



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109013** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 35/00**

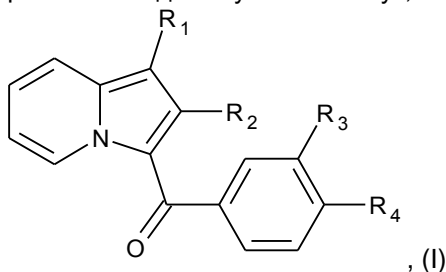
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2013 01382</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Алькуфф Шанталь (FR), Ербер Корантен (FR), Лассалль Жильбер (FR)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>04.07.2011</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>САНОФІ, 54 rue La Boetie, F-75008 Paris, France (FR)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.07.2015</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>1055477</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 03/084956 A1, 16.10.2003 WO 2008/012690 A2, 31.01.2008 WO 2007/080325 A1, 19.07.2007</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>06.07.2010</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>FR</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>13.05.2013, Бюл.№ 9</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.07.2015, Бюл.№ 13</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/ІВ2011/052953, 04.07.2011</b>		

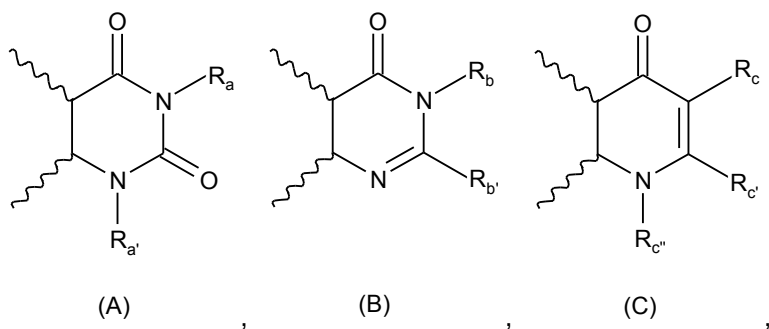
**(54) ПОХІДНІ ІНДОЛІЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ І ЇХ ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполук, які відповідають формулі (I):



де R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> утворюють разом з атомами вуглецю фенільного ядра, до якого вони приєднані, 6-членний азотистий гетероцикл, який відповідає одній з формул (A), (B) і (C), приведених нижче:

**UA 109013 C2**



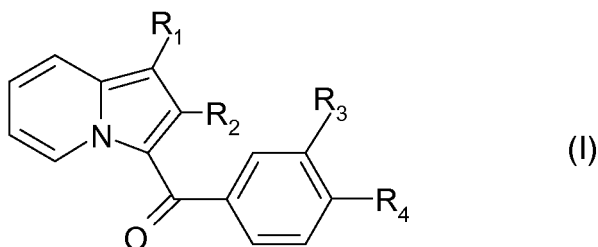
де хвилястими лініями позначене фенільне ядро, до якого приєднані  $R_3$  і  $R_4$ , способу їх отримання і терапевтичного застосування.

Даний винахід стосується похідних індолізіну, які є інгібіторами FGF (фактори росту фібробластів), способу їх отримання і їх терапевтичного застосування.

FGF являють собою сімейство поліпептидів, які синтезуються великою кількістю клітин в процесі ембріонального розвитку і клітинами зрілих тканин при різних патологічних станах.

Похідні індолізіну, які є антагоністами зв'язування FGF з їх рецепторами, описані в міжнародних патентних заявках WO 03/084956 і WO 2005/028476, тоді як похідні імідазо[1,5-а]піридину, які є антагоністами FGF, описані в міжнародній патентній заявці WO 2006/097625. У цей час були ідентифіковані нові похідні індолізіну, які є антагоністами зв'язування FGF з їх рецепторами.

Таким чином, предметом даного винаходу є сполуки, похідні індолізіну, відповідні формулі (I):



де:

- R<sub>1</sub> являє собою

атом водню або галогену,

. алкільну групу, необов'язково заміщену -COOR<sub>5</sub>,

. алкенільну групу, необов'язково заміщену -COOR<sub>5</sub>,

. -COOR<sub>5</sub> або -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> групу,

. -NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub> або -NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> групу,

. -OR<sub>5</sub>, -O-Alk-OR<sub>5</sub>, -O-Alk-COOR<sub>5</sub>, -O-Alk-OR<sub>5</sub>, -O-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -O-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> групу,

або

. арильну групу, зокрема, феніл, або гетероарильну групу, де вказана арильна або гетероарильна група необов'язково заміщена однією або декількома групами, вибраними з: атомів галогену, алкільних груп, циклоалкільних груп, -COOR<sub>5</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(NH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -OR<sub>5</sub>, -O-Alk-COOR<sub>5</sub>, -O-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -O-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-OR<sub>5</sub>, -Alk-COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-OR<sub>6</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CONR<sub>5</sub>-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>5</sub>-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NC(O)<sub>n</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO-Alk, -CO(OAlk)<sub>n</sub>OH, COO-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, COO-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> і 5-членних гетероарильних груп, де вказаних гетероарильні групи необов'язково заміщені однією або декількома групами, вибраними з атомів галогену і алкільної, -CF<sub>3</sub>, -CN, -COOR<sub>5</sub>, -Alk-OR<sub>5</sub>, -Alk-COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-OR<sub>6</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> і -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> груп, або гідроксильною групою або атомом кисню,

- n є цілим числом від 1 до 3,

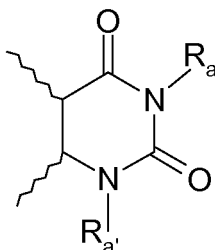
- R<sub>2</sub> являє собою:

. атом водню,

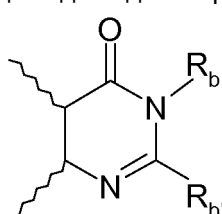
. алкільну групу,

. фенільну групу, необов'язково заміщену однією або декількома алкільними групами,

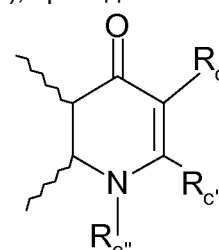
- R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> утворюють разом з атомами вуглецю фенільного ядра, до якого вони приєднані, 6-членний азотистий гетероцикл, який відповідає одній з формул (A), (B) і (C), приведених нижче:



(A)



(B)



(C)

де хвилястими лініями позначене фенільне ядро, до якого приєднані R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, і:

. R<sub>a</sub> являє собою атом водню або алкільну, галогеналкільну, -Alk-CF<sub>3</sub>, -Alk-COOR<sub>5</sub>, -Alk'-COOR<sub>5</sub>, -Alk-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk'-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -AlkCONR<sub>5</sub>-OR<sub>6</sub>, -Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-циклоалкільну, -Alk-O-R<sub>5</sub>, -Alk-S-R<sub>5</sub>, -Alk-CN, -OR<sub>5</sub>, -OAlkCOOR<sub>5</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>-COOR<sub>6</sub>, -Alk-

арильну, -Alk-O-арильну, -Alk-O-гетероарильну, -Alk-гетероарильну або гетероарильну групу, де арильна або гетероарильна група необов'язково заміщена одним або декількома атомами галогену і/або алкільною, циклоалкільною, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O-R<sub>5</sub> або -S-R<sub>5</sub> групами.

5 . R<sub>a</sub>' являє собою атом водню або лінійну, розгалужену, циклічну частково циклічну алкільну групу або -Alk-OR<sub>5</sub>, -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> або -Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> групу, R<sub>a</sub>' необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену,

. R<sub>b</sub> являє собою атом водню або алкільну або -Alk-COOR<sub>5</sub> групу,

. R<sub>b</sub>' являє собою атом водню або алкільну, галогеналкільну, циклоалкільну, фенільну або -Alk-COOR<sub>5</sub> групу,

10 . R<sub>c</sub> являє собою атом водню або алкільну, -CN, -COOR<sub>5</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>5</sub>-Alk-OR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, -Alk-арильну або -Alk-гетероарильну групу, де арильна або гетероарильна група необов'язково заміщена одним або декількома атомами галогену і/або алкільною, циклоалкільною, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -O-алкільною або -S-алкільною групами,

. R<sub>c</sub>' являє собою атом водню або алкільну групу,

15 . R<sub>c</sub>" являє собою атом водню або алкільну, алкенільну, галогеналкільну, циклоалкільну, -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-OR<sub>5</sub> або -Alk-SR<sub>5</sub> групу,

- R<sub>5</sub> і R<sub>6</sub>, які можуть бути однаковими або різними, являють собою атоми водню, галогеналкільні групи або алкільні групи, циклоалкільні групи або Ms (мезил) групу,

20 - R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub>, які можуть бути однаковими або різними, являють собою атоми водню або алкільні або фенільні групи, або R<sub>7</sub> і R<sub>8</sub> разом утворюють 3-8-членне насичене кільце, яке може необов'язково містити гетероатом,

- Alk являє собою лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг, і

- Alk' являє собою лінійний розгалужений циклічний або частково циклічний алкіленовий ланцюг,

25 ці сполуки знаходяться необов'язково в формі фармацевтично прийнятної солі.

Сполуки формули (I) можуть містити один або декілька асиметричних атомів вуглецю. Відповідно вони можуть існувати у вигляді енантіомерів або діастереоізомерів. Ці енантіомери і діастереоізомери, а також їх суміші, включаючи рацемічні суміші, є частиною винаходу.

30 Сполуки формули (I) можуть існувати в формі основ або кислот, або можуть утворювати солі з кислотами або основами, зокрема, фармацевтично прийнятними кислотами або основами. Такі адитивні солі є частиною винаходу. Ці солі переважно отримують з фармацевтично прийнятними кислотами або основами, але солі інших кислот або основ, придатних, наприклад, для очищення або виділення сполук формули (I), також є частиною винаходу.

35 Сполуки формули (I) можуть існувати в формі гідратів або сольватів, а саме в формі асоціацій або комбінацій з однією або декількома молекулами води або розчинників. Такі гідрати або сольвати також є частиною винаходу.

У контексті винаходу і якщо в тексті не указано інше, термін:

- "алкіл" означає: лінійну або розгалужену, насичену аліфатичну групу на основі вуглеводню, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю;

40 - "циклоалкіл" означає: циклічну алкільну групу, що містить від 3 до 8 членів в кільці, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю і необов'язково що містить один або декілька гетероатомів, наприклад, 1 або 2 гетероатоми, таких як азот і/або кисень, де вказана циклоалкільна група необов'язково заміщена одним або декількома атомами галогену і/або алкільними групами. Як приклад, можна привести циклопропілну, циклопентилну, піперазинільну, піролідинільну і піперидинільну групи;

45 - "частково циклічна алкільна група" означає: алкільну групу, в якій тільки частина утворює кільце;

- "алкілен" означає: лінійну або розгалужену двовалентну алкільну групу, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю;

50 - "галоген" означає: хлор, фтор, бром або йод, переважно атом хлору або фтору;

- "галогеналкіл" означає: алкільний ланцюг, в якому всі або деякі з атомів водню замінені на атоми галогену, такі як атоми фтору;

- "алкеніл" означає: алкільну групу, що містить етиленовий ненасичений зв'язок; і

55 - "арил" означає: циклічну ароматичну групу, що містить від 5 до 10 атомів вуглецю, наприклад, фенільну групу;

- "гетероарил" означає: циклічну ароматичну групу, що містить від 3 до 10 атомів, включаючи один або декілька гетероатомів, наприклад, від 1 до 4 гетероатомів, таких як азот, кисень або сірка, і ця група, містить одне або декілька, переважно одне або два, кільця. Гетероцикли можуть містити декілька конденсованих кілець. Гетероарили необов'язково

заміщені однією або декількома алкільними групами або атомом кисню. Як приклад можна привести тієнілну, піридинільну, піразолільну, імідазолільну, тiazолільну і триазолільну групи;

- "5-членний гетероарил" означає: гетероарильну групу, що складається з 5-членного кільця, що містить від 1 до 4 гетероатомів (наприклад, атоми кисню і/або азоту), необов'язково заміщену однією або декількома алкільними групами або гідроксильною групою або атомом кисню. Як приклад можна привести, наприклад, оксадіазолільну і тетразолільну групи.

У числі сполук формули (I) відповідно до винаходу можна указати підгрупи сполук, в яких  $R_1$  являє собою  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$  або  $-O-Alk-COOR_5$  групу або феніл, необов'язково заміщену однією або декількома алкільною або  $-COOR_5$  групами, в яких  $R_5$  являє собою атом водню або алкільну групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, і  $Alk$  являє собою алкіленовий ланцюг, що містить 1 або 2 атоми вуглецю, або гетероарильну групу, переважно піридинільну групу.

Інша підгрупа сполук формули (I) відповідно до винаходу є такою, що  $R_1$  являє собою  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$  або  $-O-Alk-COOR_5$  групу або фенільну групу, необов'язково заміщену однією або декількома алкільною або  $-COOR_5$  групами, в яких  $R_5$  являє собою атом водню або метильну групу, і  $Alk$  являє собою алкіленовий ланцюг, що містить 1 або 2 атоми вуглецю, або гетероарильну групу, переважно піридинільну групу.

Переважно,  $R_1$  являє собою  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$  або  $-O-Alk-COOR_5$  групу або фенільну групу, необов'язково заміщену  $-COOR_5$  групою, де  $R_5$  являє собою атом водню або метильну групу, і  $Alk$  являє собою алкіленовий ланцюг, що містить 2 атоми вуглецю.

У числі сполук формули (I) відповідно до винаходу можна указати іншу підгрупу сполук, де  $R_2$  являє собою алкільну групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, або фенільну групу.

Переважно,  $R_2$  являє собою метильну або фенільну групу.

У числі сполук формули (I) відповідно до винаходу можна указати іншу підгрупу сполук, в якій  $R_3$  і  $R_4$  утворюють разом з атомами вуглецю фенільного ядра, до якого вони приєднані, 6-членний азотистий гетероцикл, який відповідає одній з приведених вище формул (A), (B) або (C), і в яких:

.  $R_a$  являє собою атом водню або алкільну або галогеналкільну,  $-OR_5$ ,  $-Alk-OR_5$ ,  $-Alk'-COOR_5$ ,  $-NR_5R_6$ ,  $-Alk-NR_7R_8$ ,  $-Alk-CN$ ,  $-NR_5-COOR_6$ ,  $-Alk'-CO-NR_5R_6$ ,  $-Alk-CO-NR_5-OR_6$  або  $-O-Alk-COOR_5$  групу або гетероарильну,  $-Alk$ -гетероарильну або  $-Alk$ -арильну групу, де арильна або гетероарильна група, необов'язково заміщена алкільною групою або атомом галогену,

.  $R_a'$  являє собою атом водню або алкільну або  $-Alk-OR_5$  групу,

.  $R_b$  являє собою атом водню або алкільну або  $-Alk-COOR_5$  групу,

.  $R_b'$  являє собою атом водню або алкільну, галогеналкільну або  $-Alk-COOR_5$  групу.

