет-бутил-4-(4-(4-(3-(диметиламино)пропиламино)-6,7-диметоксихинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,36 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), добавляли к нему раствор хлороводорода в диоксане с получением гетерогенной смеси.

Перемешивали в течение 1 часа, концентрировали при пониженном давлении и сушили под высоким вакуумом в течение ночи с получением трет-бутил-4-(4-(4-(3-(диметиламино)пропиламино)-6,7-диметоксихинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (148 мг, 89%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,56 - 10,86 (м, 1 H) 9,44 - 9,62 (м, 2 H) 9,19 - 9,39 (м, 1 H) 7,98 - 8,12 (м, 3 H) 7,76 - 7,88 (м, 1 H) 7,05 - 7,26 (м, 2 H) 6,83 - 6,95 (м, 1 H) 3,92 (д, $J=15,24$ Гц, 6 H) 3,64 - 3,77 (м, 2 H) 3,53 - 3,62 (м, 4H) 3,12 - 3,25 (м, 6H) 2,69 - 2,79 (м, 6) 2,42 - 2,53 (м, 4 H) 2,02 -2,23 (м, 2H). МС m/z (M $^+$) 450,65.

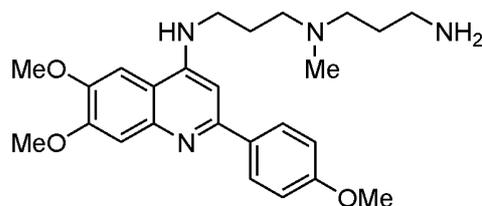


[478] Пример 91: Синтез 2-амино-1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-метилбутан-1-она

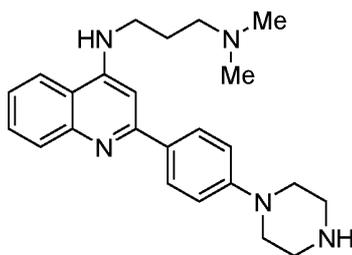
[479] Стадия 1: N^1, N^1 -диметил- N^3 -(2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин.HCl (230 мг, 0,4 ммоль), N-Вос-валин (109 мг, 0,5 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)- N^1 -этилкарбодиимида (116 мг, 0,6 ммоль), 1-гидрокси-7-азабензотриазол (110 мг, 0,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,42 мл, 2,4 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем гасили, добавляя воду (5 мл). Органическую фазу три раза экстрагировали дихлорметаном (~10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-100% EtOAc/гексаны, с получением 134 мг (57%) трет-бутил-(1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ м.д. 8,07 (д, $J=8,79$ Гц, 2H), 7,57 - 7,70 (м, 2H), 7,32 - 7,41 (м, 1H), 7,02 (д, $J=8,79$ Гц, 2H), 6,73 (с, 1H), 5,34 (д, $J=8,79$ Гц,

1H), 4,47- 4,55 (м, 1H), 3,66 – 3,90 (м, 4H), 3,43 - 3,59 (м, 2H), 3,19 – 3,38 (м, 4H), 2,52 – 2,66 (м, 2H), 2,39 (с, 6H), 1,90 – 2,03 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 0,99 (д, $J=6,45$ Гц, 3H), 0,92 (д, $J=7,03$ Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 589,74.

[480] Стадия 2: трет-Бутил-(1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (132 мг, 0,22 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и обрабатывали 4 н. раствором хлороводорода в диоксане (0,56 мл, 2,2 ммоль). Перемешивали реакцию смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и затем концентрировали в вакууме с получением 140 мг 2-амино-1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-метилбутан-1-она. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 13,44 – 13,65 (шм, 1H), 10,70 – 11,08 (шс, 1H), 9,37 – 9,55 (шс, 1H), 8,58 – 8,75 (м, 1H), 8,27 – 8,38 (м, 2H), 8,06 – 8,17 (м, 2H), 7,79 – 7,95 (м, 1H), 7,54 – 7,70 (м, 1H), 7,06 – 7,20 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 4,17 – 4,38 (м, 1H), 3,69 – 3,88 (м, 4H), 3,38 – 3,50 (м, 4H), 3,08 – 3,23 (м, 2H), 2,63 – 2,81 (м, 6H), 2,09 – 2,21 (м, 2H), 1,14 – 1,33 (м, 1H), 0,95 – 1,01 (м, 2H), 0,87 – 0,95 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 489,62.



[481] Пример 94: Синтез N-(3-(диметиламино)пропил)-6-фтор-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-амин: К раствору промежуточного соединения **IC** (100 мг, 0,3 ммоль) добавляли 3,3'-диамино-N-метилдипропиламин (528 мг, 3,63 ммоль) и тетрагидрид олова (2 капли). Нагревали реакцию смесь до 135 °С в течение ночи. Очищали на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан/метанол с 5% гидроксида аммония, выделяли белое пенное вещество, растворяли в дихлорметане и обрабатывали двумя эквивалентами хлороводорода в диоксане. Выделяли дигидрохлорид N-{3-[(3-аминопропил)(метил)амино]пропил}-6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин (14 мг, выход 11%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,73 - 10,92 (м, 1 H) 9,59 - 9,87 (м, 2 H) 9,40 - 9,56 (м, 1 H) 8,59 - 8,77 (м, 1 H) 8,36 - 8,53 (м, 1 H) 8,07 (шд, $J=8,21$ Гц, 2 H) 7,70 - 7,87 (м, 1 H) 7,07 (шд, $J=8,79$ Гц, 2 H) 6,82 - 6,97 (м, 1 H) 3,72 (шд, $J=4,69$ Гц, 2 H) 3,57 (шс, 6 H) 3,45 (шс, 6 H) 2,72 (шд, $J=3,52$ Гц, 6 H) 2,01 - 2,32 (м, 2 H). МС m/z (M+) 439,32.



[482] Пример 99: Синтез N¹,N¹-диметил-N3-(2-(4-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина

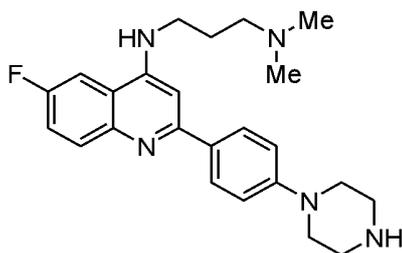
[483] Стадия 1: 2,4-дихлорхинолин (500 мг, 2.5 ммоль), пинаколовый эфир (4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)фенил)бороновой кислоты (1,03 г, 2,65 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (87 мг, 0,07 ммоль), 2 М водный раствор карбоната натрия (2,5 мл, 5 ммоль) растворяли в толуоле (5 мл) и этаноле (5 мл). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до 90 °С и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили посредством добавления воды и три раза экстрагировали органический слой дихлорметаном (~10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-100% EtOAc/гексаны, с получением 1,92 г (91%) трет-бутил-4-(4-(4-хлорхинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата, промежуточного соединения ID.

[484] Стадия 2: Промежуточное соединение ID (500 мг, 1,2 ммоль), N¹,N¹-диметилпропан-1,3-диамин (0,446 мл, 3,5 ммоль), ацетат палладия (13 мг, 0,06 ммоль), BINAP (81 мг, 0,13 ммоль) и трехосновный фосфат калия (501 мг, 2,4 ммоль) растворяли в диоксане (4,4 мл) и воде (0,5 мл). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры разделяли реакционную смесь с водой и три раза экстрагировали органический слой дихлорметаном (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-100% EtOAc/гексаны, с получением 560 мг (95%) трет-бутил-4-(4-(4-(3-(диметиламино)пропиламино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата.

Стадия 3: трет-бутил-4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (560 мг, 1,14 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл) и обрабатывали 4 н. раствором хлороводорода в диоксане (2,8 мл, 11,2 ммоль).

Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при комнатной температуре и затем

концентрировали в вакууме. Затем смесь обрабатывали гидроксидом аммония (~4 мл) и дважды экстрагировали органическую фазу 10% смесью изопропанол/дихлорметан (10 мл), и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением свободного основания. Добавляли 2 н. раствор HCl в диэтиловом эфире и концентрировали в вакууме с получением 484 мг указанного в заголовке соединения в форме бис-HCl соли. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 9,24 – 11,63 (шс, 1H), 8,63 (шс, 1H), 8,54 (д, $J=8,79$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,09 – 8,15 (м, 1H), 7,76 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,79$ Гц, 2H), 6,99 (с, 1H) 3,62 – 3,70 (м, 2H), 3,52 – 3,60 (м, 4H), 3,10 – 3,26 (м, 7H), 2,71 (с, 6H), 2,14 (квин., $J=7,03$ Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 390,78.



[485] Пример 103: Синтез N-(3-(диметиламино)пропил)-6-фтор-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-амина.

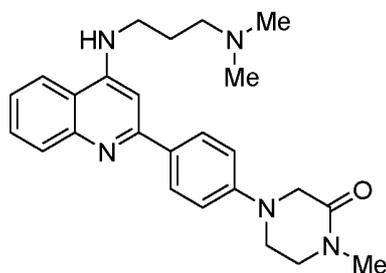
[486] Стадия 1: К раствору 2,4-дихлор-6-фторхинолина (500 мг, 2,31 ммоль) в толуоле, этаноле и воде (5:5:1,2 мл) добавляли трет-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (1028 мг, 2,63 ммоль) и карбонат натрия (1,3 мл, 2 М, 4,6 мл), дегазировали в течение 10 минут потоком азота, добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (80 мг, 0,03 ммоль). Нагревали полученную смесь до 70 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, загружали непосредственно на силикагелевый картридж, элюируя этилацетатом в гексанах, с получением трет-бутил-4-(4-(4-хлор-6-фторхинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (600 мг, выход 59%).

[487] Стадия 2: К дегазированному раствору N¹,N¹-диметилпропан-1,3-диамина (139 мг, 1,36 ммоль) и трет-бутил-4-(4-(4-хлор-6-фторхинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (200 мг, 0,45 ммоль) в диоксане и воде (10:1, 11 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (42 мг, 0,07 ммоль), ацетат палладия (II) (5,08 мг, 0,05 ммоль) и BINAP (42 мг, 0,07 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 18 часов. Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу этилацетатом (3 раза по 10 мл), удаляли растворитель в вакууме. Очищали метиленхлоридом и метанолом с 5% гидроксида аммония. Выделяли трет-

бутил-4-(4-(4-(3-(диметиламино)пропиламино)-6-фторхинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 89%).

[488] Стадия 3: трет-бутил-4-(4-(4-(3-(диметиламино)пропиламино)-6-фторхинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,45 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), к нему добавляли раствор хлороводорода в диоксане с получением гетерогенной смеси.

Перемешивали в течение 1 часа, концентрировали при пониженном давлении и сушили под высоким вакуумом в течение ночи с получением N-(3-(диметиламино)пропил)-6-фтор-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-амина (200 мг, 87%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 10,73 - 10,92 (м, 1 H) 9,59 - 9,87 (м, 2 H) 9,40 - 9,56 (м, 1 H) 8,59 - 8,77 (м, 1 H) 8,36 - 8,53 (м, 1 H) 8,07 (шд, $J=8,21$ Гц, 2 H) 7,70 - 7,87 (м, 1 H) 7,07 (шд, $J=8,79$ Гц, 2 H) 6,82 - 6,97 (м, 1 H) 3,72 (шд, $J=4,69$ Гц, 2 H) 3,57 (шс, 6 H) 3,45 (шс, 6 H) 2,72 (шд, $J=3,52$ Гц, 6 H) 2,01 - 2,32 (м, 2 H). МС m/z (M+H) = 408,42.



[489] Пример 115: Синтез 4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)-1-метилпиперазин-2-она.

[490] Стадия 1: 1-Метил-2-пиперазинон (228 мг, 2 ммоль), 1,4-дибромбензол (0,769 мл, 6 ммоль), карбонат цезия (1,95 г, 5,98 ммоль), ацетат палладия (13 мг, 0,06 ммоль) и XantPhos (69 мг, 0,12 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили посредством добавления воды и три раза экстрагировали органический слой дихлорметаном (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-50%

EtOAc/гексаны, с получением 200 мг (37%) 4-(4-бромфенил)-1-метилпиперазин-2-она. МС m/z (M+H) = 269,27.

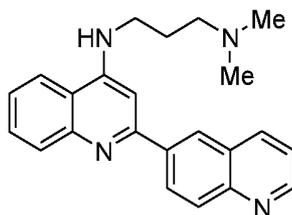
[491] Стадия 2: 4-(4-бромфенил)-1-метилпиперазин-2-он (200 мг, 0,74 ммоль), бис(пинаколато)дибор (283 мг, 1,11 ммоль), ацетат калия (219 мг, 2,22 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (30 мг, 0,04

ммоль) растворяли в диоксане (3,7 мл). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до 100 °С и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-25% EtOAc/гексаны, с получением 175 мг (75%) пинаколового эфира (4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)бороновой кислоты. MS m/z (M+H) = 317,43.

[492] Стадия 3: 2,4-дихлорхиолин (102 мг, 0,51 ммоль), пинаколовый эфир (4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)бороновой кислоты (173 мг, 0,54 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (14 мг, 0,012 ммоль), 2 М водный раствор карбоната натрия (0,4 мл, 0,8 ммоль) растворяли в толуоле (0,8 мл) и этаноле (0,8 мл). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до 90 °С и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили посредством добавления воды и три раза экстрагировали органический слой дихлорметаном (~10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-100% EtOAc/гексаны, с получением 137 мг (76%) 4-(4-(4-хлорхиолин-2-ил)фенил)-1-метилпиперазин-2-она. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,20 (д, $J=1,76$ Гц, 1H), 8,08 – 8,15 (м, 3H), 7,92 (с, 1H), 7,74 (ддд, $J=8,50, 7,03, 1,47$ Гц, 1H), 7,53 – 7,63 (м, 1H), 6,98 (д, $J=8,79$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,57 – 3,66 (м, 2H), 3,47 – 3,56 (м, 2H), 3,06 (с, 3H). MS m/z (M+H) = 352,25.

[493] Стадия 4: 4-(4-(4-хлорхиолин-2-ил)фенил)-1-метилпиперазин-2-он (135 мг, 0,38 ммоль), N¹,N¹-диметилпропан-1,3-диамин (0,145 мл, 1,15 ммоль), ацетат палладия (4 мг, 0,05 ммоль), BINAP (26 мг, 0,11 ммоль) и трехосновный фосфат калия (163 мг, 0,77 ммоль) растворяли в диоксане (1,5 мл) и воде (0,16 мл). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили посредством добавления воды и три раза экстрагировали органический слой дихлорметаном (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-10% метанол/дихлорметан. Объединенные фракции концентрировали и затем обрабатывали 2 н. раствором HCl в диэтиловом эфире и концентрировали в вакууме с получением 161 мг (86%) HCl соли 4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хиолин-2-ил)фенил)-1-метилпиперазин-2-она. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 13,11 – 13,61 (м, 1H), 10,83 (шс, 1H), 9,46 (шт, $J=5,28$ Гц, 1H), 8,68 (д, $J=8,21$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=8,21$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=9,38$ Гц, 2H), 7,91 (т,

$J=7,91$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,79$ Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,74 – 3,83 (м, 2H), 3,70 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,5 (т, $J=4,75$ Гц, 2H), 3,14 – 3,26 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,75 (д, $J=4,69$ Гц, 6H), 2,09 – 2,24 (м, 2H). МС m/z (M+H) = 418,66.

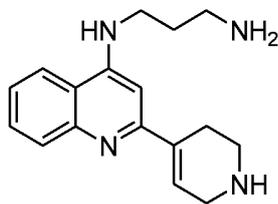


[494] Пример 119: Синтез N^1 -([2,6'-бихинолин]-4-ил)- N^3,N^3' -диметилпропан-1,3-диамина.

[495] Стадия 1: 2,4-дихлорхинолин (100 мг, 0,5 ммоль), пинаколовый эфир хинолин-6-илбороновой кислоты (135 мг, 0,53 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (17 мг, 0,015 ммоль), 2 М водный раствор карбоната натрия (0,5 мл, 1 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) и этаноле (1 мл). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до 90 °С и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры разделяли реакцию смесь с водой и три раза экстрагировали органический слой дихлорметаном (~10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-100% EtOAc/гексаны, с получением 139 мг (95%) 4-хлор-2,6'-бихинолина. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ м.д. 8,98 (дд, $J=4,10, 1,17$ Гц, 1H), 8,60 – 8,64 (м, 1H), 8,58 (дд, $J=9,0, 3,0$ Гц, 1H), 8,30 – 8,36 (м, 1H), 8,20 – 8,30 (м, 3H), 8,15 (с, 1H), 7,83 (т, $J=7,62$ Гц, 1H), 7,67 (т, $J=7,72$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=8,21, 4,10$ Гц, 1H). МС m/z (M+H) = 291,32.

[496] Стадия 2: 4-хлор-2,6'-бихинолин (139 мг, 0,48 ммоль), N^1,N^1 -диметилпропан-1,3-диамин (0,18 мл, 1,4 ммоль), ацетат палладия (5 мг, 0,02 ммоль), BINAP (32 мг, 0,05 ммоль) и трехосновный фосфат калия (203 мг, 0,96 ммоль) растворяли в диоксане (1,8 мл) и воде (0,2 мл). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли азотом три раза, затем нагревали до кипения с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры разделяли реакцию смесь с водой и три раза экстрагировали органический слой дихлорметаном (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-10% MeOH/дихлорметан. Объединенные фракции концентрировали и обрабатывали 2 н. раствором HCl в диэтиловом эфире, и концентрировали с получением 195 мг (95%) HCl соли N^1 -([2,6'-бихинолин]-4-ил)- N^3,N^3' -диметилпропан-1,3-диамина. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,77 – 11,15 (шс, 1H), 9,88 (шт, $J=5,57$ Гц, 1H), 9,18 (дд,

$J=4,40, 1,47$ Гц, 1Н), 9,08 (д, $J=8,50, 4,40$ Гц, 1Н), 8,86 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 8,78 (д, 7,3 Гц, 1Н), 8,59 (дд, $J=8,79, 1,76$ Гц, 1Н), 8,31 – 8,43 (м, 2Н), 7,99 (т, $J=7,91$ Гц, 1Н), 7,86 (дд, $J=8,50, 4,40$ Гц, 1Н), 7,72 (т, $J=7,33$ Гц, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 3,76 – 3,93 (м, 2Н), 3,15 – 3,31 (м, 2Н), 2,77 (д, $J=4,69$ Гц, 6Н), 2,14 – 2,29 (м, 2Н). МС m/z (M+H) = 357,61.



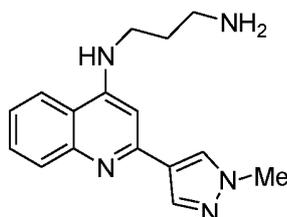
[497] Пример 121: N¹-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин.

[498] Стадия 1: 2,4-дихлорхинолин (500 мг, 2,5 ммоль), гидрохлорид пинаколового эфира 1-метилпиперидин-4-бороновой кислоты (780 мг, 2,5 ммоль),

тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (87 мг, 0,075 ммоль), водный раствор карбоната калия (691 мг в 4 мл воды), толуол (8 мл) и этанол (8 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 150 мл. Полученную смесь продували азотом в течение 20 минут. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Удаляли толуол и этанол при пониженном давлении и три раза экстрагировали водный слой метиленхлоридом (10 мл × 3). Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетата в гексане) с получением *трет-бутил-4-(4-хлорхинолин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата* в виде желтого твердого вещества (390 мг, 48%). ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,02 (д, $J = 0,7$ Гц, 1Н), 7,82 – 7,70 (м, 1Н), 7,60 (ддд, $J = 8,4, 6,9, 1,3$ Гц, 1Н), 7,40 – 7,32 (м, 1Н), 6,55 (с, 1Н), 4,15 (к, $J = 3,0$ Гц, 1Н), 3,67 (дт, $J = 10,9, 5,9$ Гц, 2Н), 2,82 – 2,63 (м, 2Н), 2,42 (т, $J = 6,2$ Гц, 2Н), 1,47 (д, $J = 2,5$ Гц, 9Н). МС m/z (M+H) = 345,50.

[499] Стадия 2: К перемешиваемому раствору *трет-бутил-4-(4-хлорхинолин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата* (390 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли трет-бутил-(3-аминопропил)карбамат (1,04 г, 5,97 ммоль), ацетат палладия (II) (13 мг, 0,06 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (75 мг, 0,012 ммоль), *трет-бутоксид натрия* (346 мг, 3,6 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 15 минут, затем нагревали до 70 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метиленхлоридом и водой, фильтровали через целит. Экстрагировали метиленхлоридом (3 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в метиленхлориде (10 мл) и трифторуксусной кислоте (1,38 мл, 18 ммоль). Полученную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Избыток растворителя удаляли при пониженном давлении и очищали с помощью ВЭЖХ (0 - 50% ацетонитрила в воде) с получением N¹-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина в виде желтого твердого вещества (125 мг, 37%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,03 – 7,88 (м, 1H), 7,85 – 7,66 (м, 1H), 7,67 – 7,51 (м, 1H), 7,47 – 7,32 (м, 1H), 6,69 (дт, *J* = 3,4, 1,7 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 3,61 (к, *J* = 2,9 Гц, 1H), 3,46 (т, *J* = 6,2 Гц, 2H), 3,15 (т, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,11 – 2,98 (м, 2H), 2,81 – 2,66 (м, 2H), 1,91 (дк, *J* = 12,7, 6,4 Гц, 2H), 1,55 (с, 2H). МС *m/z* (M+H) = 283,62.

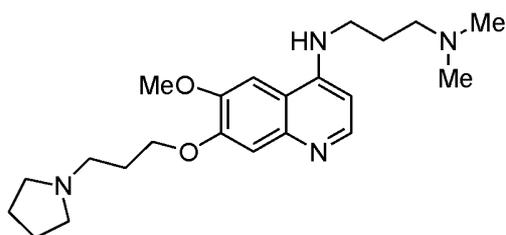


[500] Пример 126: Синтез N¹-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина.

[501] Стадия 1: 2,4-дихлорхинолин (500 мг, 2,5 ммоль), гидрохлорид пинаколового эфира 1-метилпиперидин-4-бороновой кислоты (780 мг, 2,5 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (87 мг, 0,075 ммоль), водный раствор карбоната калия (691 мг в 4 мл воды), толуол (8 мл) и этанол (8 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 150 мл. Полученную смесь продували азотом в течение 20 минут. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Удаляли толуол и этанол при пониженном давлении и три раза экстрагировали водный слой метиленхлоридом (10 мл × 3). Очищали неочищенный продукт хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетата в гексане) с получением 4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолина в виде желтого твердого вещества (380 мг, 63%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,17 (ддд, *J* = 8,4, 1,4, 0,6 Гц, 1H), 8,12 – 8,07 (м, 2H), 8,04 (ддд, *J* = 8,4, 1,3, 0,6 Гц, 1H), 7,73 (ддд, *J* = 8,5, 6,9, 1,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,62 – 7,51 (м, 1H), 4,00 (с, 3H). МС *m/z* (M+H) = 244,77.

[502] Стадия 2: К перемешиваемому раствору 4-хлор-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолина (290 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (12 мл) добавляли трет-бутил-(3-аминопропил)карбамат (415 мг, 2,38 ммоль), ацетат палладия (II) (13 мг, 0,06 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (75 мг, 0,012 ммоль), трет-бутоксид натрия (346 мг, 3,6 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 15 минут, затем нагревали до 70 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метиленхлоридом и водой, фильтровали через целит. Экстрагировали метиленхлоридом (3 × 10 мл), сушили над

сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в метиленхлориде (10 мл) и трифторуксусной кислоте (1,38 мл, 18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Избыток растворителя удаляли при пониженном давлении и очищали с помощью ВЭЖХ (0 - 50% ацетонитрила в воде) с получением N¹-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина (235 мг, 52%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 (д, *J* = 0,7 Гц, 1H), 8,24 – 7,93 (м, 2H), 7,71 (ддд, *J* = 8,4, 1,3, 0,6 Гц, 1H), 7,55 (ддд, *J* = 8,3, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 7,31 (ддд, *J* = 8,3, 6,8, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,39 (т, *J* = 6,9 Гц, 2H), 2,71 (т, *J* = 6,5 Гц, 2H), 1,77 (п, *J* = 6,7 Гц, 2H). МС *m/z* (M+H) = 282,57.

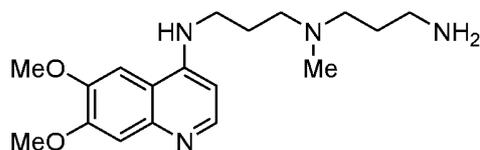


[503] Пример 145: Синтез N¹-(6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолин-4-ил)-N³,N³-диметилпропан-1,3-диамина.

[504] Стадия 1: 4-хлор-6-метоксихинолин-7-ол (200 мг, 0,95 ммоль), 1-(3-хлорпропил)пирролидин (423 мг, 2,86 ммоль), карбонат калия (263 мг, 1,9 ммоль) и диметилформамид (9,5 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 150 мл. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь разбавляли водой и три раза экстрагировали этилацетатом. Органический слой объединяли и промывали насыщенным солевым раствором. Очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией (0-100% этилацетата в гексане) с получением 4-хлор-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолина в виде коричневого твердого вещества (225 мг, 74%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,56 (д, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,33 (д, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,25 (т, *J* = 6,6 Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,75 (дд, *J* = 8,3, 6,7 Гц, 2H), 2,70 – 2,57 (м, 4H), 2,20 (дк, *J* = 8,6, 6,6 Гц, 2H), 1,91 – 1,68 (м, 4H). МС *m/z* (M+H) = 321,63.

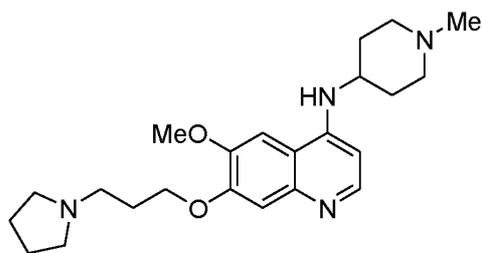
Стадия 2: К перемешиваемому раствору 4-хлор-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолина (100 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (7 мл) добавляли N,N-диметилпропан-1,3-диамин (63 мг, 0,62 ммоль), ацетат палладия (II) (3 мг, 0,015 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (19 мг, 0,03 ммоль), трет-бутоксид натрия (89 мг, 0,93 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 10 минут, затем нагревали до 70

°С в течение 15 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли метиленхлоридом и водой, фильтровали через целит, три раза экстрагировали метиленхлоридом. Объединяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (0-50% ацетонитрила в воде) с получением N¹-(6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолин-4-ил)-N³,N³-диметилпропан-1,3-диамина в виде желтого твердого вещества (105 мг, 88%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,32 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 4,3 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,23 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 4,17 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,34 (тд, J = 5,9, 4,3 Гц, 2H), 2,67 – 2,57 (м, 2H), 2,56 (д, J = 0,7 Гц, 2H), 2,53 – 2,44 (м, 4H), 2,32 (с, 6H), 2,10 (дт, J = 8,4, 6,8 Гц, 2H), 1,96 – 1,82 (м, 2H), 1,80 – 1,69 (м, 4H). МС m/z (M+H) = 387,78.



[505] Пример 147: N¹-(3-аминопропил)-N³-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин.

[506] Стадия 1: К перемешиваемому раствору 4-хлор-6,7-диметоксихинолина (200 мг, 0,89 ммоль) в диоксане (9 мл) добавляли N¹-(3-аминопропил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин (260 мг, 1,79 ммоль), ацетат палладия (II) (10 мг, 0,04 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (55 мг, 0,09 ммоль), трет-бутоксид натрия (257 мг, 2,67 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 10 минут, затем нагревали до 70 °С в течение 15 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли метиленхлоридом и водой, фильтровали через целит, три раза экстрагировали метиленхлоридом. Объединяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (0-50% ацетонитрила в воде) с получением N¹-(3-аминопропил)-N³-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина в виде желтого твердого вещества (121 мг, 41%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,28 (д, J = 5,4 Гц, 1H), 7,22 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,20 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 6,7 Гц, 6H), 3,26 (т, J = 5,3 Гц, 2H), 2,61 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,55 – 2,44 (м, 2H), 2,44 – 2,33 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,08 (д, J = 10,0 Гц, 2H), 1,92 – 1,71 (м, 2H), 1,55 (дд, J = 8,2, 6,4 Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 333,60.

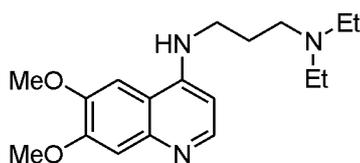


[507] Пример 148: Синтез 6-метокси-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолин-4-амина.

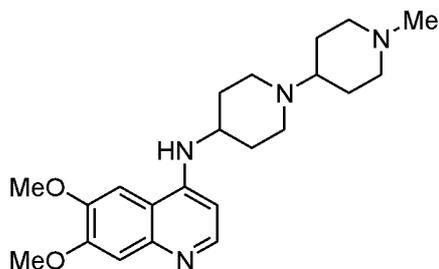
[508] Стадия 1: 4-хлор-6-метоксихинолин-7-ол (200 мг, 0,95 ммоль), 1-(3-хлорпропил)пирролидин (423 мг, 2,86 ммоль), карбонат калия (263 мг, 1,9 ммоль) и диметилформамид (9,5 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 150 мл. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь разбавляли водой и три раза экстрагировали этилацетатом. Органический слой объединяли и промывали насыщенным солевым раствором. Очищали неочищенный продукт колоночной хроматографией (0-100% этилацетата в гексане) с получением 4-хлор-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолина в виде коричневого твердого вещества (225 мг, 74%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,56 (д, $J = 4,9$ Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,33 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,25 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 2,75 (дд, $J = 8,3, 6,7$ Гц, 2H), 2,70 – 2,57 (м, 4H), 2,20 (дк, $J = 8,6, 6,6$ Гц, 2H), 1,91 – 1,68 (м, 4H). МС m/z ($M+H$) = 321,63.

[509] Стадия 2: К перемешиваемому раствору 4-хлор-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолина (100 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (7 мл) добавляли 1-метилпиперидин-4-амин (71 мг, 0,62 ммоль), ацетат палладия (II) (3 мг, 0,015 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (19 мг, 0,03 ммоль), трет-бутоксид натрия (89 мг, 0,93 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 10 минут, затем нагревали до 70 °С в течение 15 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры разбавляли метиленхлоридом и водой, фильтровали через целит, три раза экстрагировали метиленхлоридом. Объединяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 6-метокси-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолин-4-амина в виде коричневого твердого вещества (55 мг, 44%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,69 (дд, $J = 4,4, 1,7$ Гц, 1H), 7,98 (ддд, $J = 8,3, 1,8, 0,6$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J = 0,7$ Гц, 1H), 7,26 – 7,10 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,25 (т, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,80 – 2,67 (м, 2H),

2,61 (тд, $J = 6,8, 5,5, 2,8$ Гц, 5H), 2,37 – 2,01 (м, 6H), 1,82 (ддт, $J = 6,8, 5,2, 2,3$ Гц, 6H), 1,24 (с, 2H), 0,93 – 0,75 (м, 1H). МС m/z (M+H) = 399,75.

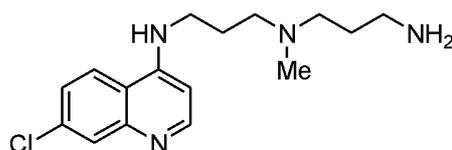


[510] Пример 149: Синтез N^1 -(6,7-диметоксихинолин-4-ил)- N^3,N^3 -диэтилпропан-1,3-диамина. К перемешиваемому раствору 4-хлор-6,7-диметоксихинолина (200 мг, 0,89 ммоль) в диоксане (9 мл, 0,1 М) добавляли N,N -диэтилпропан-1,3-диамин (233 мг, 1,79 ммоль), ацетат палладия (II) (10 мг, 0,04 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (55 мг, 0,09 ммоль), трет-бутоксид натрия (257 мг, 2,67 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 10 минут, затем нагревали до 70 °С в течение 15 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры разбавляли метиленхлоридом и водой, фильтровали через целит, три раза экстрагировали метиленхлоридом. Объединяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (0-50% ацетонитрила в воде) с получением N^1 -(6,7-диметоксихинолин-4-ил)- N^3,N^3 -диэтилпропан-1,3-диамина в виде желтоватого твердого вещества (230 мг, 72%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,32 (дд, $J = 5,4, 0,5$ Гц, 1H), 7,53 – 7,38 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,24 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J = 7,9$ Гц, 6H), 3,32 (тд, $J = 5,7, 4,2$ Гц, 2H), 2,73 – 2,35 (м, 6H), 2,00 – 1,65 (м, 2H), 1,03 (т, $J = 7,2$ Гц, 6H). МС m/z (M+H) = 318,62.



[511] Пример 150: Синтез 6,7-диметокси- N -(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)хинолин-4-амина. К перемешиваемому раствору 4-хлор-6,7-диметоксихинолина (200 мг, 0,89 ммоль) в диоксане (9 мл) добавляли 1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-амин (353 мг, 1,79 ммоль), ацетат палладия (II) (10 мг, 0,04 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (55 мг, 0,09 ммоль), трет-бутоксид натрия (257 мг, 2,67 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 10 минут, затем нагревали до 70 °С в течение 15 часов. Охлаждали реакционную

смесь до комнатной температуры разбавляли метиленхлоридом и водой, фильтровали через целит, три раза экстрагировали метиленхлоридом. Объединяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (0-50% ацетонитрила в воде) с получением 6,7-диметокси-N-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)хинолин-4-амин в виде желтого твердого вещества (202 мг, 59%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,23 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,28 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 5,62 – 5,37 (м, 1H), 3,77 (д, $J = 14,0$ Гц, 6H), 3,39 (дк, $J = 14,1, 6,8, 4,9$ Гц, 1H), 2,90 – 2,69 (м, 4H), 2,27 (тд, $J = 11,5, 2,1$ Гц, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,10 – 2,00 (м, 2H), 1,83 (тд, $J = 11,7, 2,3$ Гц, 2H), 1,75 – 1,62 (м, 2H), 1,53 (ддд, $J = 15,6, 12,0, 3,5$ Гц, 4H). МС m/z (M+H) = 385,82.



[512] Пример 151: Синтез N¹-(3-аминопропил)-N³-(7-хлорхинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина: К раствору 7-хлор-4-йодхинолина (200 мг, 0,69 ммоль) в диоксане (7 мл) добавляли N¹-(3-аминопропил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин (200 мг, 1,38 ммоль), ацетат палладия (II) (8 мг, 0,03 ммоль), 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (43 мг, 0,07 ммоль), трет-бутоксид натрия (199 мг, 2,07 ммоль). Полученную смесь продували азотом в течение 10 минут, затем нагревали до 70 °С в течение 15 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры разбавляли метиленхлоридом и водой, фильтровали через целит, три раза экстрагировали метиленхлоридом. Объединяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ (0-50% ацетонитрила в воде) с получением N¹-(3-аминопропил)-N³-(7-хлорхинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина в виде желтого твердого вещества (105 мг, 50%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,44 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,36 – 7,04 (м, 1H), 6,26 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,33 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,75 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,66 – 2,41 (м, 6H), 2,32 (с, 3H), 2,07 – 1,78 (м, 2H), 1,68 (п, $J = 6,9$ Гц, 2H). МС m/z (M+H) = 307,70.

Лекарственные формы

[513] Данное изобретение также относится к композициям или лекарственным формам, которые содержат агенты, связывающие TDP-43, по данному изобретению. Обычно композиции по данному изобретению содержат эффективное количество одного или более агентов, связывающих TDP-43, по данному изобретению и их солей по данному

изобретению, которые являются эффективными для обеспечения лечения или предупреждения заболеваний, затрагивающих TDP-43, включая, например, ALS, FTLD, СТЕ, старческий гиппокампальный склероз (CARTS), болезнь Альцгеймера или расстройства, связанные с болезнью Альцгеймера, и одно или более вспомогательных веществ.

[514] В контексте данного изобретения термин «вспомогательное вещество» и «носитель» использованы в описании данного изобретения взаимозаменяемо, и указанные термины в данном контексте определены как «ингредиенты, которые используют на практике при составлении безопасной и эффективной фармацевтической композиции».

[515] Составителю рецептур понятно, что вспомогательные вещества используют, главным образом, для обеспечения безопасного, стабильного и функционального фармацевтического препарата, и они служат не только как часть всего носителя для доставки, но и как средство для достижения эффективного усвоения активного ингредиента реципиентом.

Вспомогательное вещество может выполнять такую простую и непосредственную роль, как инертный наполнитель, или вспомогательное вещество, используемое в данном документе, может быть частью системы стабилизации pH или покрытия для обеспечения безопасной доставки ингредиентов в желудок. Составитель рецептуры также может воспользоваться тем фактом, что соединения по данному изобретению обладают улучшенной клеточной активностью, фармакокинетическими свойствами, а также улучшенной биодоступностью при пероральном приеме.

[516] В данном описании также предложены фармацевтические композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей. Примеры таких носителей известны специалистам в данной области техники и могут быть получены в соответствии с приемлемыми фармацевтическими способами, например, такими как описаны в публикации *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17е изд., под ред. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Истон, штат Пенсильвания, PA (1985), полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всех отношениях. В данном контексте «фармацевтически приемлемое» относится к веществу, которое приемлемо для применения в области фармацевтики с токсикологической точки зрения не вступает в нежелательные реакции с активным ингредиентом. Соответственно, фармацевтически приемлемые носители представляют собой те, которые совместимы с другими ингредиентами в лекарственной форме и являются биологически приемлемыми. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты.

[517] Соединения по данному описанию можно вводить перорально или парентерально, в чистом виде или в комбинации с обычными фармацевтическими носителями. Пригодные твердые носители могут включать одно или более веществ, которые также могут действовать как ароматизаторы, смазывающие агенты, солюбилизаторы, суспендирующие агенты, наполнители, скользящие добавки, вспомогательные добавки для прессования, связующие агенты или разрыхлители для таблеток, или инкапсулирующие материалы. Соединения могут быть составлены в лекарственную форму обычным образом, например, таким же способом, который используют для известных терапевтических агентов. Пероральные лекарственные формы, содержащие соединение, описанное в данном документе, могут включать любые обычно используемые пероральные формы, включая таблетки, капсулы, буккальные формы, троше, пастилки для рассасывания и пероральные жидкости, суспензии или растворы. В порошках носитель может представлять собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое смешано с тонкоизмельченным соединением. В таблетках соединение, описанное в данном документе, может быть смешано с носителем, имеющим необходимые свойства прессования, в соответствующих пропорциях и спрессовано с получением необходимой формы и размера. Порошки и таблетки могут содержать до 99% указанного соединения.