.  $R_c$  являє собою атом водню або алкільну,  $-COOR_5$ ,  $CN$ ,  $-CO-NR_5R_6$ ,  $-CO-NR_7R_8$ ,  $Alk$ -гетероарильну або гетероарильну групу,

.  $R_c'$  являє собою атом водню або алкільну групу,

.  $R_c''$  являє собою атом водню або алкільну або алкенільну групу,

. вказані алкільні або алкенільні групи, описані вище, містять від 1 до 4 атомів вуглецю,

.  $R_5$  і  $R_6$  являють собою атоми водню або алкільні або галогеналкільні групи, де вказані алкільні і галогеналкільні групи містять від 1 до 4 атомів вуглецю,

.  $R_7$  і  $R_8$  являють собою атоми водню або алкільні групи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, або разом утворюють 5- або 6-членне насичене кільце,

.  $Alk$  являє собою лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, і

.  $Alk'$  являє собою лінійний, розгалужений, циклічний частково циклічний алкіленовий ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю.

У числі сполук формули (I), можна також указати сполуки підгрупи, визначеної вище, де  $R_3$  і  $R_4$  утворюють разом з атомами вуглецю фенільного ядра, до якого вони приєднані, 6-членний азотистий гетероцикл, який відповідає будь-якій з формул (A) і (C).

Інша підгрупа відповідає сполукам формули (I), в якій  $R_3$  і  $R_4$  утворюють разом з атомами вуглецю фенільного ядра, до якого вони приєднані, азотистий гетероцикл формули (C), де:

$R_c$  являє собою атом водню або алкільну,  $-COOR_5$ ,  $CN$ ,  $-CO-NR_5R_6$ ,  $-CO-NR_7R_8$ ,  $Alk$ -гетероарильну або гетероарильну групу,

.  $R_c'$  являє собою атом водню або алкільну групу,

.  $R_c''$  являє собою атом водню або алкільну або алкенільну групу,

. вказані алкільна або алкенільна групи, описані вище, містять від 1 до 4 атомів вуглецю,

.  $R_5$  і  $R_6$  являють собою атоми водню або алкільні або галогеналкільні групи, де вказані алкільні і галогеналкільні групи містять від 1 до 4 атомів вуглецю,

.  $R_7$  і  $R_8$  являють собою атоми водню або алкільні групи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, або разом утворюють 5- або 6-членне насичене кільце,

. Alk являє собою лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, і

5 . Alk' являє собою лінійний, розгалужений, циклічний або частково циклічний алкіленовий ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю.

У числі сполук, які є предметом винаходу, можна указати наступні сполуки:

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1,2-диметил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід,

10 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота,

2-{6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}-N, N'-диметилацетамід,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-3-пропілхіназолін-2,4(1H, 3H)-діон,

15 {6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}оцтова кислота,

метил {6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}ацетат,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метилхіназолін-4(3H)-он,

20 1-{6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}-N, N-диметилциклопропанкарбоксамід,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1,2-диметил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-3-метилхіназолін-2,4(1H, 3H)-діон,

25 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-N-метил-4-охо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід,

N-1-диметил-6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід.

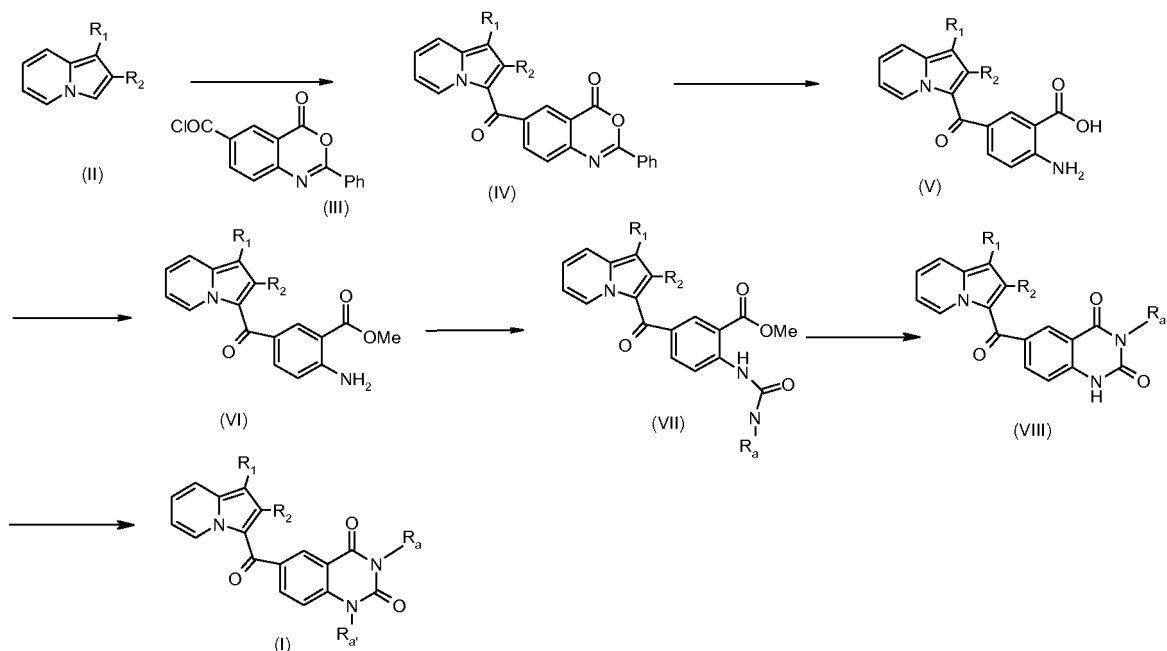
Нижче по тексті під терміном "захисна група" розуміють групу, яка дозволяє, з одного боку, захищати реакційноздатну функціональну групу, таку як гідроксил або амін, під час синтезу, і, з іншого боку, регенерувати інтактну реакційноздатну функціональну групу по закінченні синтезу. Приклади захисних груп, а також способи захисту і зняття захисту вказані в "Protective Groups in Organic Synthesis", Green et al., 3<sup>rd</sup> Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

У частині тексту, яка залишилася, термін "група, яка видаляється" означає групу, яка може бути легко відщеплена від молекули шляхом розриву гетеролітичного зв'язку з видаленням електронної пари. Отже, ця група може бути легко замінена іншою групою, наприклад, під час реакції заміщення. Такими групами, які видаляються, є, наприклад, галогени або активована гідроксильна група, така як мезил, тозил, трифлат, ацетил-, пара-нітрофеніл і т. д. Приклади груп, які видаляються, а також способи їх отримання, описані в "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

40 Відповідно до винаходу сполуки загальної формули (I) можуть бути отримані описаними нижче способами.

На схемі 1 представлений спосіб отримання сполук формули (I), де  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють азотистий гетероцикл формули (A), як визначено вище,  $R_1$  являє собою  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$  або  $-O-Alk-NR_7R_8$  групу, і  $R_2$  являє собою групу, як визначене вище.

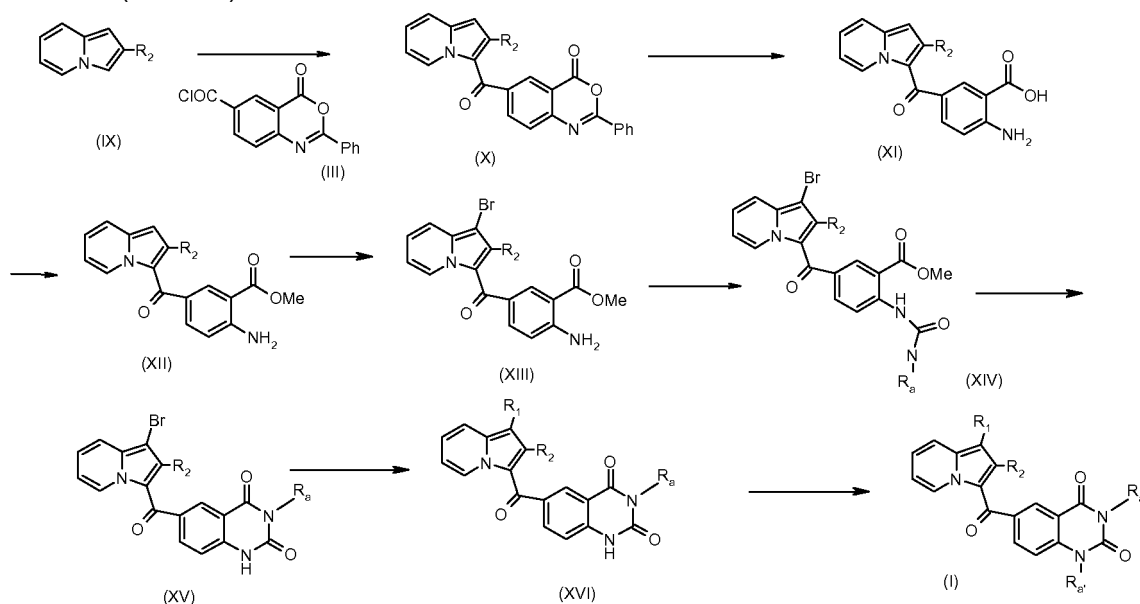
Схема 1 (спосіб 1):



Сполука формули II (отримана відповідно до реакції Чичибабіна, описаної в WO 03084956), де R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є такими, як визначено для сполуки формули I, конденсують зі сполукою формули III з отриманням сполуки формули IV. Сполуку формули IV піддають реакції основного гідролізу з отриманням сполуки формули V. Етерифікація сполуки формули V дає сполуку формули VI. При взаємодії трифосгену утворюється ізоціанат, який відповідає сполуці формули VI, який конденсують з аміном формули R<sub>a</sub>NH<sub>2</sub> з отриманням сечовини формули VII. Сполуку формули VII піддають реакції циклізації в лужному середовищі з отриманням сполуки формули VIII. Сполуку VIII піддають реакції алкілювання в присутності основи і галогенованого похідного R<sub>a</sub>X з отриманням сполуки формули I, де R<sub>2</sub> є таким, як визначено вище.

Схема 2 являє собою спосіб отримання сполук формули (I), де R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> разом утворюють азотистий гетероцикл формули (A), як визначено вище, R<sub>1</sub> є таким, як визначено вище, за винятком -OR<sub>5</sub>, -O-Alk-OR<sub>5</sub>, -COOR<sub>5</sub>, -O-Alk-COOR<sub>5</sub>, -O-Alk-OR<sub>5</sub>, O-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> або -O-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> групи, і R<sub>2</sub> являє собою групу, як визначене вище.

Схема 2 (спосіб 2):



Сполуку формули IX (отриману відповідно до реакції Чичибабіна, описаної в WO 03084956), де R<sub>2</sub> є таким, як визначено для сполуки формули I, конденсують зі сполукою формули III для отримання сполуки формули X. Сполуку формули X піддають реакції основного гідролізу з отриманням сполуки формули XI. Етерифікація сполуки формули XI дає сполуку формули XII. При взаємодії N-бромсукциніміду утворюється сполука формули XIII. При взаємодії трифосгену,

утворюється ізоціанат, який відповідає сполучі формули XIII, який конденсують з аміном формули  $R_aNH_2$  з отриманням сечовини формули XIV. Сполуку формули XIV піддають реакції циклізації в лужному середовищі, з отриманням сполуки формули XV. Сполуку формули XV

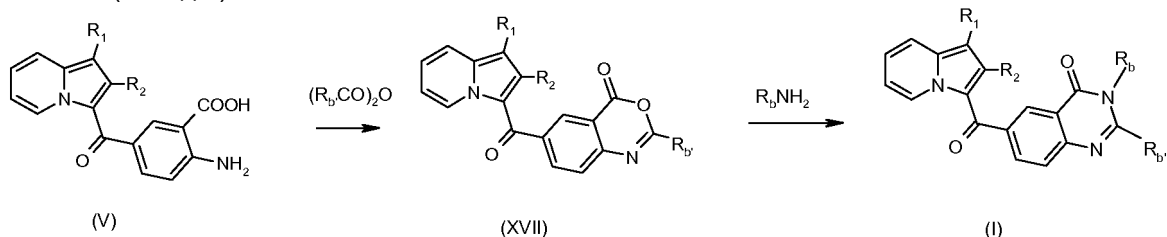
піддають, в присутності каталізатора на основі паладію, ліганду і основи,

- взаємодії з похідними фенілборонового або гетероарилборонового або фенілборонатного ефіру або гетероарилборонатного ефіру відповідно до реакції сполучення Сузукі,

- або ж реакції ціанування з ціанідом цинку, з подальшим кислотним гідролізом, з отриманням сполуки формули XVI. Сполуку XVI піддають реакції алкілювання в присутності основи і галогенованого похідного  $R_aX$  з отриманням сполуки формули I, де  $R_2$  є таким, як визначено вище, і  $R_1$  є таким, як визначено вище, за винятком  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$  або  $-O-Alk-NR_7R_8$  групи.

Схема 3 являє собою спосіб отримання сполук формули (I), де  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють азотистий гетероцикл формули (B), як визначено вище, і де  $R_1$  є таким, як визначено вище, за винятком арильної або гетероарильної групи, необов'язково заміщеної однієї або декількома алкільною,  $-OR_5$ ,  $-NR_5R_6$  або  $-COOR_5$  групами, і  $R_2$  є таким, як визначено вище.

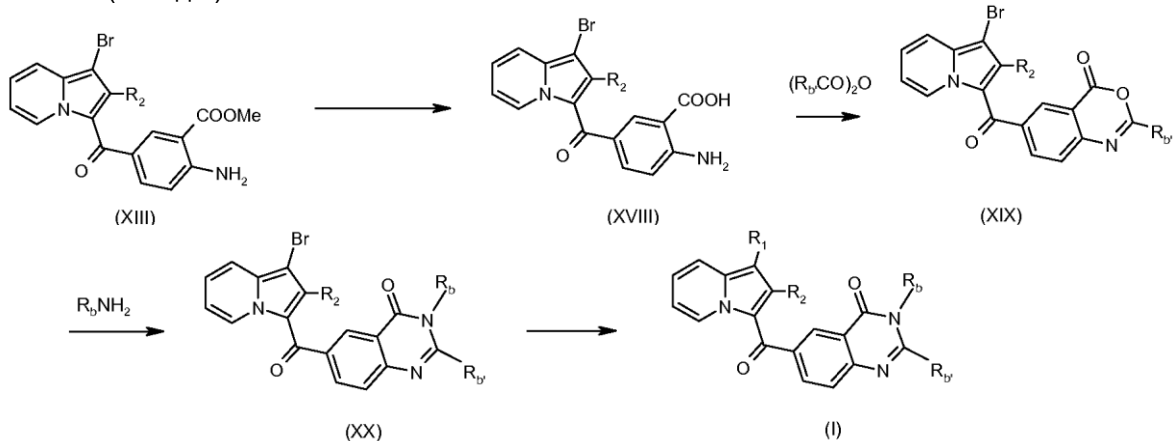
Схема 3 (метод 3):



Сполука формули V, де  $R_1$  є таким, як визначено вище, за винятком фенольної групи, необов'язково заміщеної однієї або декількома алкільною або  $-COOR_5$  групами, піддають реакції конденсації з ангідридом кислоти з отриманням сполуки формули XVII, де  $R_1$  і  $R_2$  є такими, як визначено вище. Сполуку XVII піддають реакції заміщення з отриманням сполуки формули I, де  $R_1$  і  $R_2$  є такими, як визначено вище.