[518] Капсулы могут содержать смеси одного или более соединений, описанных в данном документе, с инертным наполнителем(ями) и/или разбавителем(ями), таким как фармацевтически приемлемые крахмалы (например, кукурузный, картофельный или тапиоковый крахмал), сахара, искусственные подсластители, порошкообразные целлюлозные материалы (например, кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза), мука, желатин, камеди и т.п.

[519] Пригодные таблеточные лекарственные формы могут быть получены обычным прессованием, способами влажной грануляции или сухой грануляции и с применением фармацевтически приемлемых разбавителей, связующих агентов, смазывающих веществ, разрыхлителей, агентов для модификации поверхности (включая поверхностно-активные вещества), суспендирующие или стабилизирующие агенты, включая, но не ограничиваясь ими, стеарат магния, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозу, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, поливинилпирролидин, альгиновую кислоту, гуммиарабик, ксантановую камедь, цитрат натрия, сложные силикаты, карбонат кальция, глицин, сахарозу, сорбит, фосфат дикальция, сульфат кальция, лактозу, каолин, маннит, хлорид натрия, низкоплавкие воски и

ионообменные смолы. Агенты для модификации поверхности включают неионогенные и анионные агенты для модификации поверхности. Иллюстративные примеры агентов для модификации поверхности включают, но не ограничиваясь ими, полксамер 188, хлорид бензалкония, стеарат кальция, цетостеариловый спирт, эмульгирующий воск цетомакрогол, сложные эфиры сорбита, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, алюмосиликат магния и триэтаноламин. В пероральных лекарственных формах по данному описанию можно использовать стандартные лекарственные формы с отсроченным высвобождением или высвобождением по времени для изменения абсорбции соединения(ий). Пероральная лекарственная форма также может предусматривать введение соединения, описанного в данном документе, с водой или фруктовым соком, содержащим при необходимости соответствующие солюбилизаторы или эмульгаторы.

[520] Жидкие носители могут быть использованы для получения растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, эликсиров и для доставки посредством ингаляции. Соединение по данному описанию может быть растворено или суспендировано в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель или их смесь, или в фармацевтически приемлемых маслах или жирах. Жидкий носитель может содержать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как солюбилизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, ароматизаторы, суспендирующие агенты, загустители, окрашивающие агенты, регуляторы вязкости, стабилизаторы и регуляторы осмотических свойств. Примеры жидких носителей для перорального и парентерального введения включают, но не ограничиваясь ими, воду (в частности, содержащую добавки, описанные в данном документе, например, производные целлюлозы, такие как раствор карбоксиметилцеллюлозы натрия), спирты (включая одноатомные спирты и многоатомные спирты, например, гликоли) и их производные, а также масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). Для парентерального введения носитель может представлять собой маслянистый сложный эфир, такой как этилолеат и изопропилмиристан. В стерильных жидких композициях для парентерального введения используют стерильные жидкие носители. Жидкий носитель для аэрозольных композиций может представлять собой галогенированный углеводород или другие фармацевтически приемлемые газы-вытеснители.

[521] Жидкие фармацевтические композиции, которые представляют собой стерильные растворы или суспензии, могут быть использованы, например, посредством внутримышечной, интраперитонеальной или подкожной инъекции. Стерильные растворы

также можно вводить внутривенно. Композиции для перорального введения могут быть в жидкой или твердой форме.

[522] Предпочтительно, фармацевтическая композиция представлена в единичной лекарственной форме, например, в форме таблеток, капсул, порошков, растворов, суспензий, эмульсий, гранул или суппозиториях. В такой форме фармацевтическая композиция может быть подразделена на единичную дозу(ы), содержащую соответствующее количество указанного соединения. Единичные лекарственные формы могут быть упакованными композициями, например, пакетированными порошками, флаконами, ампулами, предварительно наполненными шприцами или саше, содержащими жидкость.

Альтернативно, единичная лекарственная форма может представлять собой саму капсулу или таблетку, или может представлять собой соответствующее количество любых таких композиций в форме упаковки. Такая единичная лекарственная форма может содержать от около 1 мг/кг соединения до около 500 мг/кг соединения и может быть введена в одной дозе или в двух или более дозах. Такие дозы можно вводить любым способом, подходящим для введения соединения(ий) в кровоток реципиента, в том числе перорально, посредством имплантатов, парентерально (включая внутривенные, интраперитонеальные и подкожные инъекции), ректально, вагинально и трансдермально.

[523] При введении для лечения или подавления определенного болезненного состояния или расстройства, следует понимать, что эффективная доза может варьироваться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения и тяжести состояния, подлежащего лечению, а также от различных физических факторов, имеющих отношение к индивидууму, подлежащему лечению. Для терапевтического применения соединение по данному описанию может быть обеспечено пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для исцеления или по меньшей мере частичного улучшения симптомов заболевания и его осложнений. Доза, используемая для лечения конкретного индивидуума, обычно должна быть субъективно определена лечащим врачом. Учитываемые переменные включают конкретное состояние и его статус, а также размер, возраст и профиль ответа пациента.

[524] В некоторых случаях может быть желательно вводить соединение непосредственно в дыхательные пути пациента с использованием таких устройств, но не ограничиваясь ими, как ингаляторы дозированных доз, управляемые дыханием ингаляторы, многодозовые ингаляторы сухих порошков, насосы, дозаторы небулизированного спрея, управляемые нажатием, аэрозольные дозаторы и аэрозольные небулайзеры. Для введения посредством

интраназальной или интрабронхиальной ингаляции соединения по данному описанию могут быть составлены в жидкую композицию, твердую композицию или аэрозольную композицию. Жидкая композиция может содержать, в качестве иллюстрации, одно или более соединений по данному описанию, растворенных, частично растворенных или суспендированных в одном или более фармацевтически приемлемых растворителях, и может быть введена, например, с помощью насоса или дозатора небулизированного спрея, управляемого нажатием. Растворители могут представлять собой, например, изотонический солевой раствор или бактериостатическую воду. Твердая композиция может представлять собой, в качестве иллюстрации, порошок, содержащий одно или более соединений по данному описанию, смешанных с лактозой или другими инертными порошками, которые приемлемы для интрабронхиального применения, и может быть введена, например, с помощью аэрозольного дозатора или устройства, которое обеспечивает вскрытие или прокол капсулы, в которой находится твердая композиция, и доставку твердой композиции посредством ингаляции. Аэрозольная композиция может содержать, в качестве иллюстрации, одно или более соединений по данному описанию, газов-вытеснителей, поверхностно-активных веществ и соразтворителей, и может быть введена, например, с помощью дозирующего устройства. Газы-вытеснители могут представлять собой хлорфторуглерод (CFC), гидрофторалкан (HFA) или другие газы-вытеснители, которые являются приемлемым с точки зрения физиологии и экологии.

[525] Соединения, описанные в данном документе, можно вводить парентерально или интраперитонеально. Растворы или суспензии указанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сложных эфиров могут быть получены в воде, смешанной с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. В обычных условиях хранения и применения указанные препараты обычно содержат консервант для подавления роста микроорганизмов.

[526] Фармацевтические формы, пригодные для инъекции, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для получения стерильных растворов или дисперсий непосредственно перед инъекцией. В некоторых вариантах реализации указанная форма может быть стерильной, и ее вязкость обеспечивает возможность ее прохождения через шприц. Указанная форма предпочтительно является стабильной в условиях производства и хранения и может быть защищена от заражающего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой

растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их соответствующие смеси и растительные масла.

[527] Соединения, описанные в данном документе, можно вводить трансдермально, т.е. вводить через поверхность организма и внутреннюю оболочку физиологических протоков, включая эпителиальные и слизистые ткани. Такое введение можно осуществлять с применением соединений по данному описанию, включая их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сложные эфиры, в форме лосьонов, кремов, пен, пластырей, суспензий, растворов и суппозиториев (ректальных и вагинальных).

[528] Трансдермальное введение можно осуществлять посредством использования трансдермального пластыря, содержащего соединение, такое как соединение, описанное в данном документе, и носитель, который может быть инертным в отношении указанного соединения, может быть нетоксичным для кожи и может обеспечивать доставку соединения для системной абсорбции в кровотоки через кожу. Носитель может принимать любую из множества форм, таких как кремы и мази, пасты, гели и окклюзирующие устройства. Кремы и мази могут представлять собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле». Также могут быть пригодны пасты, состоящие из абсорбирующих порошков, диспергированных в углеводородном продукте или гидрофильном углеводородном продукте, содержащем указанное соединение. Могут быть использованы различные окклюзирующие устройства для высвобождения указанного соединения в кровотоки, такие как полупроницаемая мембрана, покрывающая резервуар, содержащий указанное соединение с носителем или без него, или матрица, содержащая указанное соединение. Другие окклюзирующие устройства известны из литературных источников.

[529] Соединения, описанные в данном документе, можно вводить ректально или вагинально в форме обычного суппозитория. Суппозиторные лекарственные формы могут быть получены из традиционных материалов, включая масло какао с добавлением или без добавления восков для изменения температуры плавления суппозитория и глицерина. Также можно использовать водорастворимые основы для суппозиториев, такие как полиэтиленгликоли различной молекулярной массы.

[530] Жидкие лекарственные формы или нанокапсулы можно использовать для введения соединений по данному описанию в клетки хозяина *in vitro* или *in vivo*. Жидкие лекарственные формы и нанокапсулы могут быть получены способами, известными в данной области техники.

[531] Для повышения эффективности соединений по данному описанию может быть желательно объединять указанное соединение с другими агентами, эффективными для лечения рассматриваемого заболевания. Например, другие активные соединения (т.е. другие активные ингредиенты или агенты), эффективные для лечения рассматриваемого заболевания, можно вводить с соединениями по данному описанию. Другие агенты можно вводить в то же время, что и соединения, описанные в данном документе, или в другое время.

[532] Соединения по данному описанию могут быть пригодны для лечения или замедления патологического состояния или расстройства у млекопитающего, например, у субъекта-человека. Соответственно, в данном описании предложены способы лечения или замедления патологического состояния или расстройства посредством обеспечения млекопитающему соединения по данному описанию, включая его фармацевтически приемлемые соли, или фармацевтической композиции, которая содержит одно или более соединений по данному описанию в комбинации или в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями. Соединения по данному описанию можно вводить отдельно или в комбинации с другими терапевтически эффективными соединениями или средствами лечения или замедления патологического состояния или расстройства.

[533] Неограничивающие примеры композиций по данному изобретению содержат от около 0,001 мг до около 1000 мг одного или более агентов, связывающих TDP-43, по данному изобретению и одно или более вспомогательных веществ; от около 0,01 мг до около 100 мг одного или более агентов, связывающих TDP-43, по данному изобретению и одно или более вспомогательных веществ; и от около 0,1 мг до около 10 мг одного или более агентов, связывающих TDP-43, по данному изобретению и одно или более вспомогательных веществ.

СПОСОБЫ

[534] Следующие способы можно использовать для оценки и выбора соединений в качестве агентов, связывающих TDP-43.

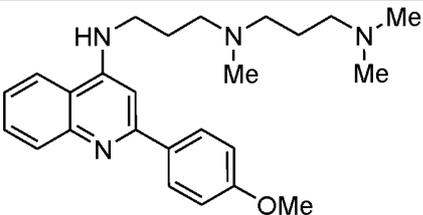
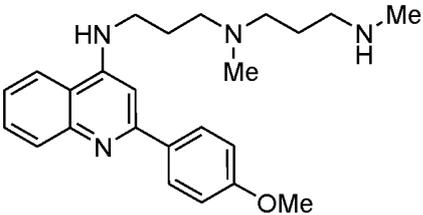
[535] Анализ Alpha-screen: Изменение связывания bt-TG6 измеряли технологией AlphaScreen, как описано ранее (Cassel, J. A. *et al.*, *Journal of Biomolecular Screening*, **2010**, *15*, 1099-1106; Cassel, J. A.; Reitz, A. B. *et al.* The effects of small molecule inhibitors of nucleic acid binding to TDP-43 on TDP-43 metabolism and function. *Biochimie*, **2012**, *94*, 1974-1981).

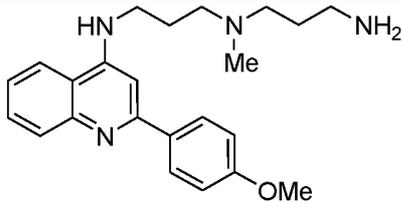
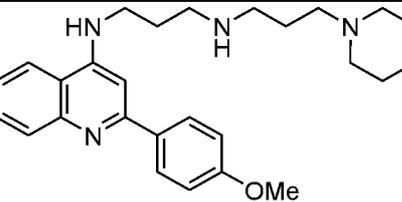
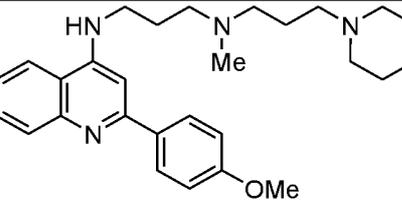
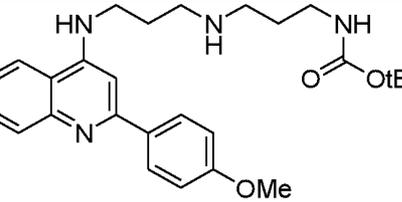
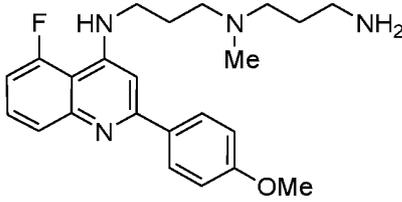
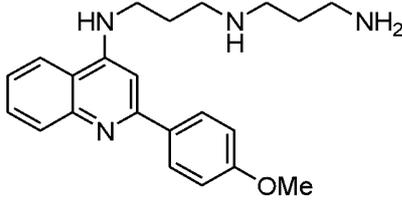
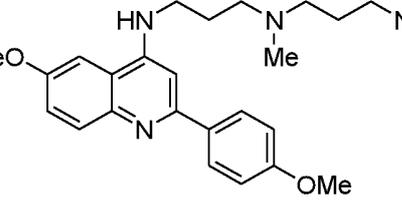
[536] Экспериментальные соединения разбавляли в аналитическом буфере (25 mM Tris [pH 7,4], 0,1% альбумина бычьей сыворотки [BSA], 0,1% Triton X-100) в концентрации 4× от

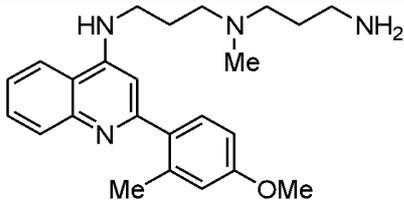
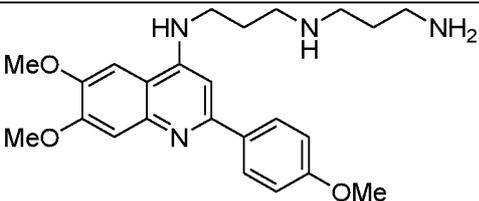
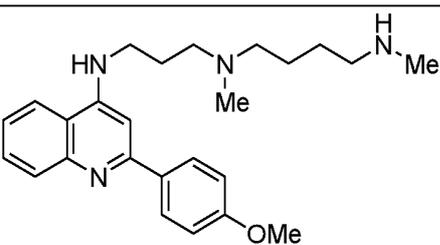
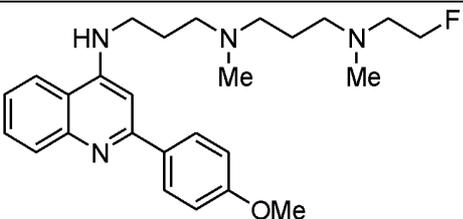
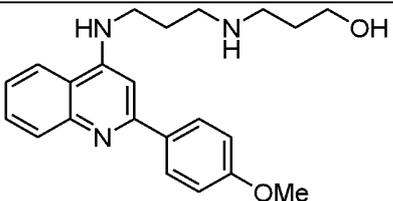
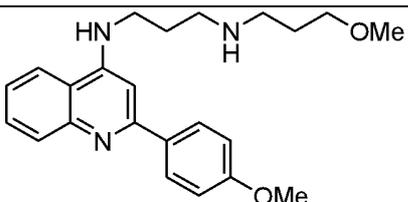
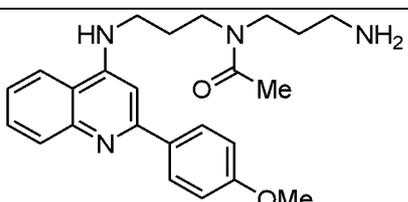
требуемой конечной концентрации. Разбавления экспериментального соединения (от 50 до 0,02 мкМ в полулогарифмических разбавлениях с контрольной лункой без соединения) предварительно инкубировали с TDP-43 (5 мкл 60 нг/мл раствора), предварительно связанного с анти-GST акцепторными гранулами AlphaScreen® (5 мкл 40 мкг/мл раствора) в объеме 15 мкл в течение 30 минут при 23 °С при встряхивании. Анализы начинали посредством добавления 5 мкл bt-TAR-32 (5'-CTG CTT TTT GCC TGT ACT GGG TCT CTG TGG TT-3') с концентрацией 0,5 нМ, предварительно связанного со стрептавидиновыми донорными гранулами AlphaScreen® (40 мкг/мл). После инкубации в темноте при 23 °С в течение 90 минут при встряхивании измеряли сигнал AlphaScreen® на планшетридере Synergy 2 (BioTek, Виноски, штат Вермонт). Значения IC₅₀ определяли посредством подгонки данных методом нелинейной регрессии к сигмоидальной модели зависимости ответа от дозы с переменным углом наклона в программе GraphPad Prism. Окончательные условия анализа: 25 мМ Tris [pH 7,4], 0,1% альбумина бычьей сыворотки [BSA], 0,1% Triton X-100, 15 нг/мл TDP-43, 0,125 нМ bTAR32, 10 мкг/мл GST-донорных гранул, 10 мкг/мл стрептавидиновых акцепторных гранул.

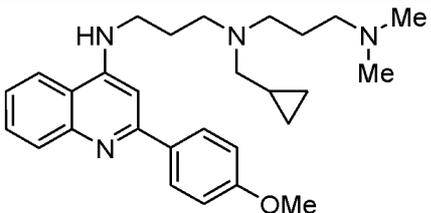
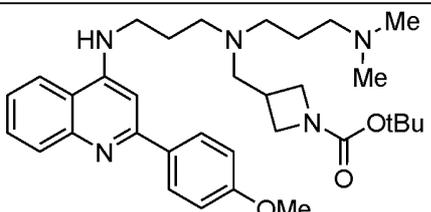
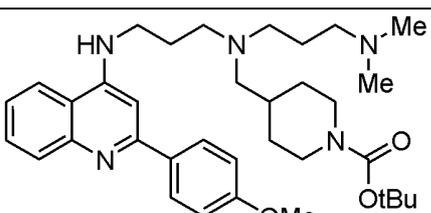
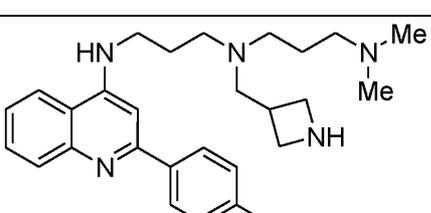
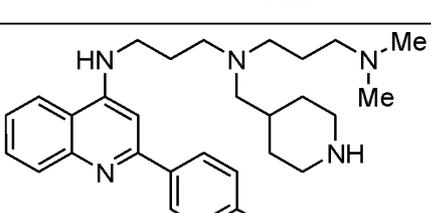
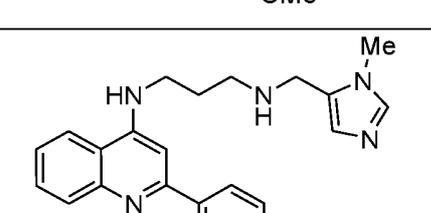
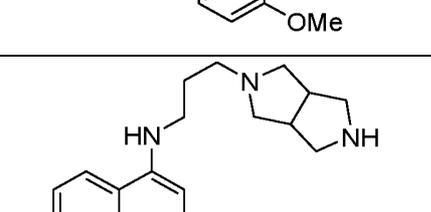
[537] Результаты для неограничивающих иллюстративных соединений по данному описанию представлены в таблице 1.