Схема 4 являє собою спосіб отримання сполук формули (I), де  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють азотистий гетероцикл формули (B), як визначено вище, і де  $R_1$  являє собою арильну або гетероарильну групу, необов'язково заміщену однієї або декількома алкільною,  $-OR_5$ ,  $-NR_5R_6$  або  $-COOR_5$  групами, і  $R_2$  являє собою групу, як визначене вище.

Схема 4 (метод 4):

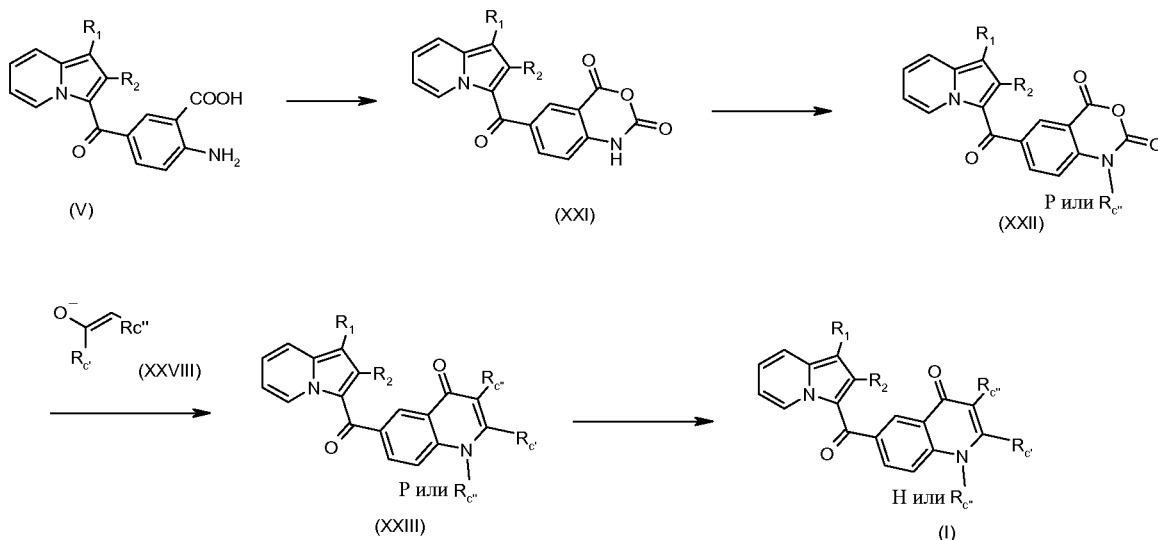


Сполуку формули XIII піддають реакції омилення в лужному середовищі з отриманням сполуки XVIII. Сполуку XVIII піддають реакції конденсації з ангідридом кислоти з отриманням сполуки формули XIX. Сполуку XIX піддають реакції заміщення з отриманням сполуки формули XX. Сполуку формули XX піддають, в присутності каталізатора на основі паладію, ліганду і основи, взаємодії з похідними фенілборонового або гетероарилборонового або фенілборонатного ефіру або гетероарилборонатного ефіру відповідно до реакції сполучення Сузукі, з отриманням сполуки формули I, де  $R_1$  і  $R_2$  є такими, як визначено вище.

Схема 5 являє собою спосіб отримання сполук формули (I), де  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють азотистий гетероцикл формули (C), як визначено вище, і де  $R_1$  являє собою  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$  або  $-O-Alk-NR_7R_8$  групу, і  $R_2$  є таким, як визначено вище.

Схема 5 (метод 5):

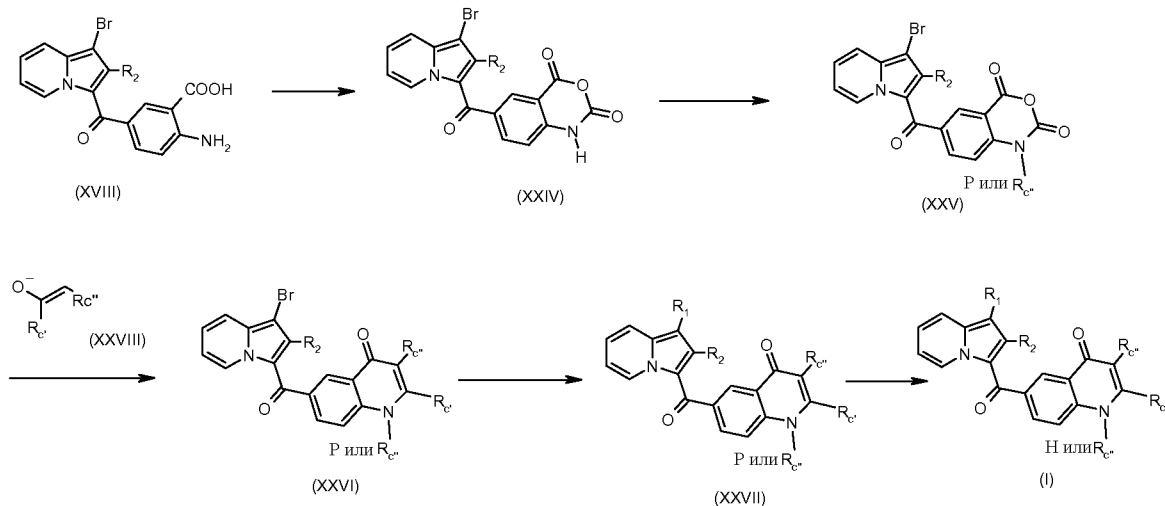




Сполуку V піддають реакції конденсації з отриманням сполуки XXI. Сполуку XXI піддають реакції алкілювання в присутності основи і галогенованого похідного  $R_cX$  або захисної групи з отриманням сполуки XXII. Сполуку XXII піддають реакції конденсації з похідним маленової кислоти з отриманням сполуки формули XXIII, де  $R_c'$  і  $R_c$  є такими, як визначено вище. Сполуку формули XXIII піддають реакції зняття захисних груп з отриманням сполук формули I, де  $R_1$  і  $R_2$  є такими, як визначено вище.

Схема 6 являє собою спосіб отримання сполук формули (I), де  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють азотистий гетероцикл формули (C), як указано вище, і де  $R_1$  являє собою арильну або гетероарильну групу, де арильна або гетероарильна група необов'язково заміщена однією або декількома алкільною,  $-OR_5$ ,  $-NR_5R_6$  або  $-COOR_5$  групами, і  $R_c'$  переважно являє собою алкіл, і  $R_c''$  і  $R_2$  є такими, як визначено вище.

Схема 6 (спосіб 6):

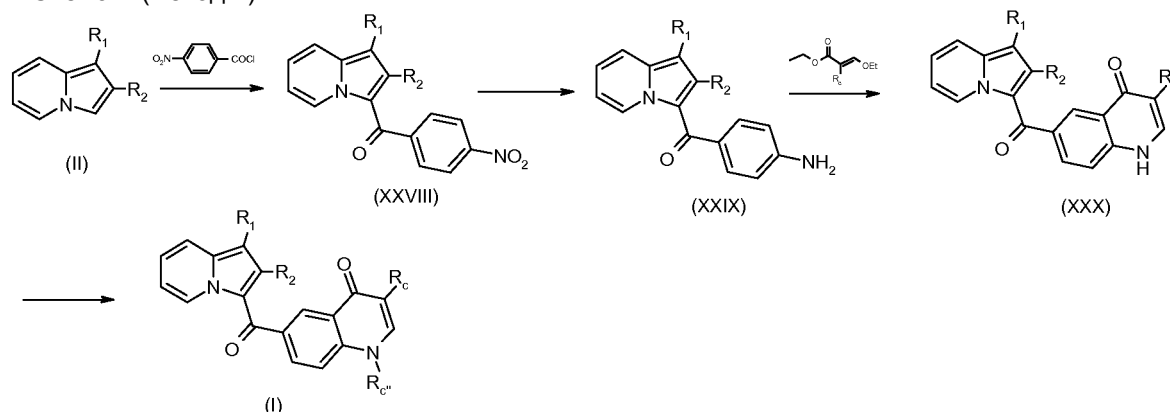


Сполуку XVIII піддають реакції конденсації з отриманням сполуки XXIV. Сполуку XXIV піддають реакції алкілювання в присутності основи і галогенованого похідного  $R_cX$  або захисної групи з отриманням сполуки XXV. Сполуку XXV піддають реакції конденсації з похідним маленової кислоти для отримання сполуки формули XXVI, де  $R_c'$  і  $R_c$  є такими, як визначено вище. Сполуку XXVI піддають, в присутності каталізатора на основі паладію, ліганду і основи, взаємодії з похідними фенілборонового або гетероарилборонового або фенілборонатного ефіру або гетероарилборонатного ефіру відповідно до реакції сполучення Сузукі з отриманням сполуки формули XXVII. Сполуку формули XXVII піддають реакції зняття захисних груп з отриманням сполук формули I, де  $R_1$  і  $R_2$  є такими, як визначено вище.

Схема 7 являє собою спосіб отримання сполук формули (I), де  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють азотистий гетероцикл формули (C) з  $R_c'$ , що представляє водень, і  $R_c$  і  $R_c''$  є такими, як указано

вище, і де  $R_1$  являє собою водень або  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$  або  $-O-Alk-NR_7R_8$  групу, і  $R_2$  є таким, як визначено вище.

Схема 7 (метод 7):



Сполуку формули II, де  $R_1$  і  $R_2$  є такими, як визначено вище, конденсують з хлоридом 4-нітробензойної кислоти з отриманням сполуки XXVIII. Сполуку XXVIII піддають відновленню в присутності заліза і оцтової кислоти з отриманням сполуки XXIX. Сполуку XXIX піддають реакції конденсації з отриманням сполуки XXX. Сполуку XXX піддають реакції алкілювання в присутності галоїду  $R_cX$  і основи для отримання сполуки формули I, де  $R_1$  і  $R_2$  є такими, як визначено вище.

На вказаних вище схемах вихідні сполуки і реагенти, у випадку, коли спосіб їх отримання не описаний, є комерційно доступними або описані в літературі, або можуть бути отримані відповідно до способів, які описані в цьому документі або які відомі фахівцям в даній галузі.

Предметом винаходу, відповідно до іншого його аспекту, також є визначені вище сполуки формул (I)-(XXX). Ці сполуки використовують як проміжні продукти для синтезу сполук формули (I).

Наступні приклади описують отримання деяких сполук відповідно до винаходу. Ці приклади не є обмежувальними і тільки ілюструють даний винахід. Номери сполук з прикладів відповідають номерам, приведеним в нижченаведених таблицях, що ілюструють хімічні структури і фізичні властивості деяких сполук за винаходом.

Реагенти і проміжні сполуки, у випадку, коли спосіб їх отримання не пояснюється, описані в літературі або є комерційно доступними. Деякі проміжні сполуки, які використовують для отримання сполук формули I, можуть також служити як кінцеві продукти формули (I), що стане зрозуміло з прикладів, приведених нижче. Крім того, деякі сполуки формули (I) відповідно до винаходу можуть служити як проміжні сполуки, які використовують для отримання інших сполук формули (I) відповідно до винаходу.

Так, наприклад, сполуки формули (I) вибрані з наступних сполук:

2-{6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}-N, N'-диметилацетамід,

2-{6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}-N, N'-диметилацетамід,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-3-[(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]хіназолін-2,4(1H, 3H)-діон,

3-{3-(2,4-діоксо-3-пропіл-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл)карбоніл}-2-метиліндолізін-1-іл}бензойна кислота,

{6-[(1-метокси-2-феніліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}оцтова кислота,

етил ({6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}окси)ацетат,

3-аміно-6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]хіназолін-2,4(1H, 3H)-діон,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метилхіназолін-4(3H)-он,

3-{2-метил-3-[(2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)карбоніл]індолізін-1-іл}бензойна кислота,

6-[[1-(2-метоксіетокси)-2-метиліндолізін-3-іл]карбоніл]-3-пропілхіназолін-2,4(1H, 3H)-діон,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-N-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід,

N-1-диметил-6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід,

5 N-1-диметил-6-[(2-метил-1-(піридин-4-іл)індолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід гідрохлорид.

Скорочення

- ДМФ: N, N-диметилформамід

- ТГФ: тетрагідрофуран

- DBU: 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен

10 - HBTU: O-бензотриазол-1-іл-N, N, N', N'-тетраметилуронію гексафторфосфат

- DIEA: Діізопропілетиламін

- DME: диметилловий ефір етиленгліколю

- TOTU: O-[(етоксикарбоніл)ціанометиленаміно]-N, N, N', N'-тетраметилуронію фторборат

15 ЯМР аналіз виконували за допомогою приладу Bruker Avance з частотою 250 МГц, 300 МГц і 400 МГц.

- Температури плавлення вимірювали за допомогою приладу Buchi B-450.

20 - Мас-спектрометричні аналізи виконували за допомогою приладу Waters Alliance 2695 (UV: PDA996, MS: LCZ), Alliance 2695 (UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Quad) Zq1), Alliance 2695 (UV: PDA 996, MS: ZQ (simple Quad) Zq2), Waters UPLC ACQUITY (UV: ACQUITY PDA, MS: SQD (simple Quad) SQW), Agilent MSD, Waters ZQ або Waters SQD.

Приклад 1: (сполука № 35)

2-{6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}-N, N'-диметилацетамід

Метил 2-аміно-5-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоат

25 До 8 г (23,1 ммоль) натрієвої солі 2-аміно-5-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензойної кислоти (описана в WO 03/084956) в 130 мл ДМФ додавали 1,51 мл (24,26 ммоль) метилйодиду, в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Після перемішування протягом 1 години додавали воду. Осад, який утворився, відфільтровували, промивали водою, а потім сушили при зниженому тиску при 50 °C протягом ночі. Отримували 30 7,17 г твердої речовини жовтого кольору.

MN+: 339.

Метил 2-({[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]карбамоїл}аміно)-5-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоат

35 До 1,3 г (3,84 ммоль) метил 2-аміно-5-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоату в 50 мл діоксану додавали 0,798 г (2,69 ммоль) трифосгену, розведеного в 10 мл діоксану, в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Після перемішування протягом 1 години, додавали 1,25 г (7,68 ммоль) ацетату N,N-диметилгліцинамиду і 2,68 мл (19,21 ммоль) триетиламіну. Реакційне середовище перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища, а потім гідролізували водою. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Отриману органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Отримували 1,8 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 228 °C.

MN+=467.

45 2-{6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}-N, N'-диметилацетамід

50 До 1,8 г (3,86 ммоль) метил метил 2-({[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]карбамоїл}аміно)-5-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоату в 25 мл ТГФ додавали 0,69 мл (4,63 ммоль) DBU при температурі навколишнього середовища в інертній атмосфері. Реакційне середовище перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. ТГФ концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Отриману органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину жовтого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5). Отриману речовину у вигляді піни оранжевого кольору обробляли мінімальною кількістю метанолу. Після додавання води осад відфільтровували, промивали водою, а потім сушили при зниженому тиску при 50 °C протягом ночі. Отримували 1,14 г порошку жовтого кольору.

Температура плавлення: 290 °C.

MN+=435.