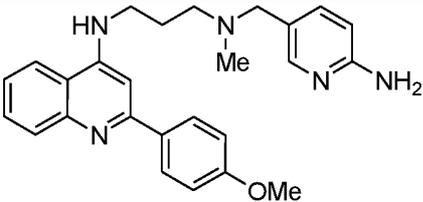
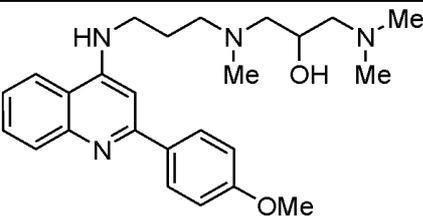
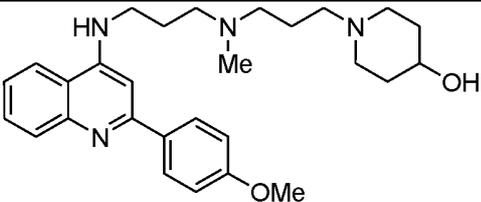
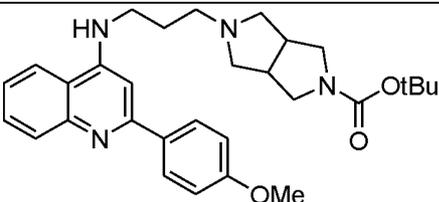
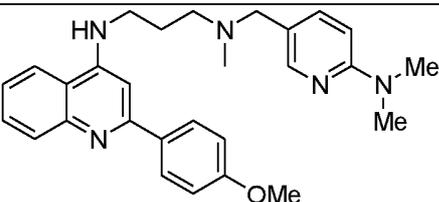
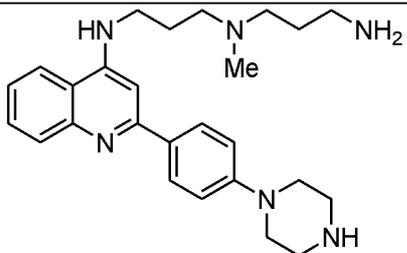
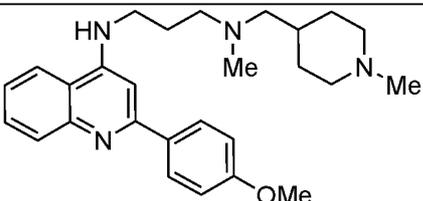
Таблица 1: Активность экспериментальных соединений в анализе Alpha-screen TDP-43-ДНК.

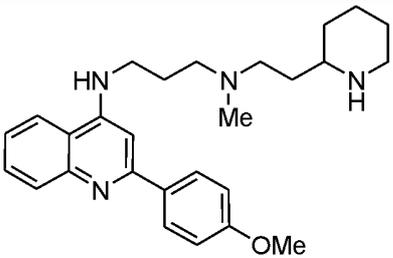
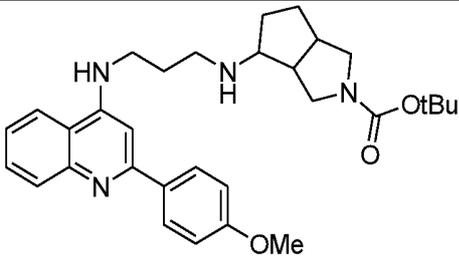
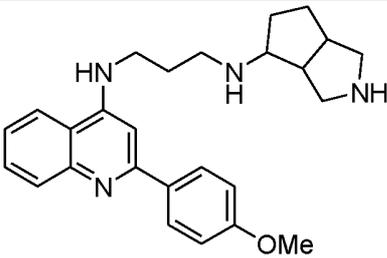
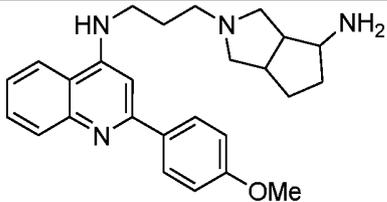
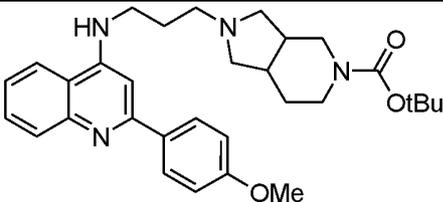
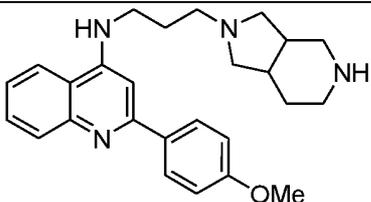
Номер примера	Структура	Активность (мкМ)
1		0,28
2		0,11

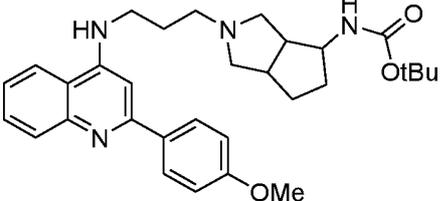
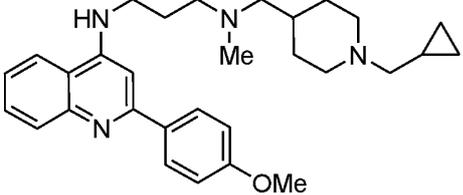
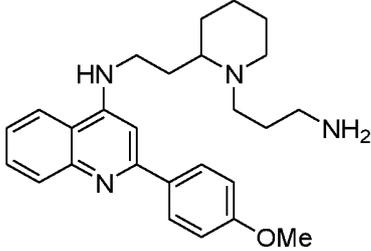
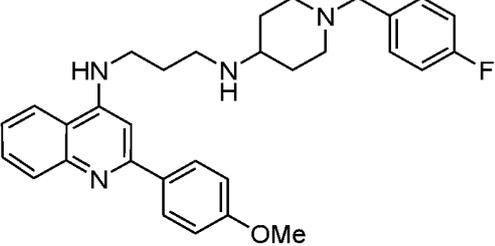
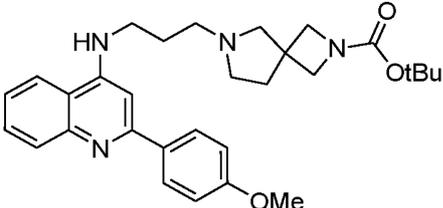
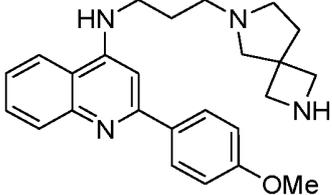
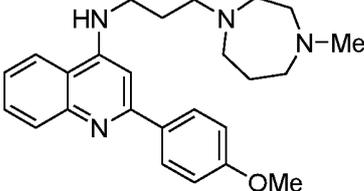
3		0,08
4		0,22
5		0,24
6		0,76
7		0,22
8		0,08
9		0,05

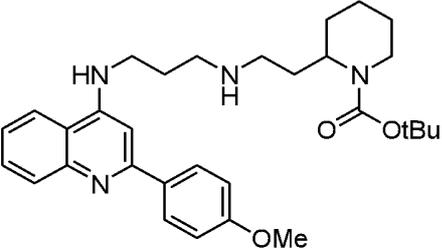
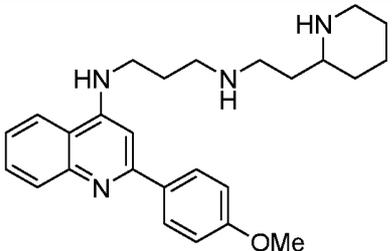
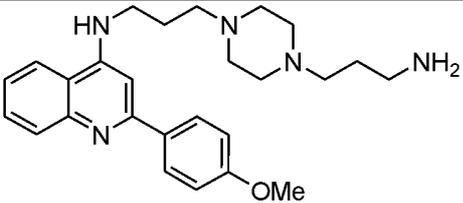
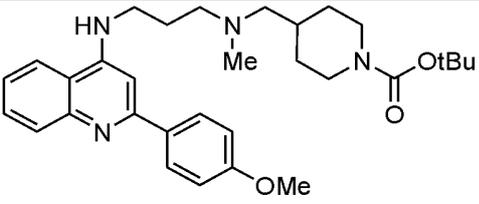
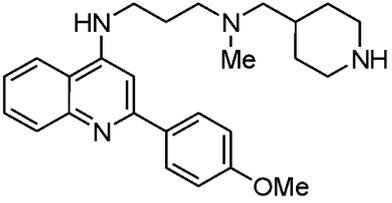
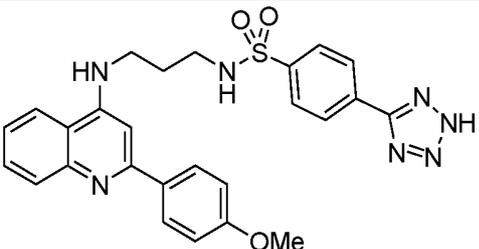
10		0,65
11		0,05
12		0,08
13		0,33
14		0,90
15		0,80
16		1,42

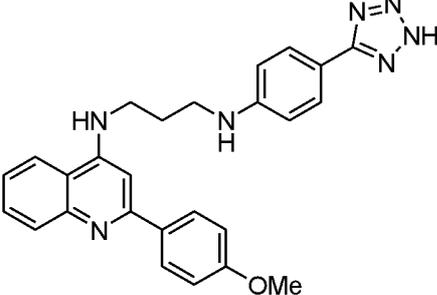
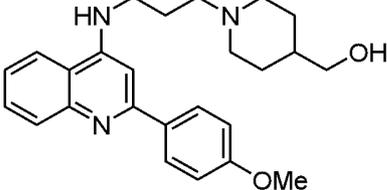
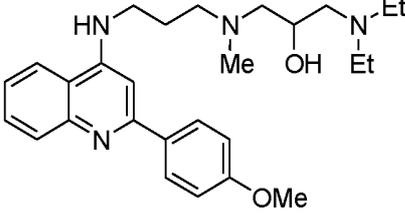
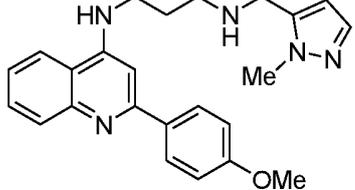
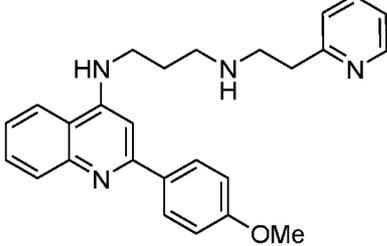
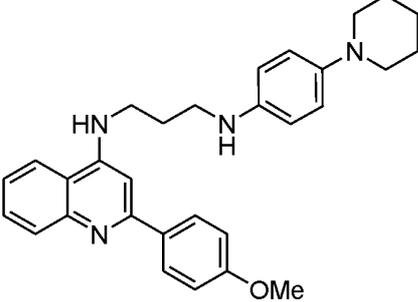
17		0,18
18		1,41
19		0,95
20		0,13
21		0,12
22		0,68
23		0,24

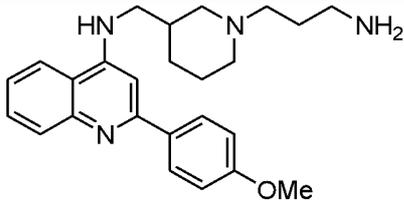
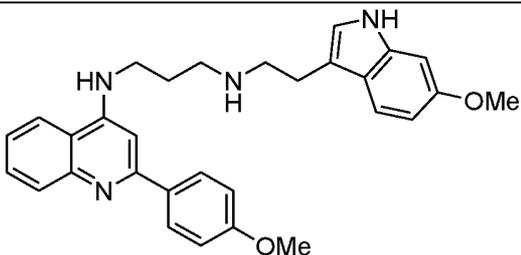
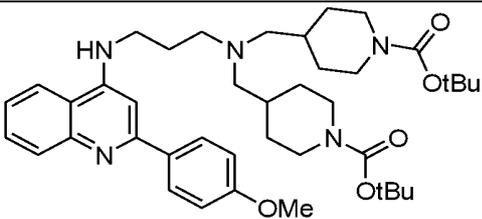
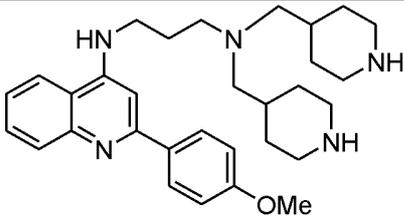
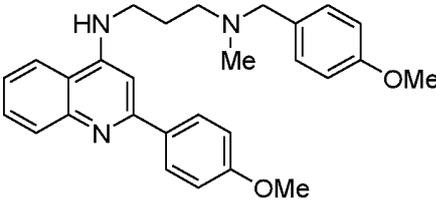
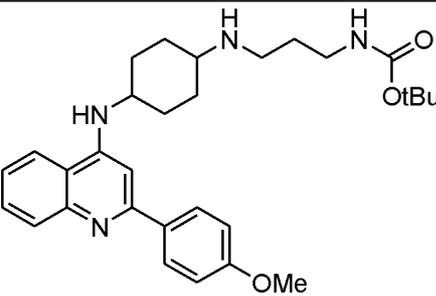
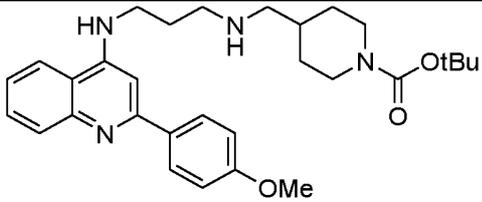
24		1,11
25		0,22
26		0,15
27		2,08
28		1,21
29		0,08
30		0,35

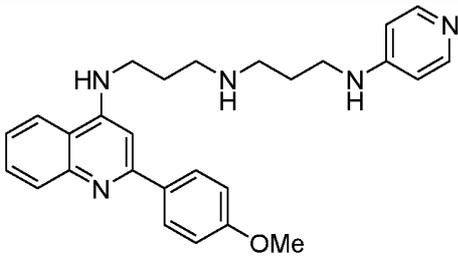
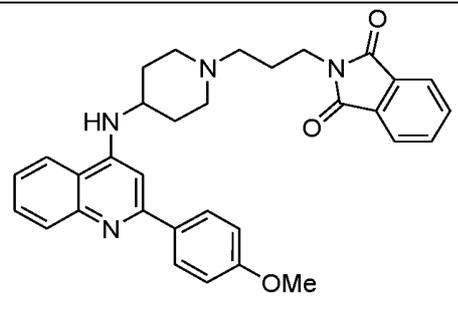
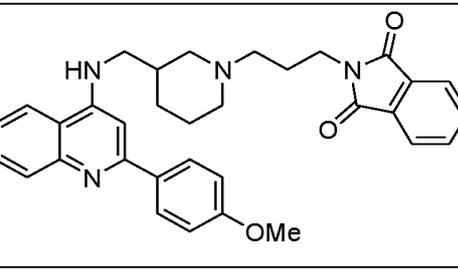
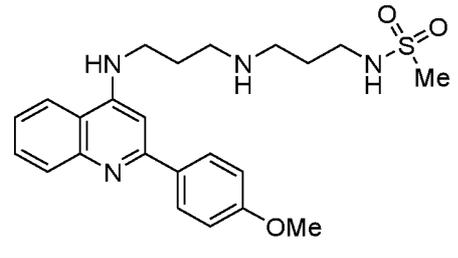
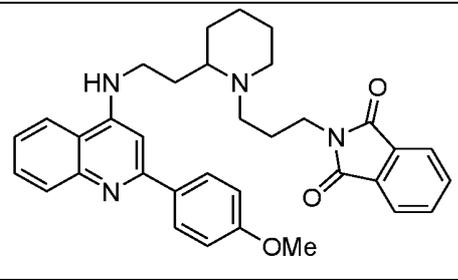
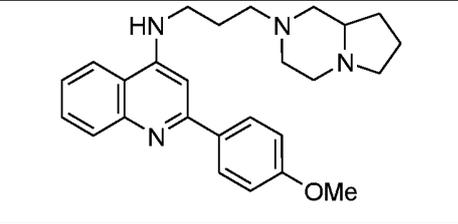
31		0,35
32		2,21
33		0,18
34		0,21
35		2,67
36		0,15

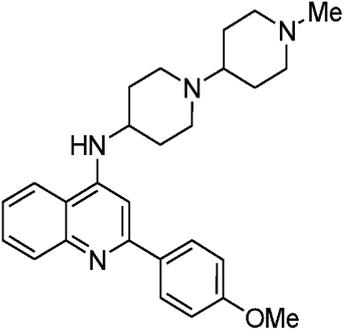
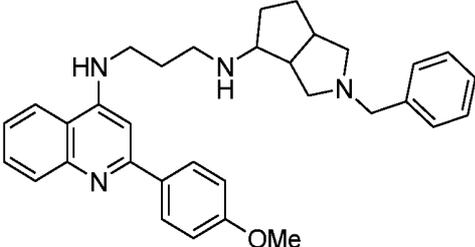
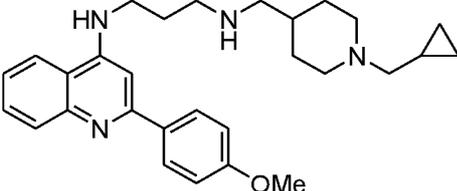
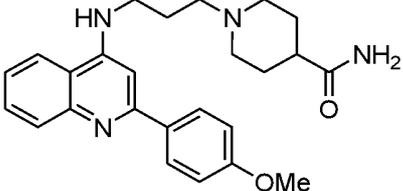
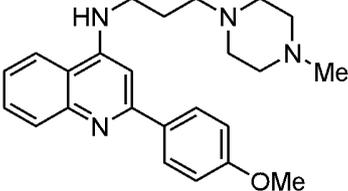
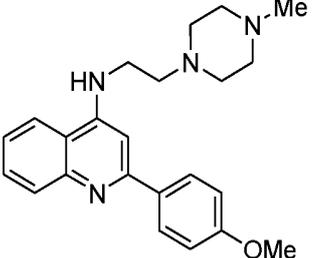
37		2,21
38		0,22
39		0,13
40		0,30
41		1,47
42		0,23
43		1,19