60 <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

1,82 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,75 (с, 2H), 6,95 (т, J=6,85 Гц, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,43, 1H), 7,66 (д, J=8,87 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,47 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,02 Гц, 1H), 9,53 (д, J=7,26 Гц, 1H) 11,83 (с, 1H).

Приклад 2: (сполука № 68)

5 2-{6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}-N, N'-диметилацетамід

До 0,150 г (0,35 ммоль) 2-{6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}-N, N'-диметилацетаміду в 5 мл ДМФ додавали 0,04 мл (0,69 ммоль) метилйодиду і 0,225 г (0,69 ммоль) карбонату цезію в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище перемішували протягом 2,5 годин при температурі навколишнього середовища, а потім гідролізували водою. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Отриману органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5).  
10  
15 Отриману тверду речовину обробляли мінімальною кількістю метанолу. Після додавання води, осад відфільтровували, промивали водою, а потім сушили при зниженому тиску при 50 °C протягом ночі. Отримували 0,135 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 276 °C.

MN+: 449.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

1,82 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 3,60 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 4,81 (с, 2H), 6,97 (т, J=7,05 Гц, 1H), 7,21-7,26 (м, 1H), 7,62 (д, J=8,75 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,75 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,67 Н, 1H), 8,19 (д, J=2,19 Гц, 1H), 9,75 (д, J=7,13 Гц, 1H).

Приклад 3: (сполука № 36)

25 6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-3-[(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]хіназолін-2,4(1H, 3H)діон

Метил {6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}ацетат

До 2 г (5,91 ммоль) метил 2-аміно-5-[(1-метоксиіндолізін-3-іл)карбоніл]бензоату в 65 мл діоксану додавали 1,22 г (4,14 ммоль) трифосгену, розбавленого в 15 мл діоксану, в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім додавали 1,48 г (11,82 ммоль) метилгліцинату і 4,12 мл (29,55 ммоль) триетиламіну. Реакційне середовище перемішували протягом 18 годин, а потім додавали 1,08 г (5,91 ммоль) DBU. Після перемішування протягом 24 годин, середовище гідролізували водою. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Отриману органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5). Отриману тверду речовину перекристалізовували при нагріванні з метанолу. Отримували  
30  
35  
40 1,5 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 253 °C.

MN+=422.

6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-3-[(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]хіназолін-2,4(1H, 3H)діон

45 До 0,1 г (0,25 ммоль) метил {6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}ацетату в 5 мл ДМФ додавали 0,14 г (0,37 ммоль) NBTU, 0,21 мл (1,23 ммоль) DIEA, а потім 0,18 г (1,23 ммоль) (1E)-N'-гідроксіетанімідаміду в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали при 90 °C протягом 24 годин. Після гідролізу за допомогою води, реакційну суміш екстрагували етилацетатом.  
50 Органічну фазу промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину жовтого кольору очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5). Отримували 0,046 г твердої речовини жовтого кольору.

55 Температура плавлення: 176 °C.

MN+: 446.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 500 МГц) δ м. ч.:

1,82 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 5,36 (с, 2H), 6,96 (т, J=7,04 Гц, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,35 (д, J=8,48 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,81 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,32 Гц, 1H), 8,11 (д, J=1,92 Гц, 1H),  
60 9,54 (д, J=7,43 Гц, 1H), 12,01 (с, 1H).

Приклад 4: (сполука № 14)

Натрієва сіль 3-{3-[(2,4-діоксо-3-пропіл-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл)карбоніл]-2-метиліндолізін-1-іл}бензойної кислоти

Метил 2-аміно-5-[(1-бром-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоат

До 0,812 г (2,6 ммоль) метил 2-аміно-5-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоату в 17 мл дихлорметану додавали 0,492 г (2,73 ммоль) N-бромсукциніміду в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище перемішували протягом 2 годин, а потім гідролізували водою. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Отриману органічну фазу промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи дихлорметаном. Отримували 0,9 г твердої речовини жовтого кольору.

MN+: 387, 389.

Метил 2-аміно-5-({1-[3-(метоксикарбоніл)феніл]-2-метиліндолізін-3-іл}карбоніл)бензоат

До 0,410 г (1,06 ммоль) метил 2-аміно-5-[(1-бром-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоату в 8 мл суміші DME/H<sub>2</sub>O (5/1) додавали 0,229 г (1,27 ммоль) [3-(метоксикарбоніл)феніл]боронової кислоти, 0,492 г (2,12 ммоль) дигідрофосфату калію і 0,024 г (0,02 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію в атмосфері аргону при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали при 90 °C протягом 18 годин. Реакційне середовище екстрагували дихлорметаном, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи дихлорметаном. Отримували 309 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 232 °C.

MN+: 443.

Метил 5-({1-[3-(метоксикарбоніл)феніл]-2-метиліндолізін-3-іл}карбоніл)-2-[(пропілкарбамоїл)аміно]бензоат

У інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища, до 308 мг (0,68 ммоль) метил 2-аміно-5-({1-[3-(метоксикарбоніл)феніл]-2-метиліндолізін-3-іл}карбоніл)бензоату в 5,6 мл діоксані додавали 0,143 мг (0,47 ммоль) трифосгену, розбавленого в 2 мл діоксану. Реакційне середовище перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища і потім додавали 0,28 мл (2,03 ммоль) триетиламіну і 0,11 мл (1,35 ммоль) n-пропіламіну, розбавленого в 4 мл діоксану. Після перемішування протягом 2 годин реакційне середовище гідролізували водою. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Отриману органічну фазу промивали 1 н водним розчином соляної кислоти, а потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5). Отримували 215 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 143 °C.

MN+: 496.

Натрієва сіль 3-{3-[(2,4-діоксо-3-пропіл-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл)карбоніл]-2-метиліндолізін-1-іл}бензойної кислоти

До 0,203 мг (0,39 ммоль) метил 5-({1-[3-(метоксикарбоніл)феніл]-2-метиліндолізін-3-іл}карбоніл)-2-[(пропілкарбамоїл)аміно]бензоату в 4 мл метанолу додавали 0,96 мл (0,96 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали зі зворотним холодильником протягом 7 годин.

Реакційне середовище підкислювали 1 н водним розчином соляної кислоти. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою і сушили при зниженому тиску при 50 °C протягом ночі.

До 0,158 г (0,33 ммоль) отриманої твердої речовини додавали 0,31 мл (0,31 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище перемішували протягом однієї години, а потім додавали діізопропіловий ефір. Отриманий осад відфільтровували, промивали діізопропіловим ефіром, а потім сушили при зниженому тиску при 50 °C протягом ночі. Отримували 155 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 361 °C.

MN+: 504.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-DMCO, 400 МГц) δ м. ч.:

0,88 (т, J=7,97 Гц, 3H), 1,52-1,64 (м, 2H), 1,96 (с, 3H), 3,80-3,88 (м, 2H), 6,94 (т, J=6,78 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,38 Гц, 1H), 7,16-7,22 (м, 1H), 7,34 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,58 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,80-7,86 (м, 2H), 7,92-7,95 (м, 1H), 8,17 (д, J=2 Гц, 1H), 9,33 (д, J=7,58 Гц, 1H).

Приклад 5 (сполука № 24)

5 Натрієва сіль {6-[(1-метокси-2-феніліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрокіназолін-3(2H)-іл}оцтової кислоти

6-[(1-Метокси-2-феніліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-феніл-4H-3,1-бензоксазин-4-он

10 До 4,22 г (14,78 ммоль) 4-оксо-2-феніл-4H-3,1-бензоксазин-6-карбонової кислоти (описаної в WO 06/097625) в 100 мл дихлоретану додавали 2,25 мл (16,12 ммоль) триетиламіну і 3 г (13,44 ммоль) 1-метокси-2-феніліндолізіну (відповідно до методу, описаного в WO 03/084956), розбавленого в 20 мл дихлоретану, в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Після перемішування протягом ночі при температурі навколишнього середовища реакційну суміш фільтрували і промивали дихлоретаном. Фільтрат промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок

15 фільтрували через силіконовий фільтр, елюючи дихлорметаном. Отримували 4,4 г твердої речовини жовтого кольору.

MN+: 473.

2-Аміно-5-[(1-метоксиіндолізін-3-іл)карбоніл]бензойна кислота

20 До 4,4 г (9,31 ммоль) 6-[(1-метокси-2-феніліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-феніл-4H-3,1-бензоксазин-4-ону в 50 мл N-метилпіролідону додавали, при температурі навколишнього середовища, 1,56 г (27,94 ммоль) гідроксиду калію, розчиненого в 4 мл води. Реакційне середовище нагрівали при 80 °C протягом 24 годин. Реакційне середовище виливали в 1 н водний розчин соляної кислоти. Осад, що утворився, відфільтровували і промивали водою. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи

25 сумішшю дихлорметан/метанол (95/5). Отримували 3,05 г зеленої твердої речовини.

Температура плавлення: 106 °C.

MN+: 387.

Метил 2-аміно-5-[(1-метокси-2-феніліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоат

30 До 3,03 г (7,84 ммоль) 2-аміно-5-[(1-метоксиіндолізін-3-іл)карбоніл]бензойної кислоти в 50 мл ДМФ додавали 0,54 мл (8,63 ммоль) метилйодиду і 2,8 г (8,63 ммоль) карбонату цезію в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Після перемішування протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища додавали воду. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, а потім сушили при зниженому тиску при 50 °C протягом ночі. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи

35 дихлорметаном. Отримували 1,98 г твердої речовини жовтого кольору.

MN+: 401.

Етил {6-[(1-метокси-2-феніліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрокіназолін-3(2H)-іл}ацетат

40 До 0,4 г (1 ммоль) метил 2-аміно-5-[(1-метоксиіндолізін-3-іл)карбоніл]бензоату в 50 мл діоксану додавали 0,208 г (0,7 ммоль) трифосгену, розбавленого в 15 мл діоксану, в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Після перемішування протягом 1 години додавали 0,279 г (2 ммоль) етилгліцинату і 0,70 мл (5 ммоль) триетиламіну. Після перемішування при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин реакційне середовище гідролізували водою. Після того, як суміш витримували протягом ночі при

45 температурі навколишнього середовища, водну фазу екстрагували дихлорметаном. Отриману органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю

50 дихлорметан/метанол (95/5). Отримували 0,362 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 221 °C.

MN+=498.

Натрієва сіль {6-[(1-метокси-2-феніліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрокіназолін-3(2H)-іл}оцтової кислоти

55 До 0,312 мг (0,63 ммоль) етил {6-[(1-метокси-2-феніліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрокіназолін-3(2H)-іл}ацетату в 10 мл метанолу додавали при температурі навколишнього середовища 0,75 мл (0,75 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію. Реакційне середовище нагрівали зі зворотним холодильником протягом 7 годин.

60 Реакційне середовище підкислювали 1 н водним розчином соляної кислоти. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою і сушили при зниженому тиску при 50 °C протягом ночі.

До 0,250 г (0,53 ммоль) отриманої твердої речовини додавали, при температурі навколишнього середовища, 0,52 мл (0,52 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію. Реакційне середовище перемішували протягом однієї години і потім додавали діізопропіловий ефір. Отриманий осад відфільтровували, промивали діізопропіловим ефіром, а потім сушили при зниженому тиску при 50 °С протягом ночі. Отримували 0,237 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 337 °С.

MH+: 470.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

3,64 (с, 3H), 4,07 (с, 2H), 6,70 (д, J=8,55 Гц, 1H), 7,00-7,1 (м, 6H), 7,21-7,27 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,37 Гц, 1H), 7,76 (д, J=9,07 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,92 Гц, 1H), 9,55 (д, J=7,15 Гц, 1H), 1,27 (с, 1H).

Приклад 6 (сполука № 34)

Етил ({6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}окси)ацетат

Метил 5-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-[(проп-2-ен-1-ілокси)карбамоїл]аміно}бензоат

До 0,4 г (1,18 ммоль) метил 2-аміно-5-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоату в 10 мл діоксану додавали, в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища, 0,251 г (0,83 ммоль) трифосгену, розбавленого в 3 мл діоксану. Після перемішування протягом 2,5 годин додавали 0,267 г (2,36 ммоль) О-проп-2-ен-1-ілгідроксиламіну і 0,82 мл (5,91 ммоль) триетиламіну. Реакційне середовище перемішували протягом однієї години, а потім гідролізували водою. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Отриману органічну фазу промивали 1 н водним розчином соляної кислоти і насиченим водним розчином хлориду натрію, а потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отримували 0,581 г твердої речовини жовтого кольору. MH+: 438

6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-3-(проп-2-ен-1-ілокси)хіназолін-2,4(1H, 3H)-діон

До 0,370 мг (0,85 ммоль) метил 5-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-[(проп-2-ен-1-ілокси)карбамоїл]аміно}бензоату в 5 мл метанолу додавали 1,27 мл (1,27 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години.

Реакційне середовище підкислювали 1 н водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи дихлорметаном. Отримували 0,293 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 258 °С.

MH+: 406.

3-Гідрокси-6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]хіназолін-2,4(1H, 3H)-діон

До 0,276 г (0,65 ммоль) 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-3-(проп-2-ен-1-ілокси)хіназолін-2,4(1H, 3H)-діону в 7 мл дихлорметану додавали, в атмосфері інертного газу при 0 °С, 0,15 мл (1,18 ммоль) фенілсилану і 0,030 г (0,03 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію. Реакційне середовище перемішували протягом 4 годин при температурі навколишнього середовища і потім фільтрували. Осад промивали дихлорметаном. Тверду речовину розчиняли в 1 н водному розчині гідроксиду натрію. Після додавання 1 н водного розчину соляної кислоти, отриманий осад відфільтровували, промивали водою і сушили при зниженому тиску протягом ночі при 50 °С. Отримували 0,208 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 300 °С.

MH+: 366.

Етил ({6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}окси)ацетату

До 0,36 г (0,99 ммоль) 3-окси-6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]хіназолін-2,4(1H, 3H)-діону в 12,5 мл етанолу додавали 0,11 мл (0,99 ммоль) етилбромацетату, а потім 0,14 мл (0,99 ммоль) триетиламіну, при температурі навколишнього середовища в інертній атмосфері. Реакційне середовище перемішували протягом 18 годин і потім додавали 0,14 мл (0,99 ммоль) триетиламіну і 0,11 мл (0,99 ммоль) етилбромацетату. Після перемішування протягом 18 годин при температурі навколишнього середовища реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол. Отримували 217 мг жовтого порошку.

MN+=452.

Температура плавлення = 230 °C.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

1,05-1,25 (т, 3H), 1,82 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 4,16-4,22 (кв, 2H), 4,77 (с, 2H), 6,97-6,97 (т, 1H), 7,20-7,24 (т, 1H), 7,28-7,30 (д, 1H), 7,65-7,67 (д, 1H), 7,88-7,91 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 9,52-9,54 (г, 1H), 11,9 (с, 1H).