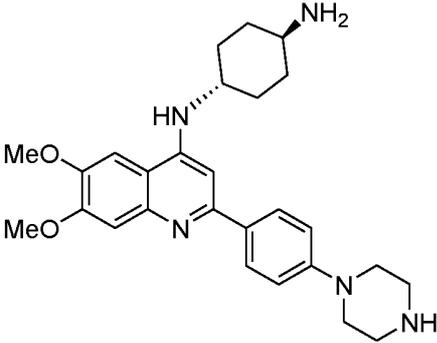
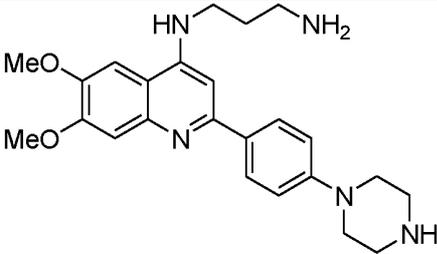
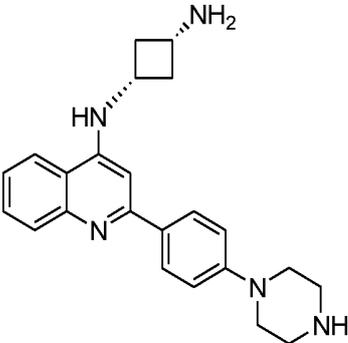
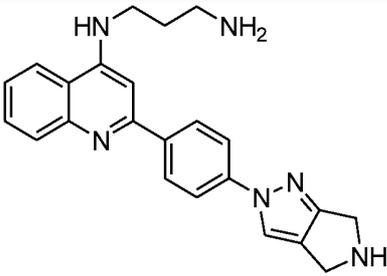
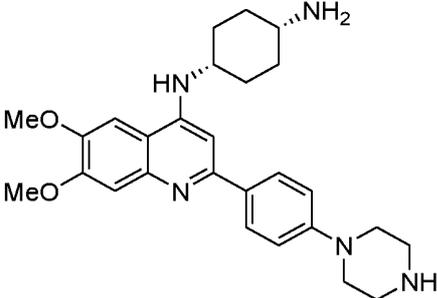
44		2,07
45		0,71
46		0,36
47		4,05
48		0,10
49		7,20

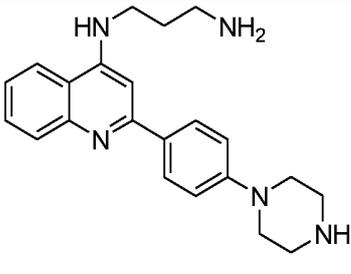
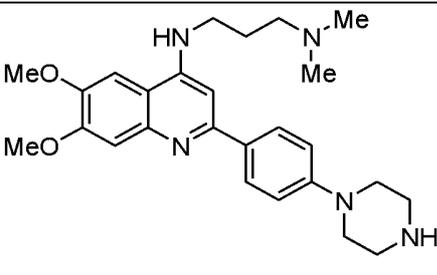
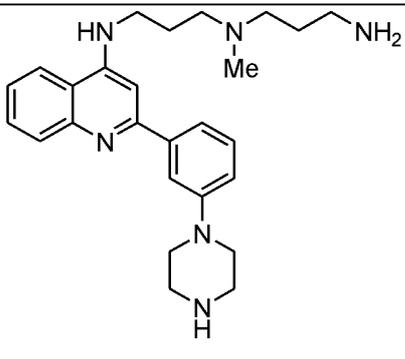
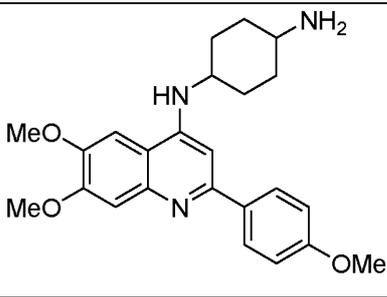
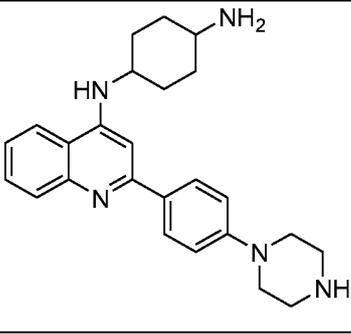
50		15,26
51		1,49
52		0,17
53		3,27
54		1,92
55		0,97

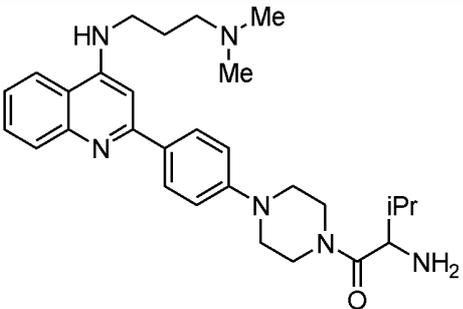
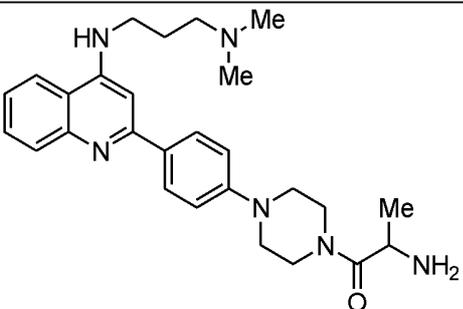
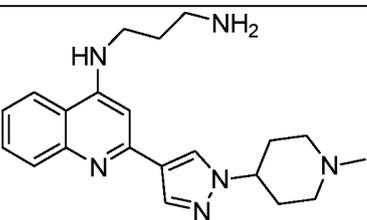
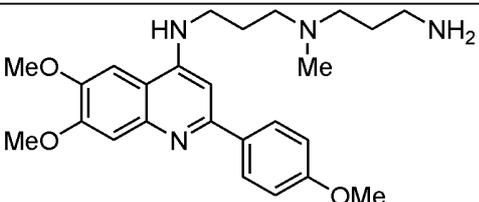
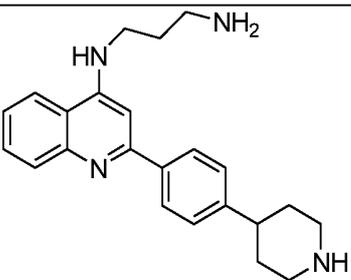
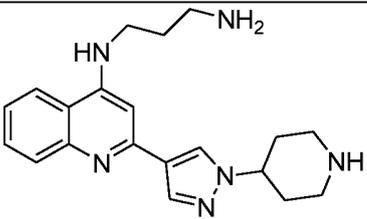
56		0,3
57		0,26
58		26,73
59		0,10
60		1,97
61		1,35
62		1,16

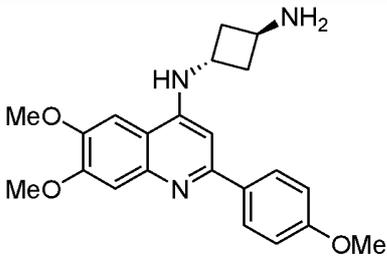
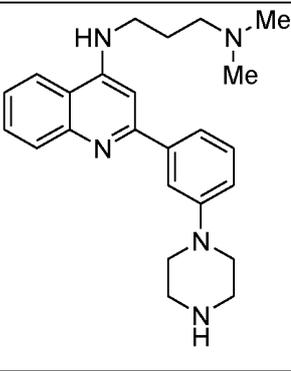
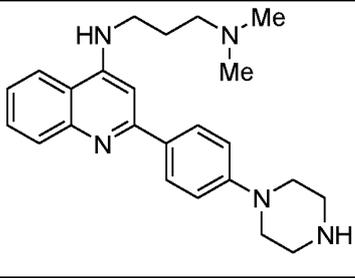
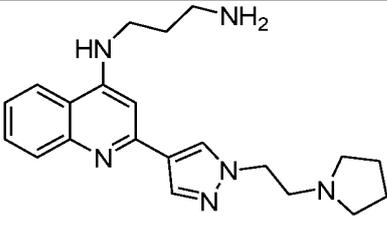
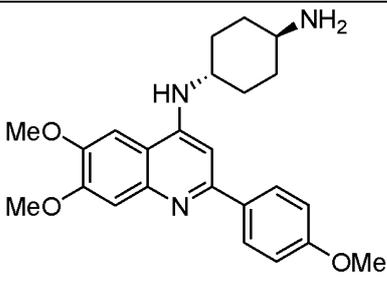
63		0,10
64		3,6
65		0,73
66		1,41
67		0,29
68		2,16

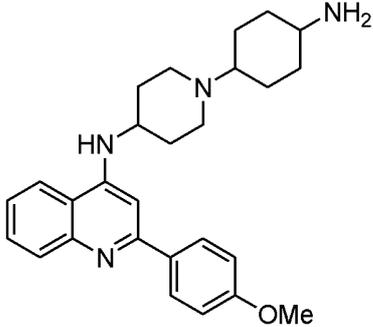
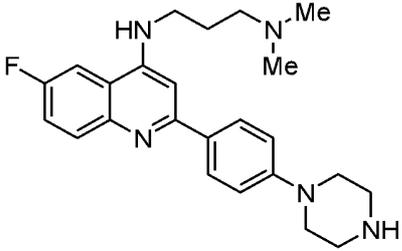
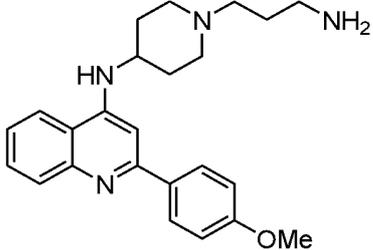
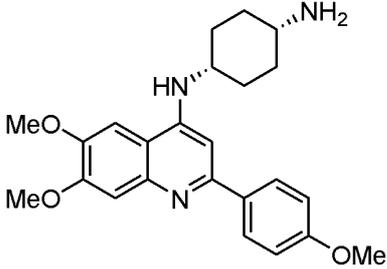
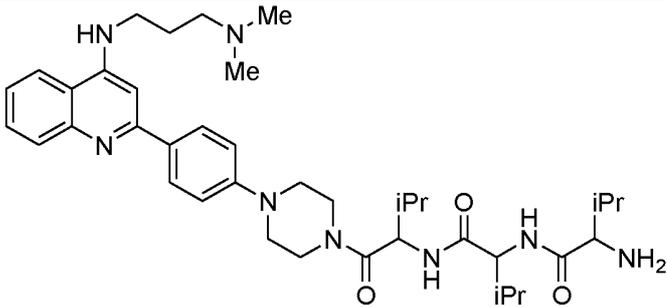
69		0,47
70		0,17
71		0,10
72		0,93
73		1,71
74		1,85

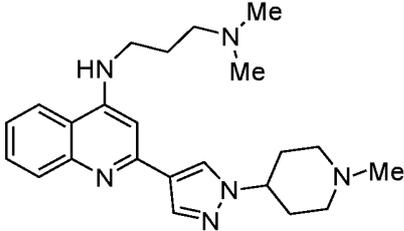
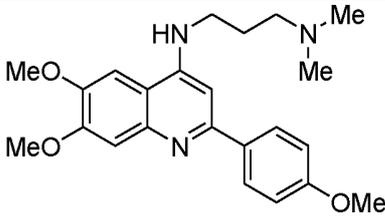
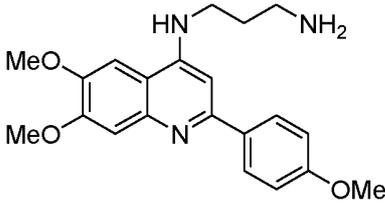
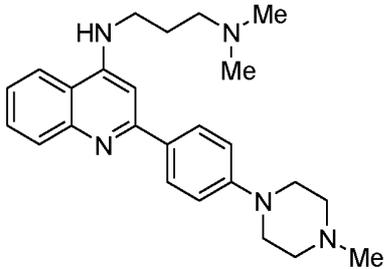
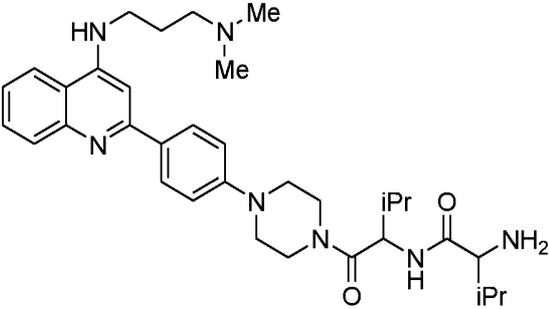
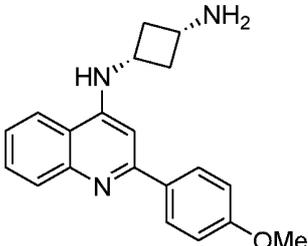
81		0,03
82		0,03
83		0,03
84		0,04
85		0,04

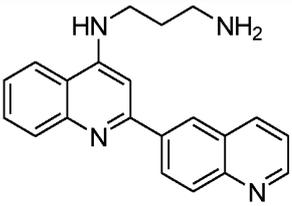
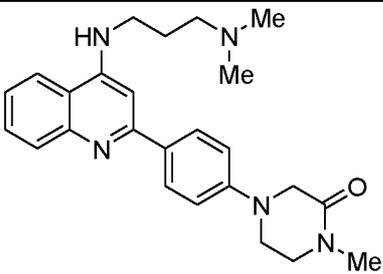
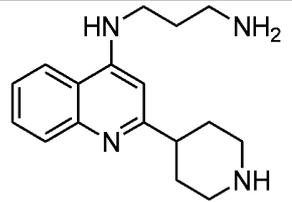
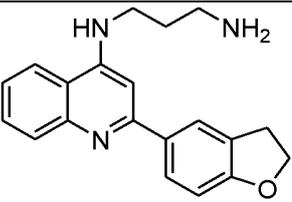
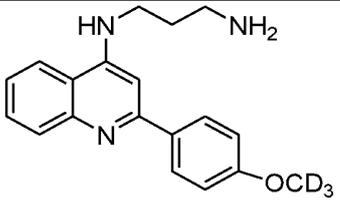
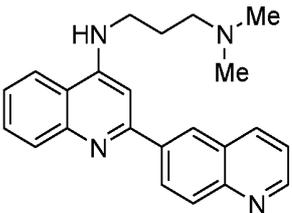
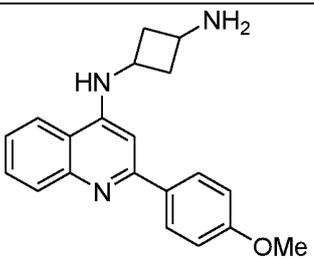
86		0,05
87		0,05
88		0,06
89		0,08
90		0,08

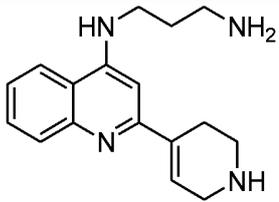
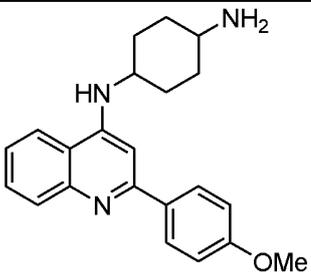
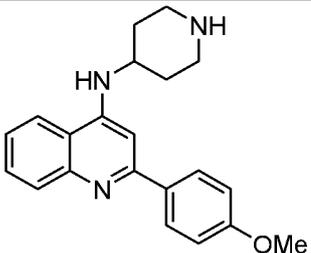
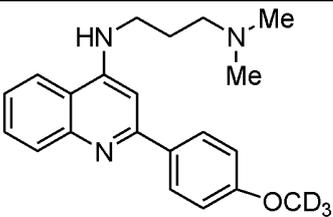
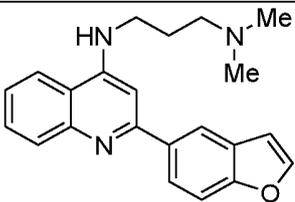
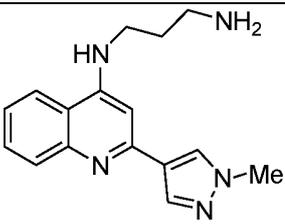
91		0,09
92		0,09
93		0,09
94		0,10
95		0,11
96		0,12

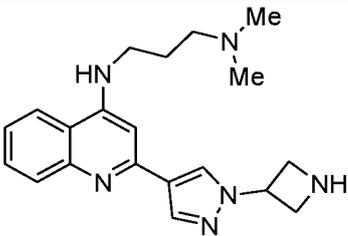
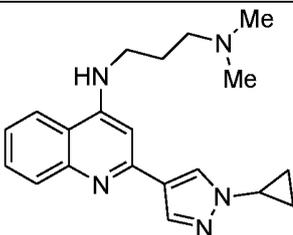
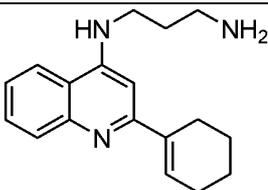
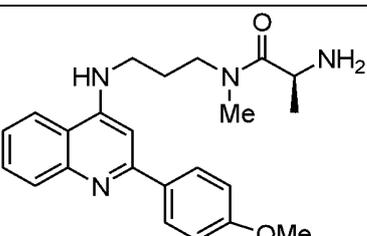
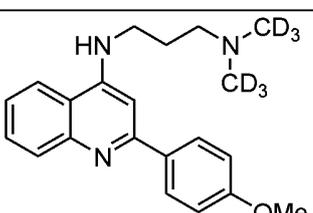
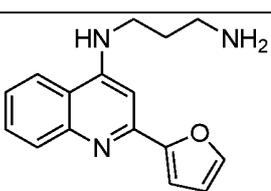
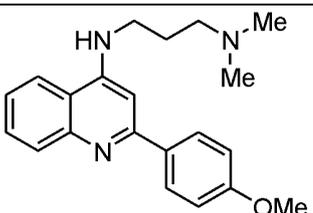
97		0,13
98		0,14
99		0,15
100		0,16
101		0,17

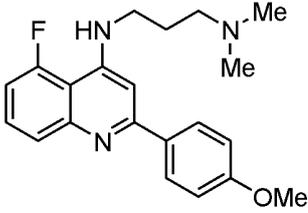
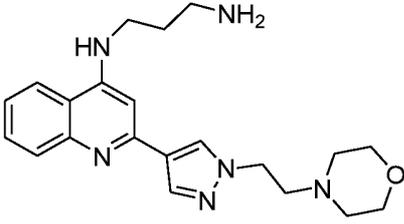
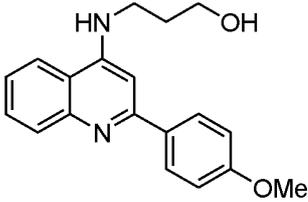
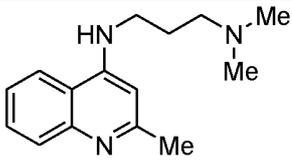
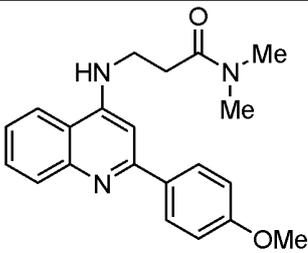
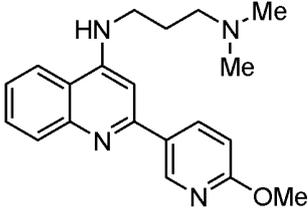
102		0,18
103		0,22
104		0,22
105		0,23
106		0,24