Приклад 7 (сполука № 51)

3-Аміно-6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]хіназолін-2,4(1H, 3H)-діон

До 0,2 г (0,6 ммоль) метил 2-аміно-5-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоату в 10 мл діоксану додавали 0,123 г (0,41 ммоль) трифосгену в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Після перемішування протягом 10 хвилин додавали 58 мкл (1,2 ммоль) гідрату гідразину і 0,4 мл (3 ммоль) триетиламіну. Реакційне середовище перемішували протягом 3 годин, а потім гідролізували водою. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Отриману органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5). Отримували 16 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 220 °C.

MN+=365.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

1,81 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 5,52 (с, 2H), 6,95 (т, J=6,95 Гц, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,69 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,69 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,69 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,09 Гц, 1H), 9,52 (д, J=6,95 Гц, 1H), 1,90 (с, 1H).

Приклад 8 (сполука № 15)

6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метилхіназолін-4(3H)-он

6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метил-4H-3,1-бензоксазин-4-он

0,100 г (0,31 ммоль) 2-аміно-5-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензойної кислоти (приклад 150, описаний в WO 03/084956) в 1 мл оцтового ангідриду нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційне середовище концентрували при зниженому тиску. Отримували 0,107 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 218 °C.

6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метилхіназолін-4(3H)-он

0,100 г (0,29 ммоль) 6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метил-4H-3,1-бензоксазин-4-ону в 2 мл 20 %-ного водного розчину аміаку нагрівали протягом 2 годин при 50 °C і потім гідролізували 3 мл 10 %-ного розчину гідроксиду натрію і доводили до 50 °C протягом 2 годин. Реакційне середовище підкислювали 1 н водним розчином соляної кислоти до значення pH=9. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою і сушили при зниженому тиску при 40 °C протягом ночі. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (90/10). Отримували 67 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 290 °C.

MN+: 348.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

1,75 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,98 (т, J=7,07 Гц, 1H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,66-7,70 (м, 2H), 7,94 (д, J=8,19 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,23 Гц, 1H), 9,61 (д, J=7,07 Гц, 1H), 12,39 (с, 1H).

Приклад 9 (сполука № 43)

Натрієва сіль 3-{2-метил-3-[(2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)карбоніл]індолізін-1-іл}бензойної кислоти

2-Аміно-5-[(1-бром-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензойна кислота

До 1,91 г (4,69 ммоль) метил 2-аміно-5-[(1-бром-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоату в 30 мл метанолу додавали, при температурі навколишнього середовища, 4,92 мл (4,92 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію. Реакційне середовище нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 годин і потім гідролізували 1 н водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Отриману органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину промивали діізопропіловим ефіром і дихлорметаном, і сушили при зниженому тиску протягом ночі при 50 °C. Отримували 1,55 г твердої речовини жовтого кольору.

MN+: 374

Температура плавлення: 230 °C.

6-[(1-Бром-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метилхіназолін-4(3H)-он



0,450 г (1,15 ммоль) 2-аміно-5-[(1-бром-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензойної кислоти в 3,79 мл оцтового ангідриду нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1,5 години в інертній атмосфері. Реакційне середовище концентрували при зниженому тиску.

0,457 г (1,15 ммоль) твердої речовини, отриманої в 8 мл 0,5 н водного розчину аміаку в діоксані, нагрівали при 50 °С протягом 1 години. Після додавання діізопропілового ефіру осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, а потім сушили при зниженому тиску при 50 °С протягом ночі. Отримували 182 мг твердої речовини жовтого кольору.

MN+: 348.

Метил 3-{2-метил-3-[(2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ил)карбоніл]індолізін-1-ил}бензоат

До 0,256 г (0,65 ммоль) 6-[(1-бром-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метилхіназолін-4(3H)-ону в 9 мл ДМФ додавали 0,139 г (0,78 ммоль) [3-(метоксикарбоніл)феніл]боронової кислоти, 0,321 г (1,29 ммоль) дигідрату фосфату калію, розчиненого в 0,81 мл води, і 0,0149 г (0,01 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію в атмосфері аргону при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали в мікрохвильовій печі при 150 °С протягом 15 хвилин. Після розбавлення етилацетатом, органічну фазу промивали 1 н водним розчином соляної кислоти, а потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/2). Отримували 172 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 232 °С.

MN+: 452.

Натрієва сіль 3-{2-метил-3-[(2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ил)карбоніл]індолізін-1-ил}бензойної кислоти

До 0,171 г (0,38 ммоль) метил 3-{2-метил-3-[(2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-ил)карбоніл]індолізін-1-ил}бензоату в 4 мл метанолу додавали 0,45 мл (0,45 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали зі зворотним холодильником протягом 10 годин і потім гідролізували 1 н водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Отриману органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину промивали водою і потім сушили при зниженому тиску протягом ночі при 50 °С. До 0,056 г отриманої твердої речовини додавали 0,12 мл (0,12 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію при температурі навколишнього середовища, в 4 мл метанолу. Реакційне середовище перемішували протягом однієї години, а потім додавали діізопропіловий ефір. Отриманий осад відфільтровували, промивали діізопропіловим ефіром, а потім сушили при зниженому тиску при 50 °С протягом ночі. Отримували 58 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 344 °С.

MN+: 438.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

1,83 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 7,04 (т, J=6,70 Гц, 1H), 7,25-7,44 (м, 3H), 7,55 (д, J=8,04 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,71 Гц, 1H), 7,85 (д, J=6,70 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,04 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 9,59 (д, J=6,70 Гц, 1H), 12,53 (с, 1H).

Приклад 10 (сполука № 48)

6-[[1-(2-Метоксіетокси)-2-метиліндолізін-3-іл]карбоніл]-3-пропілхіназолін-2,4(1H, 3H)діон  
Метил 2-аміно-5-[(1-гідрокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]бензоат

До 0,8 г (1,93 ммоль) метил 2-аміно-5-[[1-(бензилокси)-2-метиліндолізін-3-іл]карбоніл]бензоату в 30 мл ДМФ додавали 0,365 мг (5,79 ммоль) форміату амонію і 0,102 г (0,1 ммоль) паладію на вугіллі (10 %) при температурі навколишнього середовища в інертній атмосфері. Реакційне середовище перемішували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища і потім фільтрували. Паладій промивали етилацетатом. Органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску.

Отримували масло зеленого кольору.

MN+: 325.

Метил 2-аміно-5-[[1-(2-метоксіетокси)-2-метиліндолізін-3-іл]карбоніл]бензоат

До 0,313 г (0,97 ммоль) метил 2-аміно-5-[[1-гідрокси-2-метиліндолізін-3-іл]карбоніл]бензоату в 10 мл ДМФ додавали 0,161 г (1,16 ммоль) 1-бром-2-метоксіетану і 0,359 мг (1,16 ммоль) карбонату цезію в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище перемішували протягом 24 годин при температурі навколишнього середовища,

гідролізували водою, а потім підкислювали 1 н водним розчином соляної кислоти. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Отриману органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5). Отримували 150 мг жовтого масла.

MN+: 383

Метил

5-[[1-(2-Метоксіетокси)-2-метиліндолізін-3-іл]карбоніл]-2-

[(пропілкарбамоїл)аміно]бензоат

До 0,2 г (0,52 ммоль) метил 2-аміно-5-[[1-(2-метоксіетокси)-2-метиліндолізін-3-іл]карбоніл]бензоату в 5 мл діоксану додавали 0,108 г (0,37 ммоль) трифосгену, розбавленого в 1 мл діоксану, в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище перемішували протягом 1 години при температурі навколишнього середовища, а потім додавали 0,22 мл (1,57 ммоль) триетиламіну і 0,09 мл (1,05 ммоль) н-пропіламіну. Після перемішування протягом 18 годин реакційну суміш гідролізували водою. Водну фазу екстрагували дихлорметаном. Отриману органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5). Отримували 170 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 125 °C.

MN+: 468.

6-[[1(2-Метоксіетокси)-2-метиліндолізін-3-іл]карбоніл]-3-пропілхіназолін-2,4(1H, 3H)-діон

До 0,17 г (0,36 ммоль) метил 5-[[1-(2-метоксіетокси)-2-метиліндолізін-3-іл]карбоніл]-2-[(пропілкарбамоїл)аміно]бензоату в 5 мл метанолу додавали 0,44 мл (0,44 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали зі зворотним холодильником протягом 7 годин.

Реакційне середовище підкислювали 1 н водним розчином соляної кислоти. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою і сушили при зниженому тиску при 50 °C протягом ночі.

Отримували 79 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 215 °C.

MN+: 436.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

0,89 (т, J=7,17 Гц, 3H), 1,55-1,67 (м, 2H), 1,82 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 3,56-3,61 (м, 2H), 3,83-3,90 (м, 2H), 4,05-4,10 (м, 2H), 6,95 (т, J=7,17 Гц, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,27 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,86 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,44 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 9,51 (д, J=7,17 Гц, 1H), 1,7 (с, 1H).

Приклад 11 (сполука № 62)

Натрієва сіль 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)(4-нітрофеніл)метанон

До 1,7 г (10,77 ммоль) 1-метокси-2-метиліндолізіну в 15 мл дихлоретану додавали 1,8 мл (12,92 ммоль) триетиламіну, при температурі навколишнього середовища в інертній атмосфері, і потім, по краплях, по 2,2 г (11,85 ммоль) хлориду 4-нітробензойної кислоти. Реакційне середовище перемішували протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища, гідролізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок промивали діетиловим ефіром. Отримували 3 г твердої речовини оранжевого кольору.

MN+: 311.

Температура плавлення: 151 °C.

(4-Амінофеніл)(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)метанон

До 2,97 г (9,57 ммоль) (1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)(4-нітрофеніл)метанону в 120 мл 2/1 суміші води і етанолу додавали 1,93 г (34,46 ммоль) заліза і 8,21 мл (143,57 ммоль) крижаної оцтової кислоти. Реакційне середовище нагрівали при 80 °C протягом 3 годин. Реакційне середовище екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (90/10). Отримували 2,58 г твердої речовини жовтого кольору.

MN+: 281.

Етил 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат  
 До 0,4 г (1,43 ммоль) (4-амінофеніл)(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)метанону в 6 мл толуолу додавали 0,36 мл діетилетоксиметиленамалонату в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали при 110 °С протягом 1 год. 45 і  
 5 потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в 8,2 мл дифенілового ефіру, і потім нагрівали при 230 °С протягом 1 год. 20. Після додавання діізопропілового ефіру і пентану при температурі навколишнього середовища, осад відфільтровували і промивали пентаном. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (90/10).  
 10 Отримували 142 мг жовтого порошку.

Температура плавлення: 271 °С.

MN+: 405.

Етил 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат

15 До 10 г (23,24 ммоль) етил 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилату в 100 мл ДМФ додавали 3,8 г (27,89 ммоль) карбонату калію і 1,74 мл (27,89 ммоль) метилйодиду при температурі навколишнього середовища в інертній атмосфері. Реакційне середовище нагрівали при 90 °С протягом 1 год. 30 хв. Реакційне середовище фільтрували через фільтр з тальку, розбавляли дихлорметаном, а потім промивали водою. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при  
 20 зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (90/10). Отримували 9,1 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 258 °С.

MN+: 419.

Натрієва сіль 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

До 0,348 г (0,83 ммоль) етил 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилату в 4 мл суміші трет-бутанолу і води (1/1) додавали 0,34 мл  
 30 (0,34 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин.

Реакційне середовище підкислювали 1 н водним розчином соляної кислоти. Отриманий осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5).

35 До 0,231 г отриманої твердої речовини в 4 мл метанолу додавали 0,56 мл (0,56 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію. Реакційне середовище перемішували протягом однієї години і потім додавали діетиловий ефір. Отриманий осад відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і потім сушили при зниженому тиску при 50 °С протягом ночі. Отримували  
 40 265 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 258 °С.

MN+: 391.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-DMCO, 400 МГц) δ м. ч.:

1,75 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 6,96 (т, J=6,43 Гц, 1H), 7,22 (т, J=6,89, 1H), 7,66 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,27 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,27 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 9,57 (д, J=7,35 Гц, 1H).

Приклад 12 (сполука № 73)

Натрієва сіль 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-проп-2-ен-1-іл-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-діон

50 До 1 г (2,85 ммоль) 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2H-3,1-бензоксазин-2,4(1H)-діону в 15 мл ДМФ додавали 0,5 мл (5,71 ммоль) алілброміду і 0,19 г (4,28 ммоль) гідриду натрію при 60 % в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище перемішували протягом 2 годин при температурі навколишнього  
 55 середовища і потім концентрували при зниженому тиску. Після додавання льоду до залишку, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і сушили при зниженому тиску при 50 °С протягом ночі. Отримували 0,773 г твердої речовини жовтого кольору.

MN+: 391.

Етил 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метил-4-оксо-1-проп-2-ен-1-іл-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат

До 0,66 г (1,52 ммоль) 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-проп-2-ен-1-іл-2Н-3,1-бензоксазін-2,4(1Н)-діону в 30 мл ДМФ додавали 0,49 мл (3,80 ммоль) етилацетоацетату, розбавленого в 20 мл безводного ДМФ, в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі і потім екстрагували етилацетатом. Отриману органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску.

Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5). Отримували 0,441 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 101 °С.

МН+: 459.

Етил 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат

До 0,307 (0,67 моль) етил 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метил-4-оксо-1-проп-2-ен-1-іл-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилату в 12 мл суміші ДМФ трет-бутанолу і води (1/1) додавали 6,7 мг (0,02 ммоль) дихлор(2,6,10-додекатриєн)-1,12-діїлу рутенію (IV) при температурі навколишнього середовища в інертній атмосфері. Реакційне середовище нагрівали в мікровхвильовій печі протягом 30 хвилин при 120 °С і потім екстрагували етилацетатом. Отриману органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриманий осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5). Отримували 94 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 257 °С.

МН+: 419.

Натрієва сіль 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти

До 0,066 г (0,16 ммоль) етил 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилату в 4 мл етанолу додавали 0,32 мл (0,32 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин.

Реакційне середовище підкислювали 1 н водним розчином соляної кислоти. Отриманий осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (95/5).

До 0,019 г отриманої твердої речовини в 2 мл метанолу додавали 0,04 мл (0,04 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію. Реакційне середовище перемішували протягом однієї години і потім додавали діетиловий ефір. Отриманий осад відфільтровували, промивали діетиловим ефіром і потім сушили при зниженому тиску при 50 °С протягом ночі. Отримували 16 мг твердої речовини жовтого кольору.

МН+: 391.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

1,79 (с, 3Н), 2,76 (с, 3Н), 3,83 (с, 3Н), 6,91 (т, J=6,28 Гц, 1Н), 7,17 (т, J=7,70 Гц, 1Н), 7,61-7,77 (м, 3Н), 8,31 (с, 1Н), 9,50 (д, J=6,56 Гц, 1Н).

Приклад 13 (сполука № 96)

6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-N-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід

6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота

До 3 г (7,42 ммоль) етил 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилату в 36 мл суміші трет-бутанолу і води (1/1) додавали 3,07 мл (37,09 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин.

Реакційне середовище підкислювали 1 н водним розчином соляної кислоти. Отриманий осад промивали етилацетатом, метанолом і потім водою і сушили при зниженому тиску протягом ночі при 50 °С. Отримували 1,8 г твердої речовини жовто-зеленого кольору.