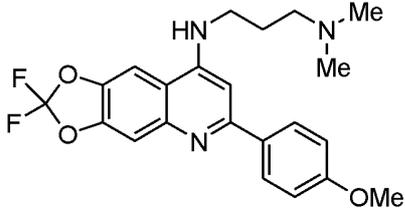
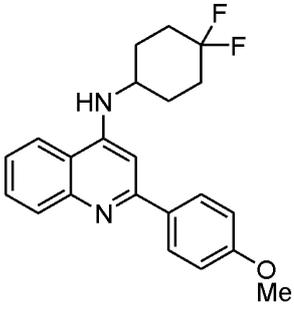
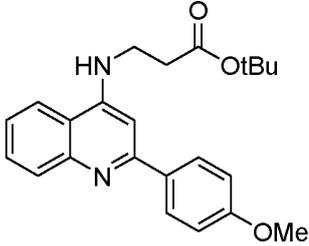
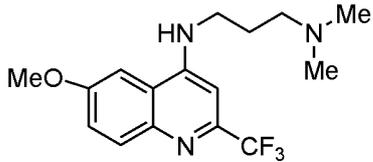
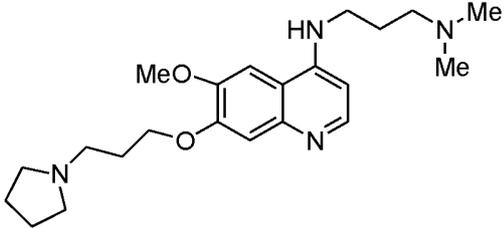
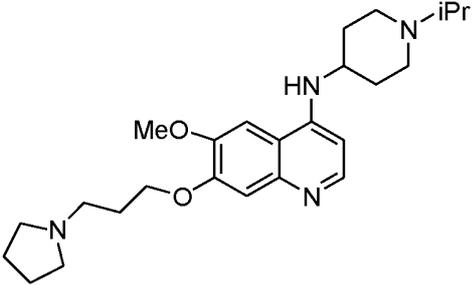
107		0,26
108		0,27
109		0,29
110		0,31
111		0,42
112		0,49

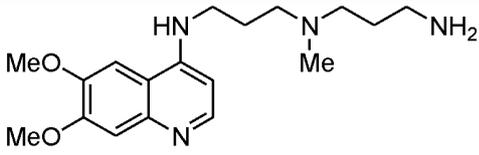
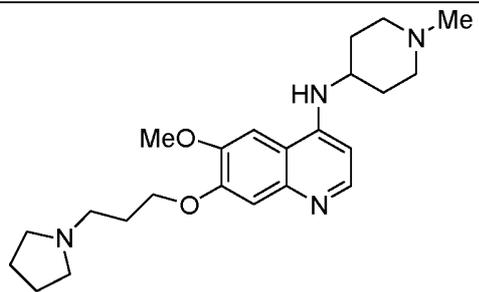
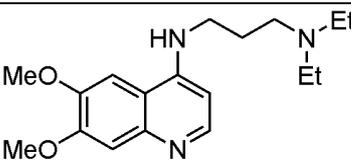
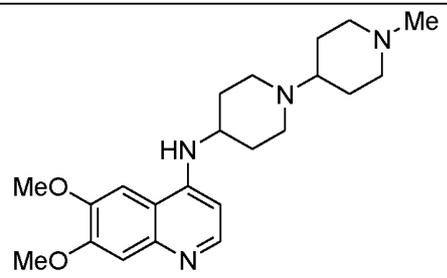
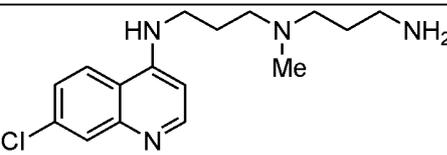
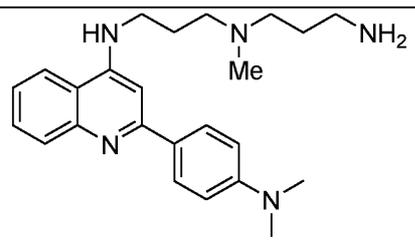
113		0,57
114		0,60
115		0,61
116		0,64
117		0,76
118		0,80
119		0,82

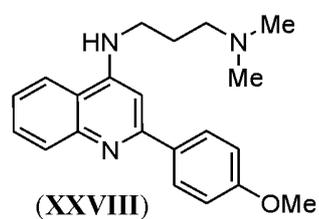
120		0,87
121		1,07
122		1,17
123		1,21
124		1,28
125		1,30

126		1,49
127		1,51
128		1,57
129		1,66
130		1,78
131		2,55
132		2,72

133		2,90
134		2,94
135		31,7
136		38,5
137		45,6
138		52,6
139		6,51

140		6,56
141		64,5
142		65,3
143		79,4
144		0,01
145		1,30

146		0,41
147		0,84
148		0,26
149		1,16
150		0,22
151		подлежит определению



[538] Ранее описана активность соединения (**XXVIII**), обозначенного как соединение **1** в публикации *Biochimie*, **2012**, *94*, 1974-1981. Обнаружено, что данное соединение было активным в анализе Alpha-screen TDP-43, однако с применением bt-(TG)₆, а не bt-TAR32. Кроме того, (**XXVIII**) ускоряет расщепление TDP-43 под действием каспазы-7. Однако обнаружен неожиданно существенный скачок активности, если к концевой аминогруппе присоединен дополнительный заместитель, представляющий собой аминоалкил или алкоксиалкил. Например, пример 3 демонстрирует увеличение активности в 11-18 раз (в среднем в 14 раз) в том же анализе Alpha-screen с использованием bt-TAR32, при параллельном сравнении указанных двух соединений в трех независимых анализах.

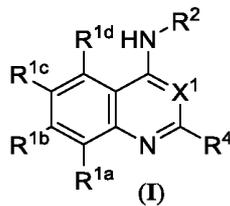
[539] Описано (Eersel et al. *PLoS ONE*, **2011**, *6*, e22850), что ингибирование активности протеасом в нейрональных клетках приводит к накоплению и агрегированию TDP-43 в цитоплазме, что воспроизводит основные патологические признаки нейродегенеративного заболевания, включая амиотрофический боковой склероз (ALS), лобно-височную лобарную дегенерацию (FTLD) и болезнь Альцгеймера (AD). Для изучения последствий ингибирования связывания нуклеиновой кислоты с TDP-43 для указанных связанных с заболеванием патологий, обрабатывали клетки нейробластомы (SH-SY5Y) и глиобластомы (A172) человека ингибитором протеасом бензилоксикарбонил-1-лейцил-1-лейцил-1-лейциналем (MG-132) в присутствии и в отсутствие примера 3 (**Фигура 1**). Экстракты цитоплазматического белка получали через 20 часов обработки и разделяли на денатурирующем геле для идентификации иммуно-реактивных продуктов TDP-43 с помощью вестерн-блоттинга. На **Фигуре 1А** полноразмерные частицы TDP-43 с размером 43 кДа были заметны во всех образцах, а обработка MG-132 приводила к возникновению полосы с более высокой ММ, составляющей 70 кДа, что свидетельствует об агрегации (трек 3 для клеток SH-SY5Y и треки 5 и 9 для клеток A172). Важно, что реактивный продукт размером 70 кДа отсутствовал в обоих типах клеток, совместно обработанных MG-132 и примером 3 (трек 2 для клеток SH-SY5Y и трек 7 для клеток A172). Наблюдали лишь небольшое влияние на уровень продукта размером 70 кДа при совместной обработке клеток SH-SY5Y и MG132 и соединением (**XXVIII**) (трек 1). Исследование дозозависимого ответа в клетках A172 (**Фигура 1В**) показала прогрессирующее снижение уровней полосы 70 кДа относительно полноразмерного TDP-43 при увеличении концентраций примера 3 с 0,5 до 50 мкМ. В совокупности, полученные результаты свидетельствуют о том, что ингибирование связывания нуклеиновой кислоты снижает уровни агрегации TDP-43, которая сопряжена и участвует в опосредовании нейрональных патологий некоторых нейродегенеративных заболеваний.

[540] В данной заявке различные публикации упомянуты по имени автора и дате, или по номеру патенту, или по номеру публикации патента. Полное описание указанных публикаций включено в данную заявку посредством ссылки для более полного описания уровня техники, известного специалистам в данной области техники, на момент описания данного изобретения и подачи заявки. Однако цитирование в данном документе ссылок не следует толковать как признание того, что указанная ссылка является известным уровнем техники для данного изобретения.

[541] Специалисты в данной области техники понимают или при помощи не более чем стандартных экспериментов могут определить многочисленные эквиваленты конкретных способов, описанных в данном документе. Такие эквиваленты считаются входящими в объем данного изобретения и охвачены следующей формулой изобретения. Кроме того, предусмотрено, что конкретные элементы в списках элементах, или группы подклассов элементов в пределах более крупных групп элементов можно комбинировать с другими конкретными элементами, группами подклассов элементов или более крупными группами элементов, независимо от того, присутствует ли в данном документе специальное описание, определяющее такую комбинацию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Соединение, имеющее формулу (I):



его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс, где:

X^1 выбран из группы, состоящей из азота и CH ;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкила), $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкила), C_{1-4} линейного алкокси и C_{3-4} разветвленного алкокси;

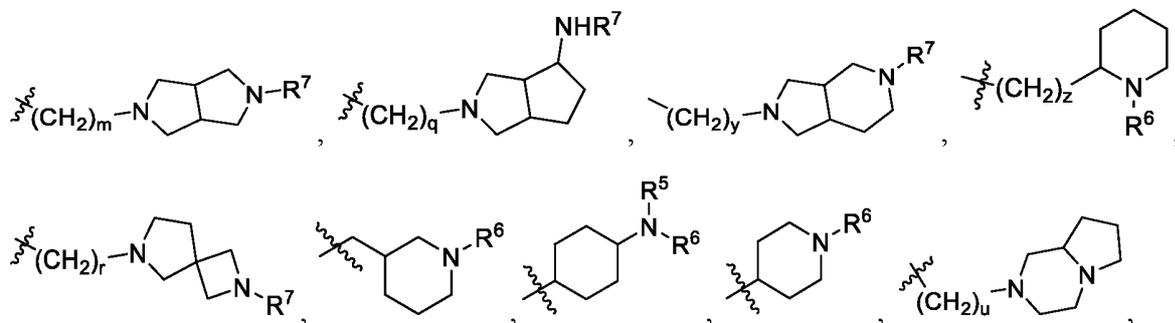
R^{1b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкила), $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкила), C_{1-4} линейного алкокси и C_{3-4} разветвленного алкокси;

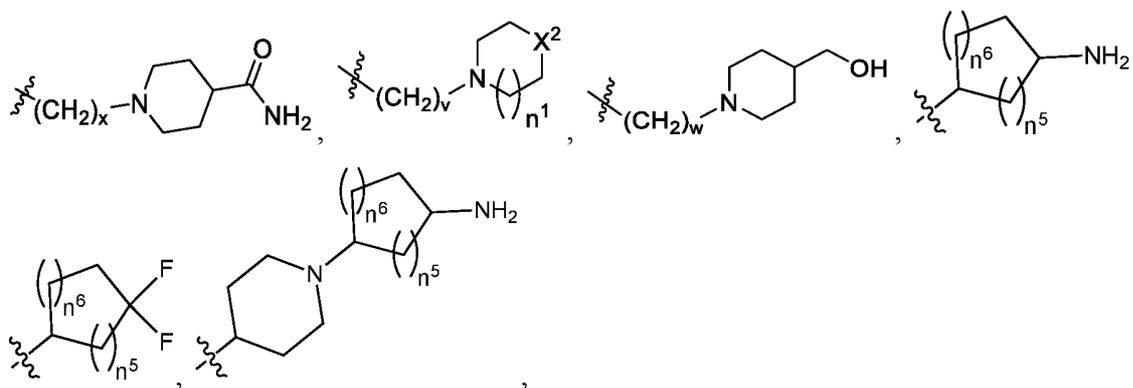
R^{1c} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкила), $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкила), C_{1-4} линейного алкокси и C_{3-4} разветвленного алкокси;

R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, CF_3 , OCF_3 , C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $(C_{2-8}$ диалкиламино) $(C_{2-4}$ алкила), $(C_{3-6}$ алкиленамино) $(C_{2-4}$ алкила), C_{1-4} линейного алкокси и C_{3-4} разветвленного алкокси;

причем любые два, выбранных из группы, состоящей из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , необязательно связаны с образованием кольца;

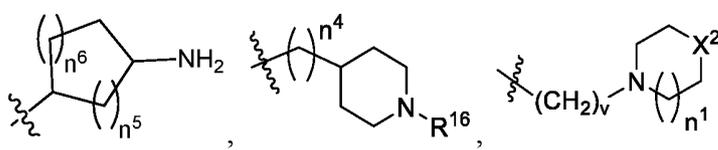
R^2 выбран из группы, состоящей из $-(CH_2)_n-NR^5R^6$, $-(CH_2)_nC(O)-NR^5R^6$,

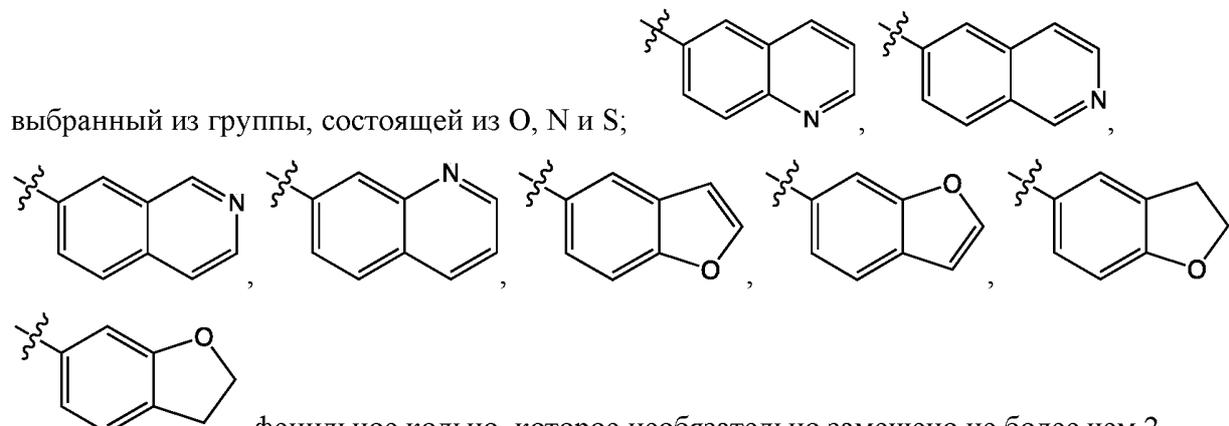




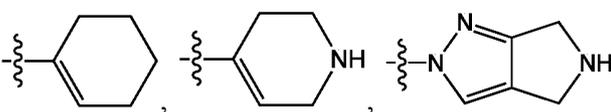
n^1 равен 1 или 2;

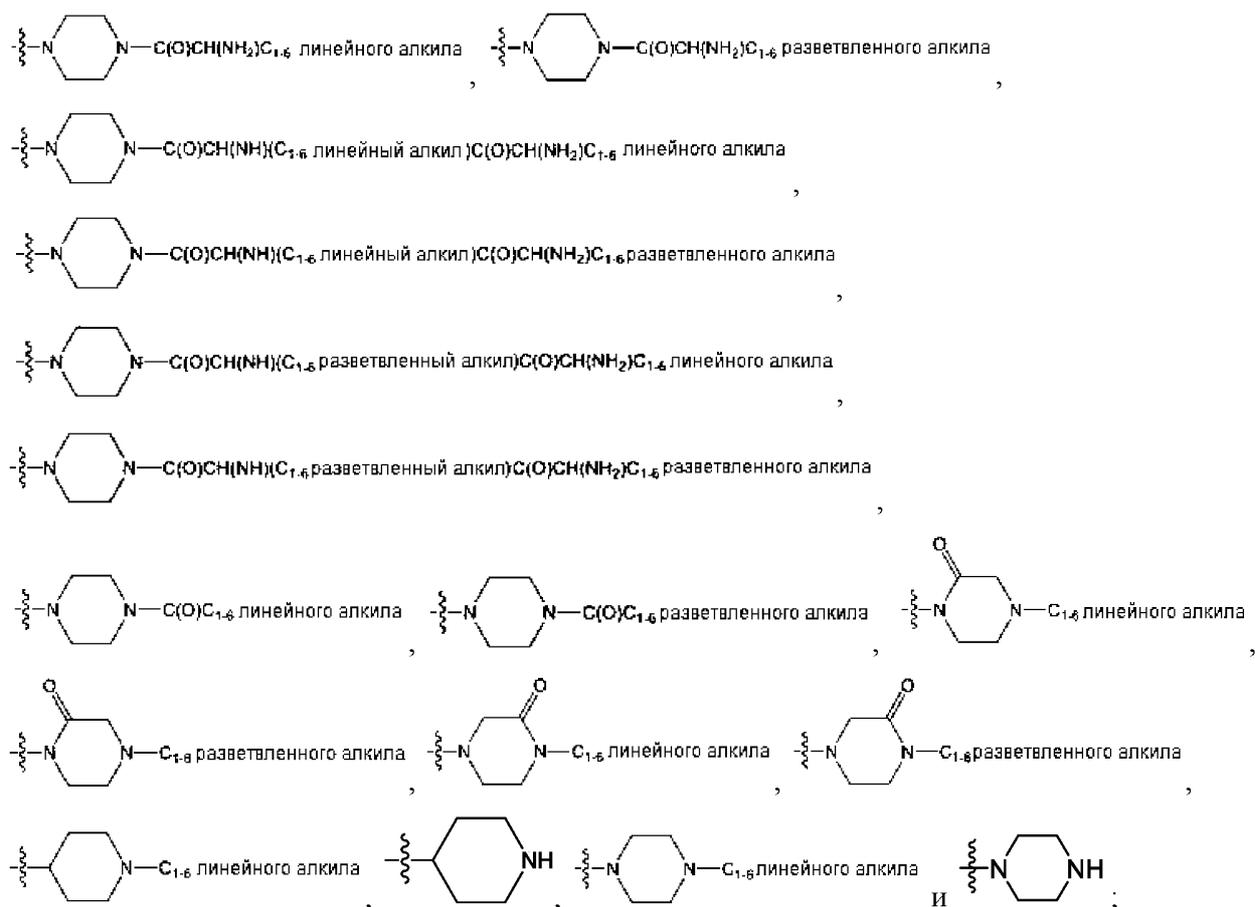
R^4 представляет собой водород, CF_3 ; пятичленное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S, которое необязательно замещено не более чем 2, выбранными из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, C_{1-4} линейного алкокси, C_{3-4} разветвленного алкокси, CF_3 ,

CF_3O , галогена, ; пятичленное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом,

выбранный из группы, состоящей из O, N и S;  , фенильное кольцо, которое необязательно замещено не более чем 2

группами, выбранными из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, C_{1-4} линейного алкокси, C_{3-4} разветвленного алкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, CF_3 , CF_3O ,

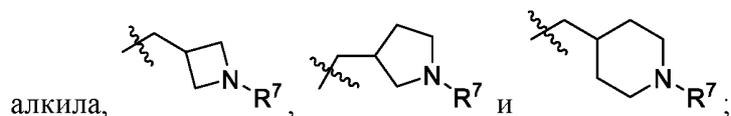
галогена, $NR^{3a}R^{3b}$, $SO_2NR^{3a}R^{3b}$, $NHSO_2R^{3a}$, 



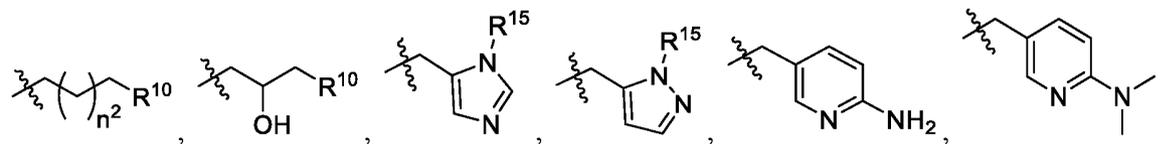
R^{3a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

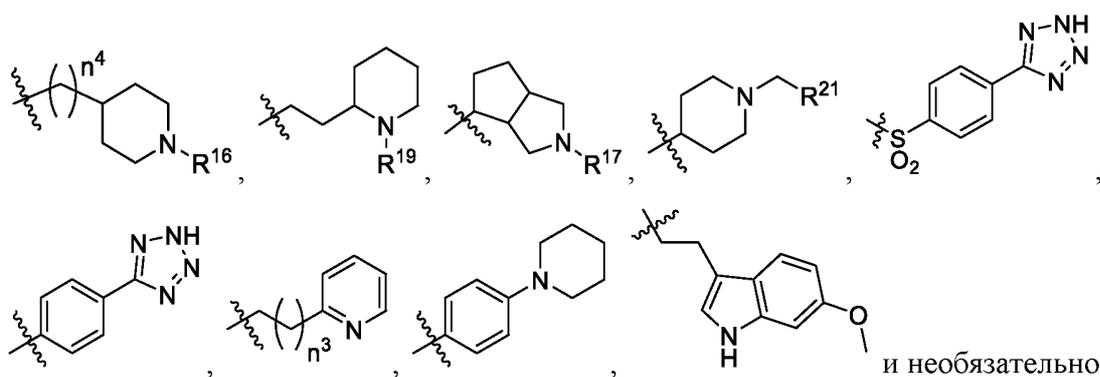
R^{3b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $-CH_2-(C_{1-6}$ циклоалкила), $C(O)C_{1-6}$ линейного алкила, $C(O)C_{3-6}$ разветвленного алкила, $C(O)CH(NH_2)C_{1-6}$ линейного алкила, $C(O)CH(NH_2)C_{3-6}$ разветвленного

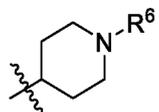


R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила,





и обязательно замещенной бензильной группы, причем обязательно замещенная бензильная группа замещена 0-2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} линейного галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} линейного алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} линейного галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкила, арила,

гетероцикла и гетероарила, при условии, что если R^2 представляет собой , то R^6 не представляет собой водород, C_{1-4} линейный алкил, C_{3-4} разветвленный алкил или бензил;

n^2 равен 1 или 2;

n^3 равен 0 или 1;

n^4 равен 0 или 1;

n^5 равен 0, 1 или 2;

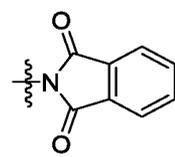
n^6 равен 0 или 1;

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода и $\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$;

R^8 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

X^2 выбран из группы, состоящей из одинарной связи, кислорода, CH_2 , CHOH и NR^9 ;

R^9 представляет собой C_{1-4} линейный алкил, который необязательно замещен группой NH_2 ;

R^{10} выбран из группы, состоящей из OH , OR^{11} , $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{22}$ и  ;

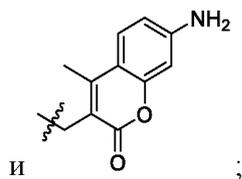
R^{11} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{12} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, C_{1-4} линейного фторалкила, $C(O)R^{14}$;

R^{13} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила и гетероарила;

R^{12} и R^{13} вместе с атомами, с которыми они связаны, могут необязательно образовывать кольцо из 3-6 атомов;

R^{14} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила



R^{15} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{16} выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного алкила, $CH_2-(C_{1-6}$ циклоалкила) и $C(O)R^{18}$;

R^{17} выбран из группы, состоящей из водорода, бензила и $C(O)OR^8$;

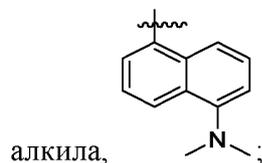
R^{18} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{19} выбран из группы, состоящей из водорода и $C(O)R^{20}$;

R^{20} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила и C_{3-4} разветвленного алкила;

R^{21} представляет собой бензольное кольцо, которое необязательно замещен 0-2 группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{3-7} разветвленного алкила, C_{1-6} линейного галогеналкила, C_{3-7} разветвленного галогеналкила, C_{1-6} линейного алкокси, C_{3-7} разветвленного алкокси, C_{1-6} линейного галогеналкокси, C_{3-7} разветвленного галогеналкокси, C_{3-7} циклоалкила, арила, гетероцикла и гетероарила;

R^{22} выбран из группы, состоящей из C_{1-4} линейного алкила, C_{3-4} разветвленного



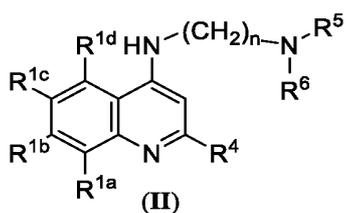
n равен 2, 3 или 4;

m равен 2, 3 или 4;

q равен 2, 3 или 4;

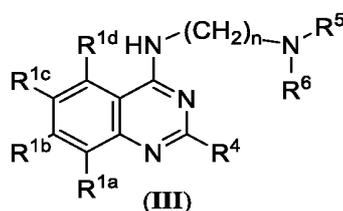
- у равен 2, 3 или 4;
- и равен 2, 3 или 4;
- v равен 2, 3 или 4;
- w равен 2, 3 или 4;
- z равен 1, 2 или 3;
- г равен 2, 3 или 4; и
- х равен 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (II):



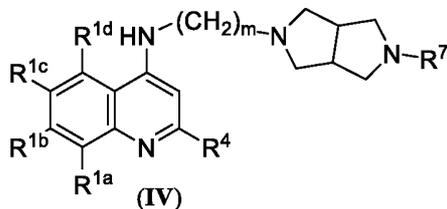
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

3. Соединение по п. 1, имеющее формулу (III):



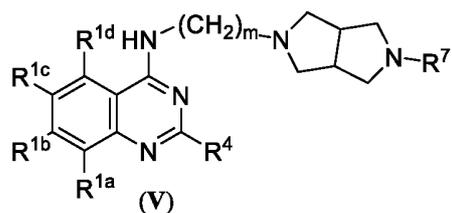
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

4. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IV):



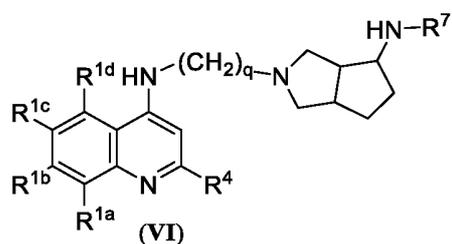
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

5. Соединение по п. 1, имеющее формулу (V):



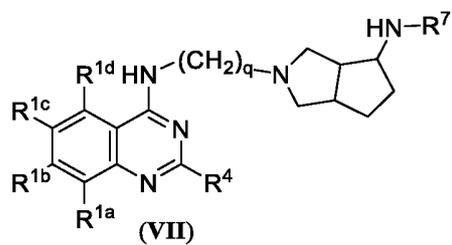
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

6. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VI):



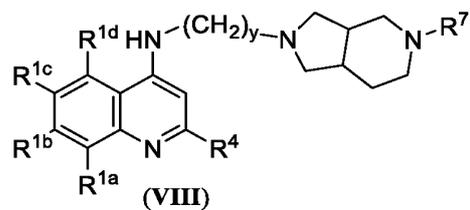
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

7. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VII):



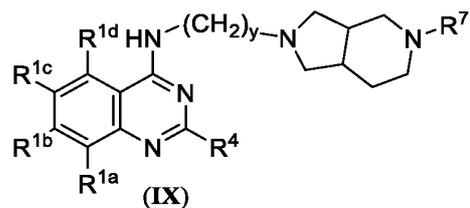
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

8. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VIII):



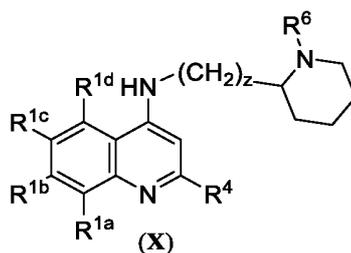
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

9. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IX):



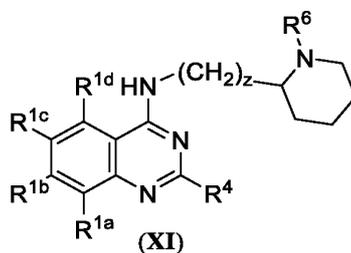
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

10. Соединение по п. 1, имеющее формулу (X):



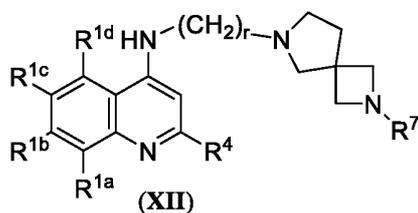
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

11. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XI):



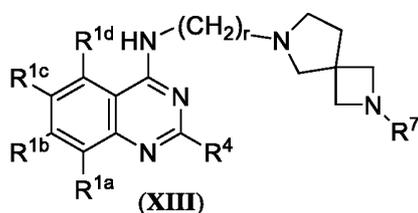
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство и комплекс.

12. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XII):



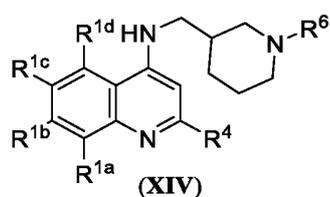
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

13. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XIII):



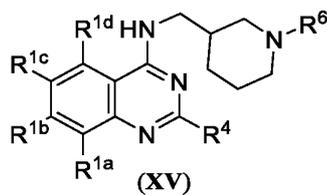
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

14. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XIV):



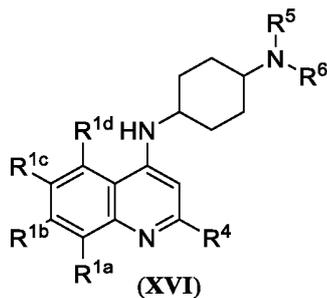
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

15. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XV):



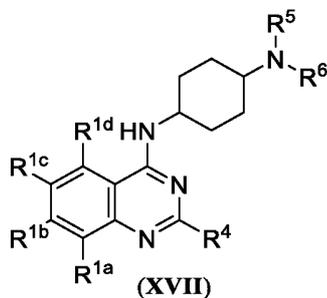
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

16. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XVI):



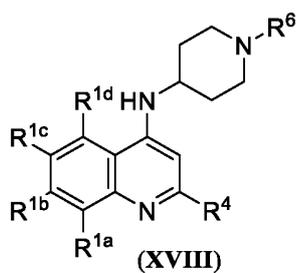
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

17. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XVII):



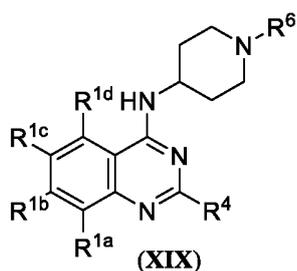
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

18. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XVIII):



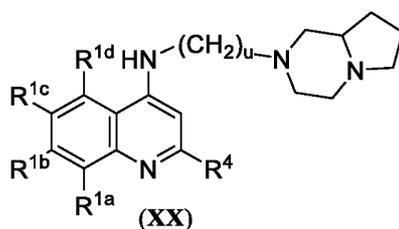
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

19. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XIX):



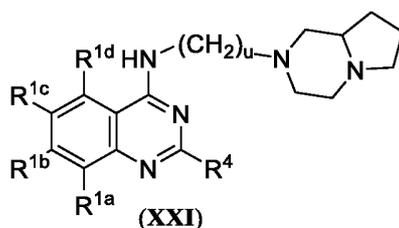
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

20. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XX):



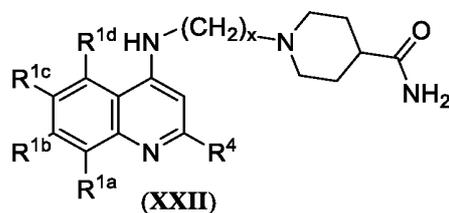
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

21. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XXI):



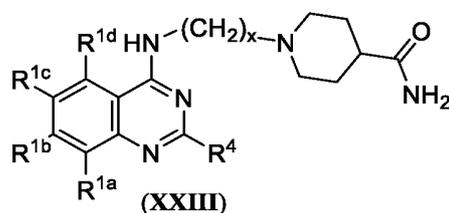
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

22. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XXII):



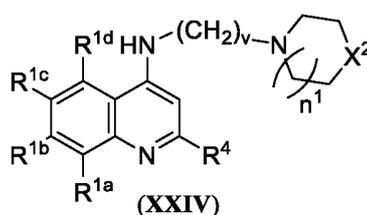
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

23. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XXIII):



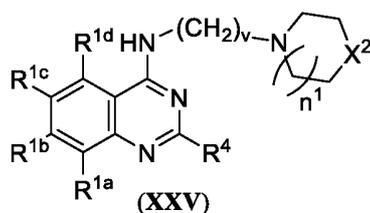
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

24. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XXIV):



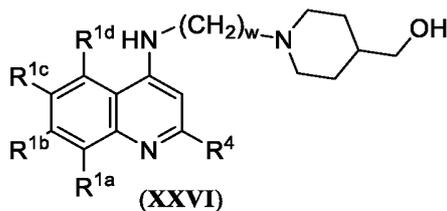
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

25. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XXV):



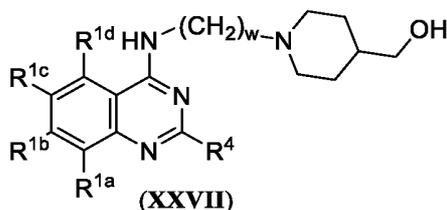
его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

26. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XXVI):



его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

27. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XXVII):



его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

28. Соединение по п. 1, представляющее собой:

N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^1, N^3, N^3 -триметилпропан-1,3-диамин;

2-(4-метоксифенил)-N-(3-{метил[3-(метиламино)пропил]амино}пропил)хинолин-4-амин;

N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(3-(пиперидин-1-ил)пропил)пропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -метил- N^3 -(3-(пиперидин-1-ил)пропил)пропан-1,3-диамин;

трет-бутил- N -{3-[(3-{[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)амино]пропил}карбамат;

N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(5-фтор-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамин;

N -{3-[(3-аминопропил)амино]пропил}-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(6-метокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(2-(2-метил-4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^1, N^4 -диметилбутан-1,4-диамин;

N^1 -(2-фторэтил)- N^3 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^1, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропан-1-ол;

N -(3-(3-метоксипропиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

N -(3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-иламино)пропил)- N -(3-аминопропил)ацетамид;

N^1 -(циклопропилметил)- N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

трет-бутил-3-(((3-(диметиламино)пропил)(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилат;

трет-бутил-4-(((3-(диметиламино)пропил)(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат;

N^1 -(азетидин-3-илметил)- N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметил- N^1 -(пиперидин-4-илметил)пропан-1,3-диамин;

N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пропан-1,3-диамин;

N-(3-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

N¹-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин;

1-(диметиламино)-3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)пропан-2-ол;

1-(3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)метиламино)пропил)пиперидин-4-ол;

трет-бутил-5-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-(1H)-карбоксилат;

N¹-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин;

N¹-(3-аминопропил)-N¹-метил-N³-(2-(4-пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-метил-N³-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пропан-1,3-диамин;

N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-метил-N³-(2-(пиперидин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамин;

трет-бутил-(2-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)карбамат;

N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропан-1,3-диамин;

N-(3-(4-аминогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

трет-бутил-2-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилат;

N-(3-(гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

трет-бутил-4-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат;

N^1 -((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)метил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамин;

N-(2-(1-(3-аминопропил)пиперидин-2-ил)этил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

N^1 -(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

трет-бутил-6-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат;

N-(3-(2,6-diazаспиро[3.4]октан-6-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

2-(4-метоксифенил)-N-(3-(4-метил-1,4-diazепан-1-ил)пропил)хинолин-4-амин;

трет-бутил-2-(2-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилат;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(2-(пиперидин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамин;

N-(3-(4-(3-аминопропил)пиперазин-1-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

трет-бутил-4-{{(3-{{(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино}пропил)(метил)амино}метил}}пиперидин-1-карбоксилат;

N-(3-(N-метил-N-((пиперидин-4-ил)метил)амино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

N-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-4-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамид;

N^1 -(4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

(1-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-4-ил)метанол;

1-(диэтиламино)-3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропан-2-ол;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)пропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(2-(пиридин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(4-(пиперидин-1-ил)фенил)пропан-1,3-диамин;

N-((1-(3-аминопропил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

N-(3-(2-(6-метокси-1H-индол-3-ил)этиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

трет-бутил-4-{{1-[(трет-бутоксикарбонил]пиперидин-4-ил}метил)(3-{[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)амино]метил}пиперидин-1-карбоксилат;
N-(3-(бис((пиперидин-4-ил)метил)амино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;
N¹-(4-метоксибензил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин;
трет-бутил-(3-((4-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)циклогексил)амино)пропил)карбамат;
трет-бутил-4-{{3-{{2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)амино]метил}пиперидин-1-карбоксилат;
N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-(3-(пиридин-4-иламино)пропил)пропан-1,3-диамин;
2-(3-(4-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион;
2-(3-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион;
N-(3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропил)метансульфонамид;
2-(3-(2-(2-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-ил)пропил)изоиндолин-1,3-дион;
N-(3-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;
2-(4-метоксифенил)-N-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)хинолин-4-амин;
N¹-(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
N¹-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
1-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-4-карбоксамид.
2-(4-метоксифенил)-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)хинолин-4-амин;
2-(4-метоксифенил)-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)хинолин-4-амин;
2-(4-метоксифенил)-N-(3-морфолинопропил)хинолин-4-амин;
2-(7-амино-4-метил-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-N-(3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)пропил)ацетамид;

5-(диметиламино)-N-{3-[(3-{[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)(метил)амино]пропил}нафталин-1-сульфонамид;

цис-N¹-(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-диамин;

транс-N¹-(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-диамин;

транс-N¹-(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин;

N¹-(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

цис-N¹-(2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-диамин;

N¹-(2-(4-(5,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-2(4H)-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

цис-N¹-(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин;

N¹-(2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

N¹-(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)-N³,N³-диметилпропан-1,3-диамин;

N¹-(3-аминопропил)-N¹-метил-N³-(2-(3-пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

N¹-(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин;

N¹-(2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин;

2-амино-1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-метилбутан-1-он;

2-амино-1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

N¹-(2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

N¹-(3-аминопропил)-N³-(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамин;

N¹-(2-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

N¹-(2-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

транс-N¹-(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-диамин;

N¹,N¹-диметил-N³-(2-(3-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

N^1, N^1 -диметил- N^3 -(2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
 N^1 -(2-(1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
транс- N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин;
 N -(1-(4-аминоциклогексил)пиперидин-4-ил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;
 N^1 -(6-фтор-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;
 N -(1-(3-аминопропил)пиперидин-4-ил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;
цис- N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин;
 2-амино- N -(1-((1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-3-метилбутанамид;
 N^1, N^1 -диметил- N^3 -(2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
 N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;
 N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
 N^1, N^1 -диметил- N^3 -(2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
 2-амино- N -(1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-3-метилбутанамид;
цис- N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-диамин;
 N^1 -([2,6'-бихинолин]-4-ил)пропан-1,3-диамин;
 4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)-1-метилпиперазин-2-он;
 N^1 -(2-(пиперидин-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
 N^1 -(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
 N^1 -(2-(4-(метокси- d_3)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
 N^1 -([2,6'-бихинолин]-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;
 N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-диамин;
 N^1 -(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;
 N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин;

2-(4-метоксифенил)-*N*-(пиперидин-4-ил)хинолин-4-амин;

N^1 -(2-(4-(метокси- d_3)фенил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(бензофуран-5-ил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(1-(азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(циклогекс-1-ен-1-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

(*S*)-2-амино-*N*-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-*N*-метилпропанамид;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -бис(метил- d_3)пропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(фуран-2-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

N^1 -(5-фтор-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(2-(1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропан-1-ол;

N^1 -(2-(2-метоксипиримидин-5-ил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

N^1, N^1 -диметил- N^3 -(2-метилхинолин-4-ил)пропан-1,3-диамин;

3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)-*N, N*-диметилпропанамид;

N^1 -(2-(6-метоксипиридин-3-ил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(2,2-дифтор-6-(4-метоксифенил)-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]хинолин-8-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

N-(4,4-дифторциклогексил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амин;

трет-бутил-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропаноат);

N^1 -(6-метокси-2-(трифторметил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

N^1 -(6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамин;

2-циклогексил-*N*-(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолин-4-амин;

N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(6,7-диметоксихинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамин;

6-метокси-*N*-(1-метилпиперидин-4-ил)-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хинолин-4-амин;

*N*¹-(6,7-диметоксихинолин-4-ил)-*N*³,*N*³-диэтилпропан-1,3-диамин;

6,7-диметокси-*N*-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)хинолин-4-амин;

*N*¹-(3-аминопропил)-*N*³-(7-хлорхинолин-4-ил)-*N*¹-метилпропан-1,3-диамин;

*N*¹-(3-аминопропил)-*N*³-(2-(4-(диметиламино)фенил)хинолин-4-ил)-*N*¹-метилпропан-1,3-диамин;

его энантиомер, диастереомер, гидрат, сольват, фармацевтически приемлемая соль, изотопный аналог, пролекарство или комплекс.

29. Композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п. 1.

30. Композиция по п. 29, дополнительно содержащая по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

31. Композиция по п. 30, отличающаяся тем, что по меньшей мере одно соединение представляет собой по меньшей мере одно соединение, выбранное из группы, состоящей из:

*N*¹-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-*N*¹,*N*³,*N*³-триметилпропан-1,3-диамина;

2-(4-метоксифенил)-*N*-(3-{метил[3-(метиламино)пропил]амино}пропил)хинолин-4-амина;

*N*¹-(3-аминопропил)-*N*³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-*N*¹-метилпропан-1,3-диамина;

*N*¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-*N*³-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)пропан-1,3-диамина;

*N*¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-*N*³-метил-*N*³-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)пропан-1,3-диамина;

трет-бутил-*N*-{3-[(3-{[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино}пропил)амино]пропил}карбамата;

*N*¹-(3-аминопропил)-*N*³-(5-фтор-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-*N*¹-метилпропан-1,3-диамина;

N-{3-[(3-аминопропил)амино]пропил}-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;

N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(6-метокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамина;

N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(2-(2-метил-4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамина;

N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамина;

N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^1, N^4 -диметилбутан-1,4-диамина;

N^1 -(2-фторэтил)- N^3 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^1, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина;

3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропан-1-ола;

N -(3-(3-метоксипропиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;

N -(3-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-иламино)пропил)- N -(3-аминопропил)ацетамида;

N^1 -(циклопропилметил)- N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина;

трет-бутил-3-(((3-(диметиламино)пропил)(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата;

трет-бутил-4-(((3-(диметиламино)пропил)(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата;

N^1 -(азетидин-3-илметил)- N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина;

N^1 -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)- N^3, N^3 -диметил- N^1 -(пиперидин-4-илметил)пропан-1,3-диамина;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)пропан-1,3-диамина;

N -(3-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;

N^1 -(6-аминопиридин-3-ил)метил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамина;

1-(диметиламино)-3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)(метил)амино)пропан-2-ола;

1-(3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)метиламино)пропил)пиперидин-4-ола;

трет-бутил-5-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2-(1H)-карбоксилата;
N¹-((6-(диметиламино)пиридин-3-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина;
N¹-(3-аминопропил)-N¹-метил-N³-(2-(4-пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;
N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-метил-N³((1-метилпиперидин-4-ил)метил)пропан-1,3-диамина;
N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-метил-N³-(2-(пиперидин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамина;
трет-бутил-(2-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)карбамата;
N¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N³-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)пропан-1,3-диамина;
N-(3-(4-аминогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;
трет-бутил-2-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-5(6H)-карбоксилата;
N-(3-(гексагидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-2(3H)-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;
трет-бутил-4-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата;
N¹-((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)метил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-N¹-метилпропан-1,3-диамина;
N-(2-(1-(3-аминопропил)пиперидин-2-ил)этил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;
N¹-(1-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил)-N³-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;
трет-бутил-6-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата;
N-(3-(2,6-diazаспиро[3.4]октан-6-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;
2-(4-метоксифенил)-N-(3-(4-метил-1,4-diazепан-1-ил)пропил)хинолин-4-амина;
трет-бутил-2-(2-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)этил)пиперидин-1-карбоксилата;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(2-(пиперидин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамина;

N -(3-(4-(3-аминопропил)пиперазин-1-ил)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;

трет-бутил-4-{{(3-{{(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино} пропил)(метил)амино} метил} пиперидин-1-карбоксилата;

N -(3-(N -метил- N -((пиперидин-4-ил)метил)амино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;

N -(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)-4-(2H-тетразол-5-ил)бензолсульфонамида;

N^1 -(4-(2H-тетразол-5-ил)фенил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

(1-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-4-ил)метанола;

1-(диэтиламино)-3-((3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)амино)пропан-2-ола;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)пропан-1,3-диамина;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(2-(пиридин-2-ил)этил)пропан-1,3-диамина;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(4-(пиперидин-1-ил)фенил)пропан-1,3-диамина;

N -((1-(3-аминопропил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;

N -(3-(2-(6-метокси-1H-индол-3-ил)этиламино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;

трет-бутил-4-{{(1-{{(трет-бутоксикарбонил]пиперидин-4-ил} метил)(3-{{(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино} пропил)амино} метил} пиперидин-1-карбоксилата;

N -(3-(бис((пиперидин-4-ил)метил)амино)пропил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;

N^1 -(4-метоксибензил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамина;

трет-бутил-(3-((4-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)циклогексил)амино)пропил)карбамата;

трет-бутил-4-{{(3-{{(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил]амино} пропил)амино} метил} пиперидин-1-карбоксилата;

N^1 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^3 -(3-(пиридин-4-иламино)пропил)пропан-1,3-
 диамина;

2-(3-(4-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пиперидин-1-
 ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона;

2-(3-(3-(((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)метил)пиперидин-1-
 ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона;

N -(3-((3-(((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-
 ил)амино)пропил)амино)пропил)метансульфонамида;

2-(3-(2-(2-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)этил)пиперидин-1-
 ил)пропил)изоиндолин-1,3-диона;

N -(3-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пропил)-2-(4-
 метоксифенил)хинолин-4-амина;

2-(4-метоксифенил)- N -(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)хинолин-4-амина;

N^1 -(2-бензилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-
 ил)пропан-1,3-диамина;

N^1 -((1-(циклопропилметил)пиперидин-4-ил)метил)- N^3 -(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-
 ил)пропан-1,3-диамина;

1-(3-((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)амино)пропил)пиперидин-4-карбоксамид.

2-(4-метоксифенил)- N -(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)хинолин-4-амина;

2-(4-метоксифенил)- N -(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)хинолин-4-амина;

2-(4-метоксифенил)- N -(3-морфолинопропил)хинолин-4-амина;

2-(7-амино-4-метил-2-оксо-2H-хромен-3-ил)- N -(3-((3-(((2-(4-метоксифенил)хинолин-4-
 ил)амино)пропил)(метил)амино)пропил)ацетамида;

5-(диметиламино)- N -{3-[3-{[2-(4-метоксифенил)хинолин-4-
 ил]амино}пропил)(метил)амино]пропил}нафталин-1-сульфонамида;

цис- N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-
 диамина;

транс- N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-
 диамина;

транс- N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-
 диамина;

N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

цис- N^1 -(2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-диамина;

N^1 -(2-(4-(5,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-2(4H)-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-
 диамина;

цис- N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-
 диамина;

N^1 -(2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-
 1,3-диамина;

N^1 -(3-аминопропил)- N^1 -метил- N^3 -(2-(3-пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-
 1,3-диамина;

N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамина;

N^1 -(2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамина;

2-амино-1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-
 1-ил)-3-метилбутан-1-она;

2-амино-1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-
 1-ил)пропан-1-она;

N^1 -(2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-
 диамина;

N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)- N^1 -
 метилпропан-1,3-диамина;

N^1 -(2-(4-(пиперидин-4-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

N^1 -(2-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

транс- N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-диамина;

N^1, N^1 -диметил- N^3 -(2-(3-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

N^1, N^1 -диметил- N^3 -(2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

N^1 -(2-(1-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1H-пирозол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-
 диамина;

транс- N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамина;

N -(1-(4-аминоциклогексил)пиперидин-4-ил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;

N^1 -(6-фтор-2-(4-(пиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-
 диамина;

N -(1-(3-аминопропил)пиперидин-4-ил)-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-амина;

цис- N^1 -(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамина;

2-амино-*N*-(1-((1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-3-метилбутанамида;

*N*¹,*N*¹-диметил-*N*³-(2-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

*N*¹-(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)-*N*³,*N*³-диметилпропан-1,3-диамина;

*N*¹-(6,7-диметокси-2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

*N*¹,*N*¹-диметил-*N*³-(2-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

2-амино-*N*-(1-(4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-3-метилбутанамида;

цис-*N*¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-диамина;

*N*¹-([2,6'-бихинолин]-4-ил)пропан-1,3-диамина;

4-(4-(4-((3-(диметиламино)пропил)амино)хинолин-2-ил)фенил)-1-метилпиперазин-2-она;

*N*¹-(2-(пиперидин-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

*N*¹-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

*N*¹-(2-(4-(метокси-*d*₃)фенил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

*N*¹-([2,6'-бихинолин]-4-ил)-*N*³,*N*³-диметилпропан-1,3-диамина;

*N*¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклобутан-1,3-диамина;

*N*¹-(2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

*N*¹-(2-(4-метоксифенил)хинолин-4-ил)циклогексан-1,4-диамина;

2-(4-метоксифенил)-*N*-(пиперидин-4-ил)хинолин-4-амина;

*N*¹-(2-(4-(метокси-*d*₃)фенил)хинолин-4-ил)-*N*³,*N*³-диметилпропан-1,3-диамина;

*N*¹-(2-(бензофуран-5-ил)хинолин-4-ил)-*N*³,*N*³-диметилпропан-1,3-диамина;

*N*¹-(2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;

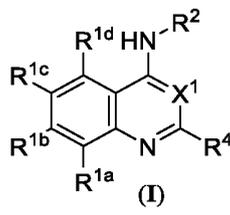
*N*¹-(2-(1-(азетидин-3-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)-*N*³,*N*³-диметилпропан-1,3-диамина;

*N*¹-(2-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)хинолин-4-ил)-*N*³,*N*³-диметилпропан-1,3-диамина;

N^1 -(2-(циклогекс-1-ен-1-ил)хиолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;
 (S) -2-амино- N -(3-((2-(4-метоксифенил)хиолин-4-ил)амино)пропил)- N -метилпропанамида;
 N^1 -(2-(4-метоксифенил)хиолин-4-ил)- N^3, N^3 -бис(метил- d_3)пропан-1,3-диамина;
 N^1 -(2-(фуран-2-ил)хиолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;
 N^1 -(5-фтор-2-(4-метоксифенил)хиолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина;
 N^1 -(2-(1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-пиразол-4-ил)хиолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;
3-((2-(4-метоксифенил)хиолин-4-ил)амино)пропан-1-ола;
 N^1 -(2-(2-метоксипиримидин-5-ил)хиолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина;
 N^1, N^1 -диметил- N^3 -(2-метилхиолин-4-ил)пропан-1,3-диамина;
3-((2-(4-метоксифенил)хиолин-4-ил)амино)- N, N -диметилпропанамида;
 N^1 -(2-(6-метоксипиридин-3-ил)хиолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина;
 N^1 -(2,2-дифтор-6-(4-метоксифенил)-[1,3]диоксол[4,5-*g*]хиолин-8-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина;
 N -(4,4-дифторциклогексил)-2-(4-метоксифенил)хиолин-4-амина;
трет-бутил-(3-((2-(4-метоксифенил)хиолин-4-ил)амино)пропаноата);
 N^1 -(6-метокси-2-(трифторметил)хиолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина;
 N^1 -(6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина;
 N^1 -(6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиолин-4-ил)- N^3, N^3 -диметилпропан-1,3-диамина;
2-циклогексил- N -(1-изопропилпиперидин-4-ил)-6-метокси-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиолин-4-амина;
 N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(6,7-диметоксихиолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамина;
6-метокси- N -(1-метилпиперидин-4-ил)-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)хиолин-4-амина;
 N^1 -(6,7-диметоксихиолин-4-ил)- N^3, N^3 -диэтилпропан-1,3-диамина;
6,7-диметокси- N -(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)хиолин-4-амина;
 N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(7-хлорхиолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамина;
 N^1 -(3-аминопропил)- N^3 -(2-(4-(диметиламино)фенил)хиолин-4-ил)- N^1 -метилпропан-1,3-диамина;

его энантиомера, диастереомера, гидрата, сольвата, фармацевтически приемлемой соли, изотопного аналога, пролекарства или комплекса.

32. Способ лечения или предупреждения заболевания, в котором участвует TDP-43, включающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I):



его энантиомера, диастереомера, гидрата, сольвата, фармацевтически приемлемой соли, изотопного аналога, пролекарства или комплекса, где:

X¹ выбран из группы, состоящей из азота и СН;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₂₀ линейного алкила, C₃₋₂₀ разветвленного алкила, C₁₋₂₀ линейного гетероалкила, C₃₋₂₀ разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным;

R^{1b} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₂₀ линейного алкила, C₃₋₂₀ разветвленного алкила, C₁₋₂₀ линейного гетероалкила, C₃₋₂₀ разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным;

R^{1c} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₂₀ линейного алкила, C₃₋₂₀ разветвленного алкила, C₁₋₂₀ линейного гетероалкила, C₃₋₂₀ разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным; и

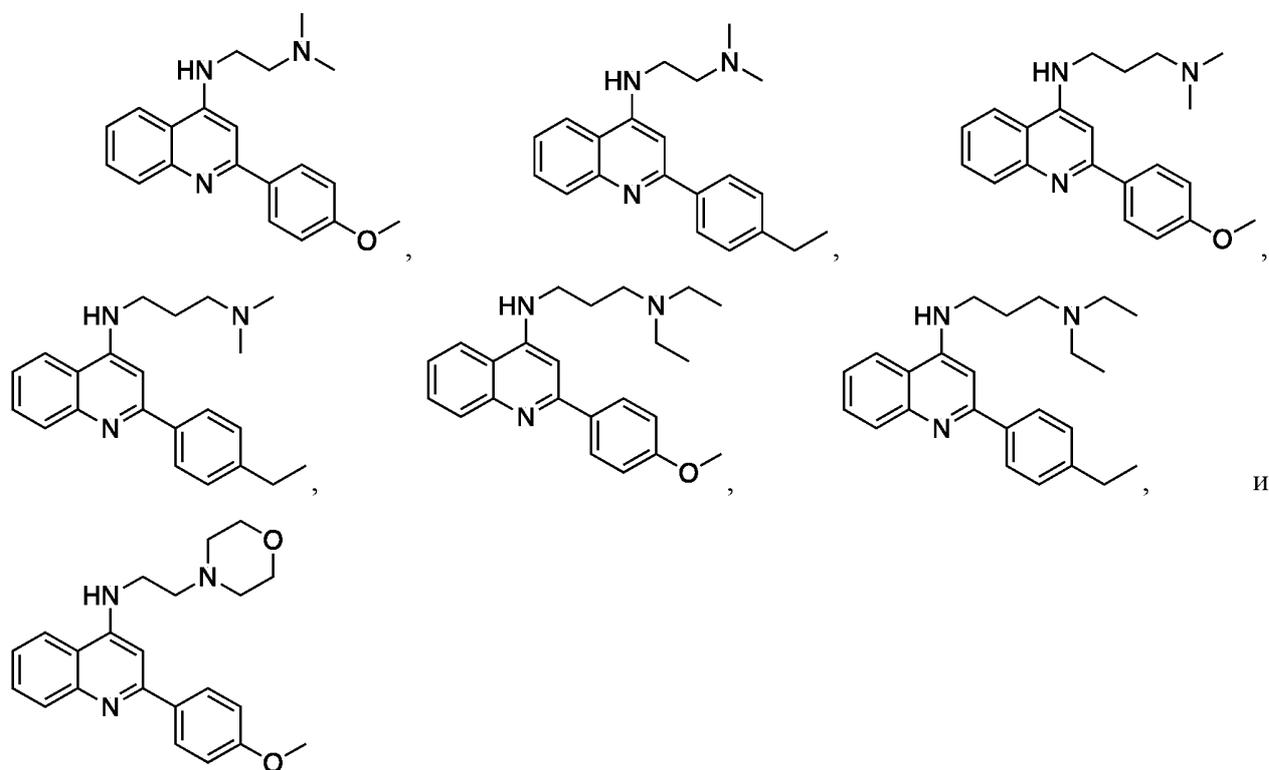
R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₂₀ линейного алкила, C₃₋₂₀ разветвленного алкила, C₁₋₂₀ линейного гетероалкила, C₃₋₂₀ разветвленного гетероалкила, каждый из которых, кроме водорода и галогена, является необязательно замещенным.

R² представляет собой замещенную или незамещенную C₁₋₂₀ линейную, разветвленную или циклическую органическую группу, содержащую по меньшей мере один атом азота; и

R⁴ представляет собой водород, галоген, гидроксильную группу, циано-группу, нитро-группу, замещенную или незамещенную C₀₋₁₀ аминогруппу, замещенную или незамещенную C₁₋₁₀ алкильную группу, замещенную или незамещенную C₂₋₁₀ алкенильную группу, замещенную или незамещенную C₂₋₁₀ алкинильную группу и

замещенную или незамещенную C₁-C₁₀ алкокси-группу, замещенную или незамещенную C₃-C₁₀ циклоалкильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₁₀ гетероциклоалкильную группу, замещенную или незамещенную C₃-C₁₀ циклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₁₀ гетероциклоалкенильную группу, замещенную или незамещенную C₆-C₂₀ арильную группу, замещенную или незамещенную C₆-C₂₀ арилокси-группу, замещенную или незамещенную C₆-C₂₀ арилтио-группу, замещенную или незамещенную C₂-C₂₀ гетероарильную группу, замещенную или незамещенную C₂-C₂₀ гетероарилокси-группу или замещенную или незамещенную C₂-C₂₀ гетероарилтио-группу,

при условии, что исключены следующие соединения, в которых каждый водород является протоном:



33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение вводят в композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

34. Способ по п. 33, отличающийся тем, что заболевания, в которых участвует TDP-43, выбраны из группы, состоящей из ALS, FTLN, СТЕ, гиппокампального старческого склероза (СARTS), болезни Альцгеймера или расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера.

35. Способ лечения или предупреждения заболевания, связанного с протеинопатиями TDP-43, включающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п. 1.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение вводят в композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

37. Способ лечения или предупреждения заболеваний, которые включают избыточные количества TDP-43 в цитозоле, включающий введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п. 1.

38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что по меньшей мере одно соединение вводят в композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

39. Способ применения агентов, связывающих TDP-43, по данному изобретению в качестве визуализирующих агентов для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по п. 1 с изотопной меткой.

40. Способ применения агентов, связывающих TDP-43, по данному изобретению в качестве визуализирующих агентов для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), причем указанный способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по п. 1 с изотопной меткой.

Фиг. 1