Одночасно органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок промивали ефіром і сушили при зниженому тиску протягом ночі при 50 °С. Отримували 0,85 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 289 °С.

МН+: 377.

6-[(1-Метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-N-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід

До 1 г (2,66 ммоль) 6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 23 мл безводного ДМФ додавали 0,36 г (5,31 ммоль) гідрохлориду метиламіну, 1,3 г (3,99 ммоль) TOTU і 1,37 г (10,63 ммоль) DIEA. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 8 годин. До реакційного середовища додавали 0,36 г (5,33 ммоль) гідрохлориду метиламіну. Через 18 год. при температурі навколишнього середовища реакційну суміш гідролізували 1 н розчином HCl і потім екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (90/10). Отримували 0,06 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 324 °C.

MN+=390.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-DMCO, 400 МГц) δ м. ч.:

1,75 (с, 3H), 2,86 (д, J=4,8 Гц, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,99 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,25 (ддд, J=8,8, 6,8, 0,9 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 9,61 (д, J=7,1 Гц, 1H), 9,70-9,82 (м, 1H), 12,88 (ушир.с, 1H).

Приклад 14 (сполука № 105)

N-1-Диметил-6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід (2-Метиліндолізін-3-іл)(4-нітрофеніл)метанон

До 3,56 г (27,14 ммоль) 2-метиліндолізіну в 15 мл дихлоретану додавали 4,54 мл (32,52 ммоль) триетиламіну, при температурі навколишнього середовища в інертній атмосфері, а потім по краплях 5,53 г (29,85 ммоль) хлориду 4-нітробензойної кислоти. Реакційне середовище перемішували протягом 18 год. при температурі навколишнього середовища, гідролізували насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок промивали діетиловим ефіром. Отримували 5,69 г твердої речовини жовтого кольору.

MN+: 281.

Температура плавлення: 149 °C.

(4-Амінофеніл)(2-метиліндолізін-3-іл)метанон

До 6,74 г (24,05 ммоль) (2-метиліндолізін-3-іл)(4-нітрофеніл)метанону в 120 мл 2/1 суміші води і етанолу додавали 5,66 г (86,57 ммоль) цинку і 20,63 мл (360,71 ммоль) крижаної оцтової кислоти. Реакційне середовище нагрівали при 80 °C протягом 4 годин. Додавали 0,57 г (8,7 ммоль) цинку і 2,06 мл крижаної оцтової кислоти. Кип'ятіння зі зворотним холодильником виконували протягом 1 години. Реакційну суміш відфільтровували при температурі навколишнього середовища. Отриманий залишок промивали етилацетатом і метил-ТГФ. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (90/10). Отримували 4,9 г твердої речовини жовтого кольору.

MN+: 251.

Температура плавлення: 186 °C.

Етил 6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат

До 1,83 г (6,8 ммоль) (4-амінофеніл)(2-метиліндолізін-3-іл)метанону в 23 мл толуолу додавали 1,69 мл діетилетоксиметиленамалонату в інертній атмосфері при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали при 110 °C протягом 1 год. 45 і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в 45 мл дифенілового ефіру і потім нагрівали при 230 °C протягом 30 хвилин. Після додавання діізопропілового ефіру при температурі навколишнього середовища, осад відфільтровували, промивали діізопропіловим ефіром, метанолом, а потім дихлорметаном і сушили при зниженому тиску при 50 °C протягом ночі. Отримували 1,2 г порошку жовтого кольору.

MN+: 375.

Температура плавлення: 287 °C.

Етил 6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат

До 3,73 г (9,27 ммоль) етил 6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилату в 100 мл ДМФ додавали 1,53 г (11,12 ммоль) карбонату калію і 0,69 мл (11,12 ммоль) метилйодиду при температурі навколишнього середовища в інертній атмосфері.

Реакційне середовище нагрівали при 90 °С протягом 2 годин. Додавали 0,384 г (2,78 ммоль) карбонату калію і 0,173 мл (2,78 ммоль) метилйодиду, а потім нагрівання продовжували протягом 40 хвилин. Реакційне середовище гідролізували водою і потім екстрагували етилацетатом і дихлорметаном. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (90/10). Отримували 3,15 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 232 °С.

MN+: 389.

Етил 6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилат

До 0,5 г (1,29 ммоль) етил 6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксилату в 9 мл суміші трет-бутанолу і води (1/1) додавали 0,27 мл (3,22 ммоль) 1 н водного розчину гідроксиду натрію при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години, підкислювали 1н водним розчином соляної кислоти при температурі навколишнього середовища, а потім екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок промивали ефіром і сушили при зниженому тиску при 50 °С. Отримували 448 мг твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 308 °С.

MN+: 361.

N-1-Диметил-6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід

До 0,44 г (1,22 ммоль) 6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонової кислоти в 7 мл безводного ДМФ додавали 0,16 г (2,44 ммоль) гідрохлориду метиламіну, 0,6 г (1,59 ммоль) HBTU і 0,74 мл (4,27 ммоль) DIEA. Реакційне середовище перемішували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 5 год. 30 хв. У реакційне середовище додавали 0,16 г (2,44 ммоль) гідрохлориду метиламіну, 602 мг (1,29 ммоль) HBTU і 0,74 мл (4,27 ммоль) DIEA. Через 48 год. при температурі навколишнього середовища реакційну суміш гідролізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (90/10). Отримували 0,273 г твердої речовини жовтого кольору.

Температура плавлення: 328 °С.

MN+=374.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

1,85 (с, 3H), 2,86 (д, J=4,8 Гц, 3H), 4,08 (с, 3H), 6,53 (с, 1H), 7,01 (тд, J=6,9, 1,3 Гц, 1H), 7,24-7,33 (м, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 9,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 9,67-9,76 (м, 1H).

Приклад 15 (сполука № 106)

Гідрохлорид N-1-диметил-6-[(2-метил-1-(піридин-4-іл)індолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксаміду

6-[(1-Бром-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-N-1-диметил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід

До 0,188 г (0,5 ммоль) N-1-диметил-6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксаміду в 6 мл дихлорметану додавали 0,108 мг (0,6 ммоль) N-бромсукциніміду при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 3 год. при температурі навколишнього середовища реакційне середовище гідролізували насиченим розчином гідрокарбонату натрію і потім екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (90/10). Отримували 0,217 г твердої речовини жовтого кольору.

MN+=453.

N-1-Диметил-6-[(2-метил-1-(піридин-4-іл)індолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід

До 0,108 г (0,24 ммоль) 6-[(1-бром-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-N-1-диметил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксаміду в 2,5 мл ДМФ додавали 0,061 г (0,29 ммоль) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину, 0,178 г (0,72 ммоль) дигідрофосфату калію і 0,0055 г (0,004 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію в атмосфері аргону при температурі навколишнього середовища. Реакційне середовище нагрівали в мікрохвильовій печі протягом

15 хвилин при 150 °С. Реакційне середовище фільтрували через тальк. Отриманий залишок промивали дихлорметаном і метанолом. Органічну фазу концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/метанол (90/10). Отримували 53 мг твердої речовини жовтого кольору.

5 Цю тверду речовину обробляли 2 мл метанолу. Додавали 0,16 мл (0,16 ммоль) 1н розчини HCl при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 5 хвилин, додавали ефір. Отриманий осад відфільтровували, промивали ефіром і сушили при зниженому тиску при 50 °С протягом ночі. Отримували 55 мг твердої речовини жовтого кольору.

10 Температура плавлення: 228 °С.

MH<sup>+</sup>=451.

<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-ДМСО, 400 МГц) δ м. ч.:

1,99 (с, 3H), 2,87 (д, J=4,7 Гц, 3H), 4,09 (с, 3H), 7,20 (т, J=6,5 Гц, 1H), 7,48-7,55 (м, 1H) 7,93 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,02 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,19 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H) 8,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,83 (д, J=6,5 Гц, 2H), 8,94 (с, 1H), 9,46 (д, J=7,0 Гц, 1H), 9,65-9,74 (м, 1H).

15 У таблиці, яка приведена нижче, представлені хімічні структури і фізичні властивості деяких сполук відповідно до винаходу. У цій таблиці:

- Me і Et представляють, відповідно, метилову і етилову групи;

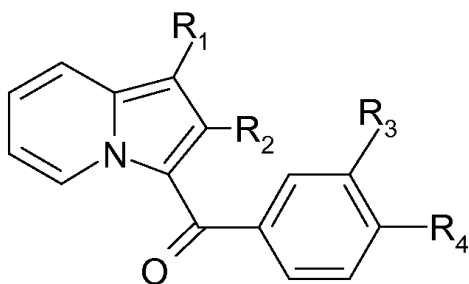
- Хвиляста лінія означає зв'язок, приєднаний до іншої частини молекули;

20 - Мр представляє точку плавлення сполуки, виражену в градусах Цельсія;

- M+H<sup>+</sup> являє собою масу сполуки, отриману з допомогою LC-MS (рідинна хроматографія - мас-спектроскопія).

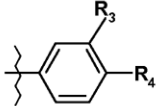
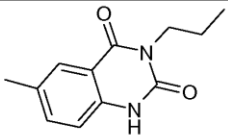
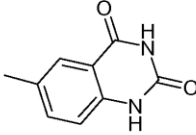
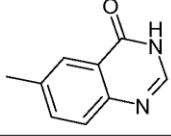
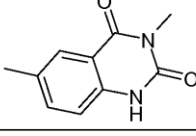
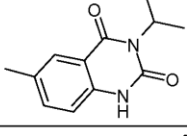
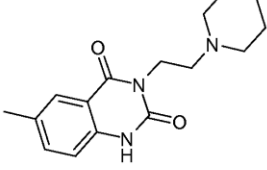
феніл

Таблиця

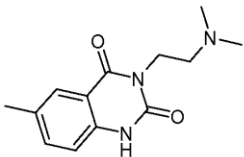
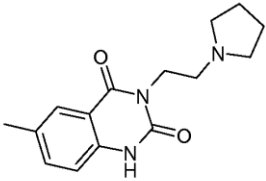
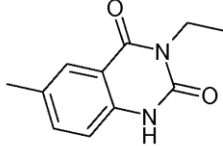
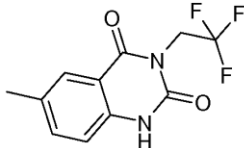
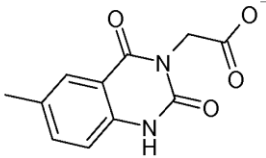
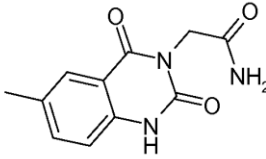
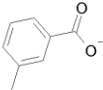
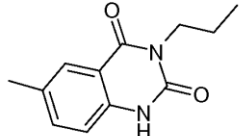
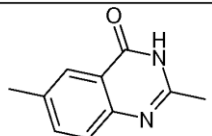
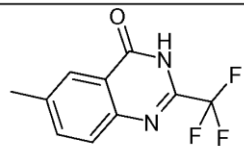


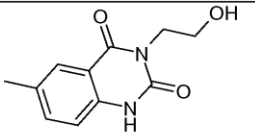
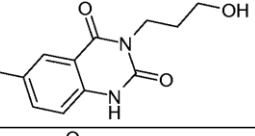
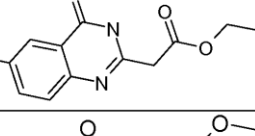
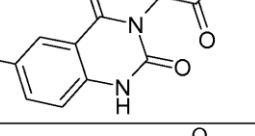
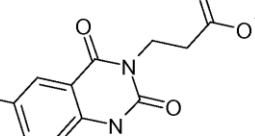
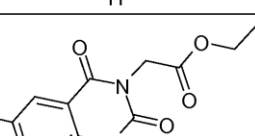
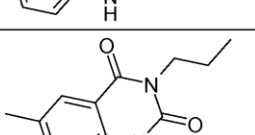
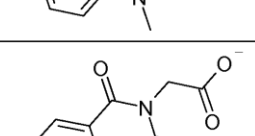
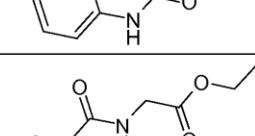
(I)

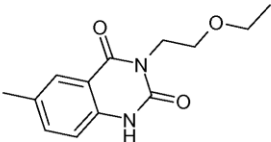
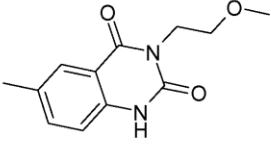
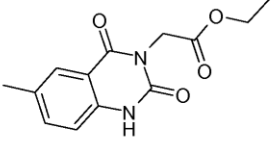
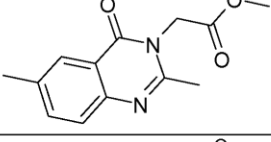
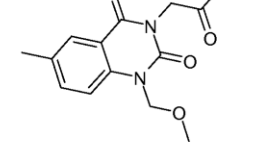
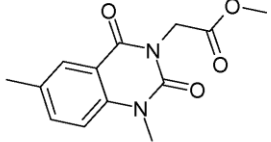
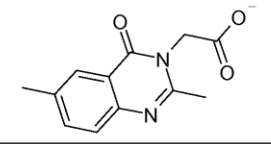
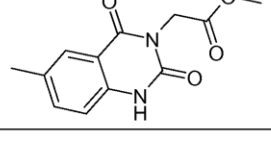
феніл

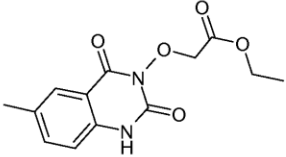
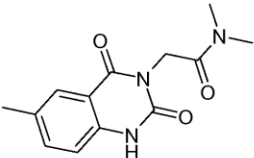
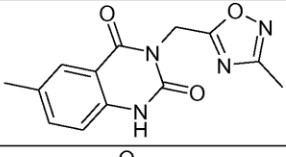
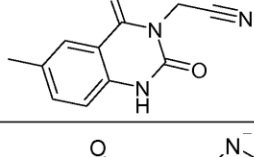
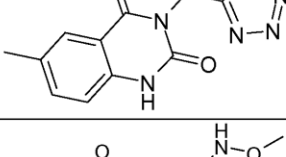
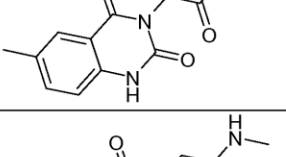
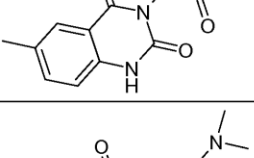
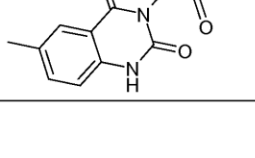
No.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		Сіль	Мр (°C)	M+H <sup>+</sup>
1	-OMe	Me		/	292	392
2	-OMe	Me		/	343	350
3	-OMe	Me		/	285	334
4	-OMe	Me		/	298	364
5	-OMe	Me		/	277	392
6	-OMe	Me		HCl	268	461

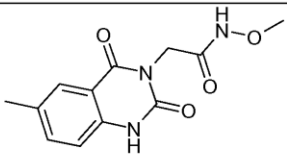
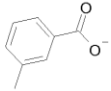
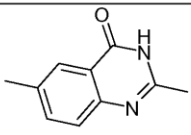
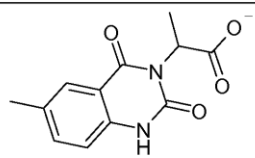
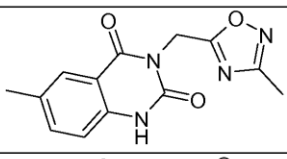
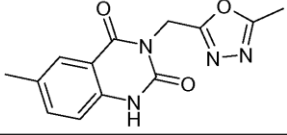
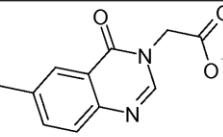
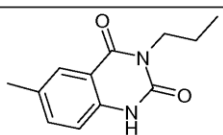
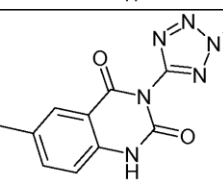
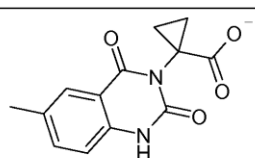


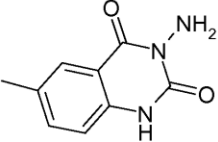
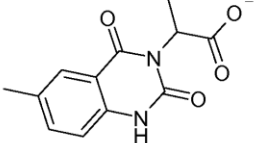
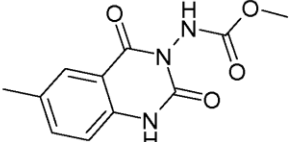
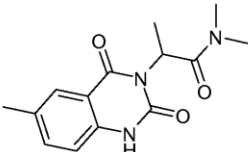
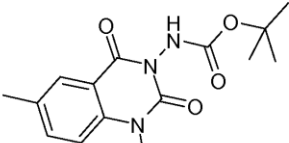
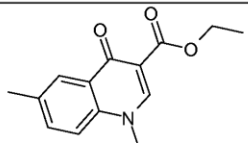
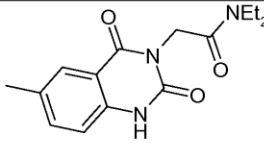
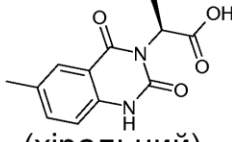
7	-OMe	Me		/	260	421
8	-OMe	Me		HCl	255	447
9	-OMe	Me		/	317	378
10	-OMe	Me		/	345	432
11	-OMe	Me		Na	351	408
13	-OMe	Me		/	313	407
14		Me		Na	361	482
15	-OMe	Me		/	287	348
16	-OMe	Me		/	291	402

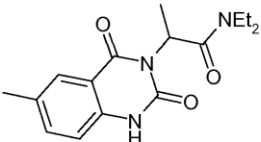
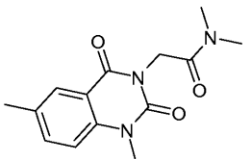
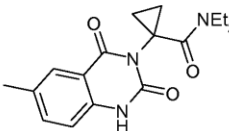
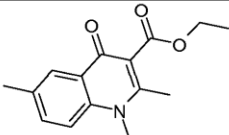
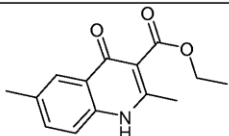
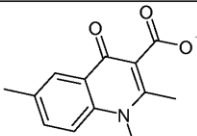
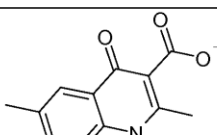
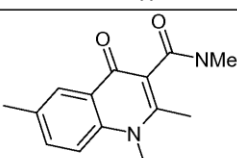
17	-OMe	Me		/	294	394
18	-OMe	Me		/	292	408
19	-OMe	Me		/	211	420
20	-OMe	Me		/	254	422
21	-OMe	Me		Na	333	422
22	фенил	Me		/	246	482
23	-OMe	Me		/	147	406
24	-OMe	феніл		Na	337	470
25	-OMe	феніл		/	220	498

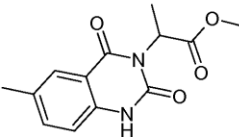
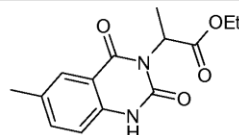
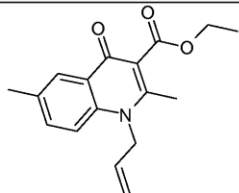
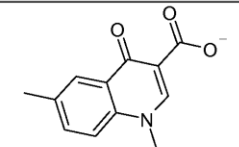
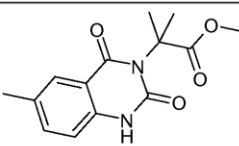
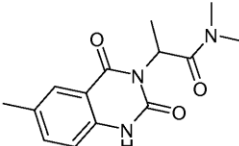
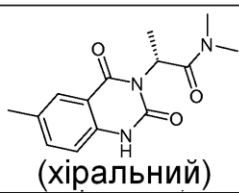
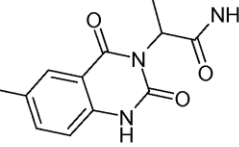
26	-OMe	Me		/	213	422
27	-OMe	Me		/	266	408
28	-OMe	Me		/	230	436
29	-OMe	Me		/	191	420
30	-OMe	Me		/	149	466
31	-OMe	Me		/	176	436
32	-OMe	Me		Na	344	406
33	-OMe	феніл		/	250	484

34	-OMe	Me		/	230	452
35	-OMe	Me		/	290	435
36	-OMe	Me		/	176	446
37	-OMe	Me		/	145	389
38	-OMe	Me		Na	339	432
39	-OMe	Me		/	297	437
40	-OMe	феніл		/	353	483
41	-OMe	феніл		/	313	497

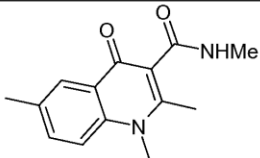
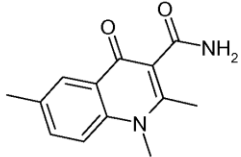
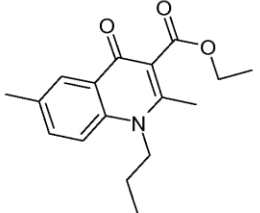
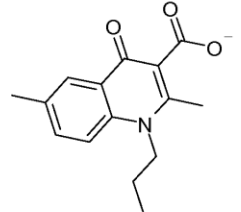

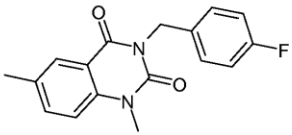
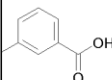
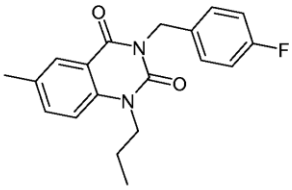
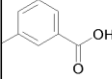
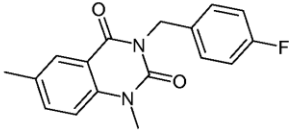
42	-OMe	феніл		/	274	499
43		Me		Na	344	438
44	-OMe	феніл		Na	304	484
45	-OMe	феніл		/	228	508
46	-OMe	Me		/	267	446
47	-OMe	Me		Na	310	392
48	-O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	Me		/	215	436
49	-OMe	Me		Na	/	418
50	-OMe	феніл		Na	321	496

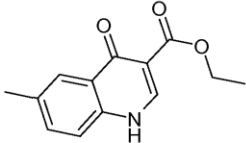
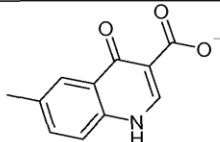
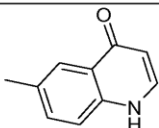
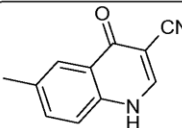
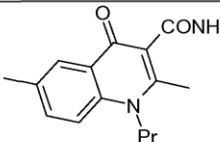
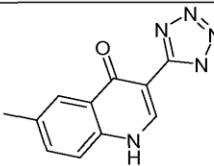
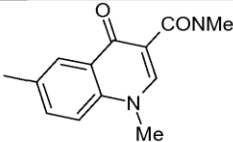
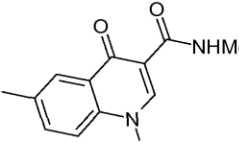
51	-OMe	Me		/	220	365
52	-OMe	Me		Na	283	422
53	-OMe	Me		/	266	423
54	-OMe	Me		/	268	449
55	-OMe	Me		/	226	479
56	-OMe	Me		/	262	419
57	-OMe	феніл		/	236	525
58	-OMe	феніл (хіральний)		/	249	484

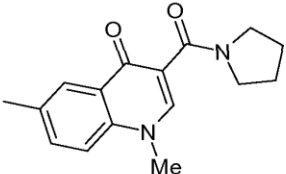
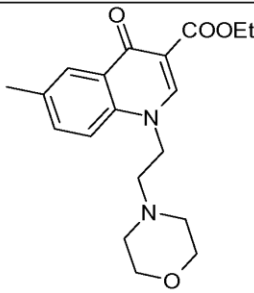
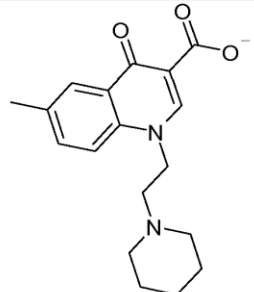
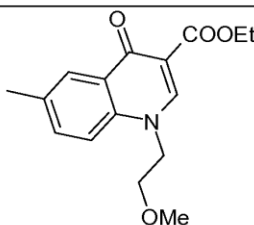
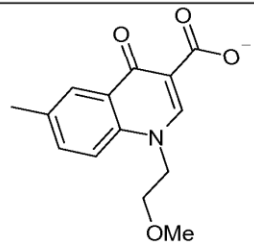
67	-OMe	феніл		/	324	539
68	-OMe	Me		/	276	449
69	-OMe	Me		/	290	461
70	-OMe	Me		/	/	433
71	-OMe	Me		/	257	419
72	-OMe	Me		Na	254	405
73	-OMe	Me		Na	/	391
74	-OMe	Me		/	268	432

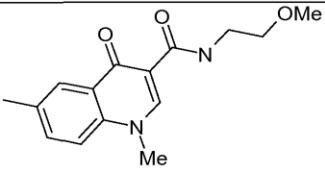
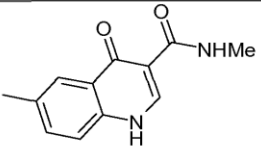
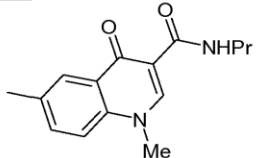
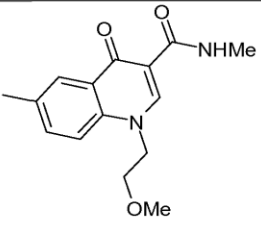
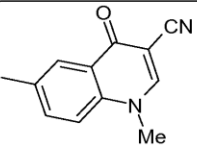
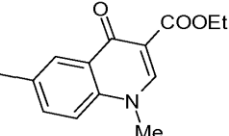
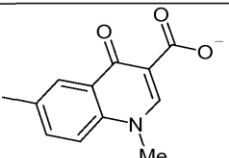
59	-OMe	Me		/	249	436
60	-OMe	феніл		/	/	512
61	-OMe	Me		/	101	459
62	-OMe	Me		Na	258	391
63	-OMe	Me		/	150	450
64	-OMe	феніл		/	265	511
65	-OMe	феніл	 (хіральний)	/	225	511
66	-OMe	феніл		/	307	511

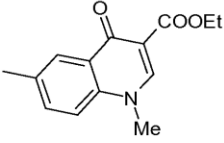
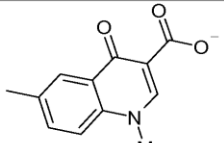

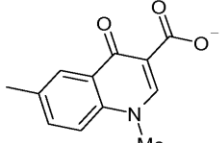
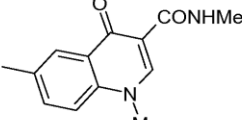

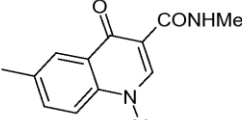

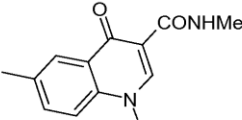
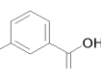
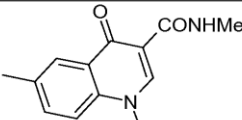
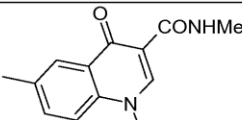


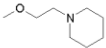
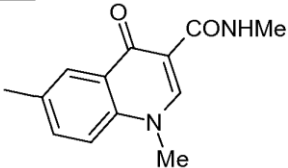
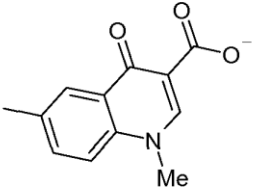
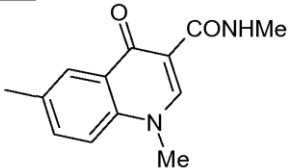
75	-OMe	Me		/	258	418
76	-OMe	Me		/	313	404
77	-OMe	Me		/	91	461
78	-OMe	Me		Na	267	433
79		Me		HCl	264	519
80		Me		Na	246	590
81		Me		Na	267	562

82	OMe	Me		/	271	405
83	OMe	Me		Na	270	377
84	OMe	Me		/	/	333
85	OMe	Me		/	325	358
86	OMe	Me		/	224	432
87	OMe	Me		Na	336	401
88	OMe	Me		/	298	418
89	OMe	Me		/	294	404

<b>90</b>	OMe	Me		/	207	444
<b>91</b>	OMe	Me		/	144	518
<b>92</b>	OMe	Me		/	216	488
<b>93</b>	OMe	Me		/	163	463
<b>94</b>	OMe	Me		Na	289	435

95	OMe	Me		/	208	448
96	OMe	Me		/	324	390
97	OMe	Me		/	220	432
98	OMe	Me		/	239	448
99	OMe	Me		/	304	372
100	OMe	Ph		/	/	481
101	OMe	Ph		Na	240	453

102	H	Me		/	232	389
103	$\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$	Me		Na	/	435
104		Me		/	163	488
105	H	Me		/	328	374
106		Me		HCl	228	451
107		Me		HCl	324	451
108		Me		Na	311	494
109	$\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{OCH}_3$	Me		/	/	448

110		Me		HCl	/	501
111	Ph	Me		Na		521
112	Ph	Me		/		450

Сполука за винаходом були предметом фармакологічних досліджень для визначення їх FGF-інгібуючого ефекту.

5      Приклад 16: FGF-2-індукований *in vitro* ангиогенез клітин HUVEC

Для того, щоб продемонструвати здатність антагоністів FGF-R за даним винаходом інгібувати FGF-індукований ангиогенез, *in vitro* експерименти з ангиогенезом проводили з використанням людських ендотеліальних клітин типу HUVEC, стимульованих FGF-2 або b-FGF.

Для проведення експериментів, матриці, що складаються з матригелю (матригель, збіднений фактором росту, Becton Dickinson 356230) і колагену (колаген типу I, отриманий з хвоста щура, Becton Dickinson 354236) вносили, в розмірі 160 мкл, в кожен ямку предметного скла (Biocoat Cellware collagen, Type I, 8-well culturesides: Becton Dickinson 354630), або 60 мкл в ямку 96-ямкових планшетів (Biocoat collagen I cellware, Becton Dickinson 354407). Матрицю готували шляхом змішування 1/3 матригелю, колагену з кінцевою концентрацією 1 мг/мл, NaOH (0,1 н) (0,026× об'єм колагену в мкл) і 1× PBS, і об'єм доводили водою. Гелі зберігали при 37 °C протягом 1 години, щоб забезпечити їх полімеризацію. Далі, ендотеліальні клітини вени людини (HUVECs ref: C-12200-Promocell) висівали з щільністю  $15 \times 10^3$  або  $6 \times 10^3$  клітин/ямку в 400 або 120 мкл (для 8-і або 96-ямкових планшетів відповідно) EBM середовища (Clonetics C3121) + 2 % FBS+10 мкг/мл hEGF. Їх стимулювали 1 або 3 нг/мл FGF-2 (R&D Systems, 133-FB-025; Invitrogen, PHG0026) протягом 24 год. при 37 °C в присутності 5 % CO<sub>2</sub>. Через 24 години протяжність мережі утворених мікросудин вимірювали за допомогою комп'ютерної системи аналізу зображень (Imagenia Biosom, Courtaboeuf, France) і визначали загальну довжину псевдосудин в кожній ямці. Середню загальну довжину мікрокапілярної мережі обчислювали в мкм для кожного стану, відповідну середній величині 6 реплікацій.

25 Стимуляція FGF2 дозволяє спричинити утворення нових судин. У цьому тесті антагоніст FGF-R розглядали як активний доти, поки він здатний частково інгібувати цей ангіогенез при дозі, яка менша або дорівнює 300 нм.

### Приклад скринінгового дослідження для антагоністів FGF-R

У цьому експерименті молекули оцінювали при дозі 3 і 30 нм під час індукування ангіогенезу клітин людини HUVEC за допомогою FGF-2. Сполуки-антагоністи № 87, 88, 89 і 90 були визнані активними, оскільки вони мають активність інгібування утворення псевдосудин, яка більша або дорівнює 20 % при дозі, яка менша або дорівнює 300 нм.

Таблиця 1

In vitro ангіогенез клітин HUVEC, стимульованих FGF-2,  
і ефект антагоністів FGF-R (інгібування ангіогенезу, виражене в процентах від контролю)

Сполука №	Інгібування ангіогенезу, виражене в процентах	
	3 нМ	30 нМ
87	41	33
88	39	33
89	39	46
90	26	46
96	123	129
105	25	105

Приклад 17: FGF-2-індукована in vitro проліферація клітин HUVEC

Для демонстрації здатності антагоністів FGF-R за даним винаходом інгібувати FGF-індуковану проліферацію клітин in vitro експерименти з проліферацією проводили з використанням людських ендотеліальних клітин типу HUVEC, стимульованих FGF-2 або b-FGF.

Для проведення експерименту, ендотеліальні клітини вени людини HUVEC (promocell, 3-12200) висівали з щільністю 5000 клітин на ямку в 96-ямковий планшет (Biocoat collagen I cellware, Becton Dickinson 354650) в 100 мкл збідненого середовища RPMI 1640 (Invitrogen, 31872-025) з доданням 0,5 % або 1 % FCS, 2 мМ глутаміну, 1× пірувату натрію (Invitrogen, 11360-039) і 1× NEAA (Invitrogen, 11140-035), протягом ночі при 37 °C в присутності 5 % CO<sub>2</sub>. На наступний ранок середовище аспірували і замінювали 50 мкл збідненого середовища, що містить антагоністи в 2× концентрації, до якої додавали 50 мкл FGF-2 (R&D Systems, 133-FB-025; Invitrogen, PHG0026) при 0,2 нг/мл (тобто 2×). Через 48 або 72 год., додавали 100 мкл Cell Titer-GLO™ Luminescent Cell Viability Assay (Promega, G7571) протягом 10 хв. для вимірювання, за допомогою люмінометра, кількості АТФ, присутньої в клітинах і яка, залежно від кількості клітин на ямку, відповідає клітинній проліферації.

Антагоністи за даним винаходом розглядаються як активні, якщо вони здатні інгібувати FGF-2-індуковану проліферацію клітин HUVEC в дозі, яка менша або дорівнює 300 нм.

Приклад проліферації клітин HUVEC, яка індукована FGF-2 і інгібована антагоністами FGF-R  
Сполуки № 66 і № 69 інгібують FGF-2-індуковану проліферацію клітин, оскільки в їх присутності спостерігається зниження проліферації, яке більше або дорівнює 20 %, при дозах, які менші або дорівнюють 300 нм.

Таблиця 2

Проліферація клітин HUVEC, стимульованих FGF-2,  
і ефект антагоністів FGF-R (інгібування проліферації в процентах від контролю)

Сполука №	Інгібування ангіогенезу, виражене в процентах	
	30 нМ	300 нМ
69	26	49
66	17	45
96	123	129
105	14	123

Загалом, всі сполуки відповідно до винаходу є активними, при дозі 300 нм, в in vitro ангіогенезі клітин HUVEC, індукованому FGF-2, або в in vitro проліферації клітин HUVEC, індукованій FGF-2.

Приклад 18: Модель запального ангіогенезу у мишей

Ангіогенез необхідний для розвитку хронічних запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит. Утворення нових судин забезпечує не тільки перфузію патологічних тканин, але і транспорт цитокінів, відповідальних за формування хронічного захворювання.

Модель, описана Colville-Nash et al. в 1995 році, дає можливість для вивчення фармакологічних засобів, здатних модулювати виникнення ангіогенезу в контексті запалення. Модель показана на самиці мишей лінії OF1 (Charles River Laboratories) вагою близько 25 г, і групами з 12 особнів. Тварин анестезували внутрішньоочеревинно пентобарбіталом натрію (60

- мг/кг; Sanofi Nutrition Sante animale)). На спині миші, шляхом підшкірної ін'єкції 3 мл повітря, утворювали повітряну порожнину. Після пробудження, тваринам вводили лікарський засіб, звичайно через шлунковий зонд, і в порожнину ін'єктували 0,5 мл ад'юванта Фрейнда (Sigma) з 0,1 % кротоновим маслом (Sigma). Через сім днів мишей знову анестезували і вміщували на нагрівальну плиту при температурі 40 °С. У хвостову вену вводили один мл карміново-червоного барвника (Aldrich Chemicals, 5 % в 10 % желатину). Далі тварин утримували при 4 °С протягом 2-3 годин. Потім отримували шкіру і сушили протягом 24 год. в сушильній шафі при 56 °С. Сухі тканини зважували і вміщували в 1,8 мл дигестуючого розчину (2 мМ дитіотрейтолу, 20 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 мМ ЕДТА, 12 ОД/мл папаїну) протягом 24 годин. Потім барвник розчиняли в 0,2 мл 5М NaOH. Шкіру центрифугували при 2000 обертів на хвилину протягом 10 хв. при температурі навколишнього середовища. Супернатанти фільтрували через мембрани з ацетату целюлози з розміром пор 0,2 мкм. Фільтрати зчитували в спектрофотометрі при 492 нм відносно діапазону калібрування карміново-червоного барвника. Досліджували два параметри: суха вага гранульоми і кількість барвника після розщеплення тканин. Результати виражали у вигляді середніх значень ( $\pm$  SEM). Відмінності між групами досліджували за допомогою аналізу ANOVA з подальшим тестом Даннетта, з яких референтною групою є група з контрольним розчинником.
- Антагоністи FGF-R оцінювали між 1 і 50 мг/кг з використанням суміші метилцелюлоза/Tween (0,6 % об./об.) як носія або будь-якого іншого носія, який забезпечує розчинення активного інгредієнта. Молекули вводили щодня, перорально (один або два рази на день) через шлунковий зонд. Антагоністи за даним винаходом розглядалися як активні, оскільки вони забезпечували значне скорочення ангіогенних параметрів, тобто зниження кількості карміново-червоного барвника в шкірі досліджуваних тварин.
- Приклад оцінки антагоністів FGF-R в моделі запального ангіогенезу у мишей. Сполуки № 76 і № 35 (приклад 1) при 10 або 30 мг/кг, після одного тижня щоденної обробки, значно знизили два вимірювані параметри: вага гранульоми (суха вага шкіри), яка відповідає запальній частині моделі, і вміст барвника, який відповідає ангіогенезу.

Таблиця 3

Вплив антагоністів FGF-R в моделі запального ангіогенезу,  
на суху вагу шкіри або на вміст в ній карміново-червоного барвника

Модель запального ангіогенезу	Інгібування параметра запалення, виражене в % (маса гранульоми)	Інгібування ангіогенного параметра, виражене в % (вміст барвника)
Сполука № 76; 10 мг/кг	19	23
Сполука № 62 (приклад 11); 10 мг/кг	38	43
Сполука № 35 (приклад 1); 30 мг/кг	36	36
Сполука № 1; 30 мг/кг	24	44
Сполука № 11; 10 мг/кг	23	14
Сполука № 20; 30 мг/кг	28	25
Сполука № 15 (приклад 8); 30 мг/кг	21	21
Сполука № 69; 30 мг/кг	35	11
Сполука № 76; 10 мг/кг	19	23

- Приклад 19: Ортотопічна модель карциноми молочної залози з клітинами 4T1 у мишей
- Для оцінки ефекту антагоністів FGF-R в мишачій моделі пухлини, мишачі клітини карциноми молочної залози 4T1 вводили в молочну залозу. Клітини проліфілювали до утворення пухлини після інфільтрації клітин мікрооточення пухлини.
- Клітини 4T1 культивували в середовищі RPMI 1640, що містить 10 % FCS і 1 % глутаміну, доповненому 1 мг/мл генетицину. У день введення ін'єкції миші, концентрацію клітин 4T1 доводили до  $2 \times 10^6$  клітин/мл в PBS для того, щоб ввести  $1 \times 10^5$  клітин в 50 мкл.
- Миша (BALB/C, самиця, Charles River, вік приблизно в  $8 \pm 2$  тижнів) анестезували внутрішньоочеревинною ін'єкцією суміші 5 % Rompun (ксилазину), 10 % Imalgene (кетамін) і 85 % NaCl, дозою 10 мл/кг. Місце ін'єкції (верхній правий сосок) дезінфікували гексамедином. Після перемішування клітин із завихренням, в шприц відбирали 50 мкл і вводили в сосок за допомогою голки 26G. День ін'єкції відповідав D1. В кожній групі знаходилося 15 мишей (10 мишей було використано для досліджень ELISA і 5 мишей для гістології). Антагоністи FGF-R оцінювали в діапазоні від 1 до 50 мг/кг в суміші метилцелюлоза/Tween (0,6 % об./об.) або будь-якого іншого носія, який забезпечує розчинення активного інгредієнта. Молекули вводили



щодня, перорально (один або два рази на день) через шлунковий зонд, це відбувалося в дні D5-D21, день до відбору зразків. Починаючи з D5, пухлини вимірювали в максимально короткий термін, кожні два дні, або навіть кожний день в кінці експерименту, використовуючи калібр (штангенциркуль). Цю процедуру виконували таким чином: найбільшу довжину (L) і вертикаль

до центра (l) вимірювали в мм. Потім визначали об'єм в  $\text{мм}^3$  за допомогою математичної формули, яка визначає об'єм еліпсоїда:  $(l^2 \times L) \times 0,52$ . В день відбору зразків, звичайно в D22, мишей умертвляли надмірною кількістю пентобарбіталу натрію, після чого вимірювали об'єм пухлини. Потім пухлини очищали, фотографували і зважували. Легені також видаляли і підраховували метастази після фарбування з фіксацією рідиною Буена.

Антагоністи за даним винаходом розглядаються як активні, оскільки вони забезпечують значне скорочення об'єму пухлини і/або будь-яку кількість метастазів в легенях.

Приклад карциноми молочної залози з клітинами 4T1 у мишей

Сполуки, що розглядаються як активні в запальній моделі ангіогенезу, оцінювали в моделі карциноми молочної залози з клітинами 4T1 у мишей при 1-50 мг/кг, і показали зменшення об'єму пухлини до 37 % і зниження кількості метастазів в легенях до 38 %.

Таким чином, представляється, що сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу, внаслідок своєї FGF антагоністичної дії, знижують *in vitro* і *in vivo* ангіогенез, ріст пухлини і метастазування.

Як правило, FGF і їх рецептори відіграють важливу роль, за допомогою аутокринної, паракринної або юстакринної секреції, в процесах, де існує порушення регуляції стимуляції росту ракової клітини. Крім того, FGF і їх рецептори впливають на ангіогенез пухлини, що має визначальне значення як при рості пухлини, так і при виникненні метастазування.

Ангіогенез являє собою процес, в якому нові капілярні судини створюються з вже існуючих судин або шляхом мобілізації і диференціації клітин кісткового мозку. Таким чином, в процесах неоваскуляризації пухлини спостерігається як неконтрольована проліферація ендотеліальних клітин, так і мобілізація ангіобластів з кісткового мозку. Було показано, *in vitro* і *in vivo*, що деякі фактори росту стимулюють ендотеліальну проліферацію, зокрема, FGF-1 або a-FGF і FGF-2 або b-FGF. Ці два фактори викликають проліферацію, міграцію і вироблення протеаз ендотеліальними клітинами в культурі і неоваскуляризацію *in vivo*. a-FGF-і b-FGF взаємодіють з ендотеліальними клітинами за допомогою двох класів рецепторів, високоафінного рецептора тирозинкінази (FGF-R) і низькоафінного рецептора гепаринсульфатпротеогліканового типу (HSPG), розташованими на поверхні клітин і у позаклітинному матриксі. Незважаючи на те, що паракринний вплив цих двох факторів на ендотеліальні клітини широко описаний, ці FGF також можуть впливати на клітини через аутокринний процес. Таким чином, FGF і їх рецептори являють собою дуже актуальні цілі для терапії, направленої на придушення процесів ангіогенезу (Keshet E, Ben-Sasson SA., J. Clin. Invest. (1999), Vol. 501, pp. 104-1497; Presta M, Rusnati M, Dell'Era P, Tangheffi E, Urbinati C, Giuliani R et al, New York: Plenum Publishers, (2000), pp. 7-34, Billottet C, Janji B, Thiery J. P., Jouanneau J, Oncogene, (2002) Vol. 21, pp. 8128-8139).

Крім того, систематичні дослідження з метою визначення експресії за допомогою FGF і їх рецепторів (FGF-R) різних типів пухлинних клітин показали, що клітинна відповідь на ці два фактори є функціональною в переважній більшості вивчених ліній пухлини людини. Ці результати підтверджують гіпотезу про те, що антагоністи рецепторів FGF також можуть придушувати проліферацію клітин пухлини (Chandler LA, Sosnowski BA, Greenlees L, Aukerman SL, Baird A, Pierce GF., Int.J. Cancer, (1999), Vol. 58, pp. 81-451).

FGF відіграють важливу роль в розвитку і підтримці клітин передміхурової залози. На моделях тварин і людини було показано, що порушення клітинної відповіді на ці фактори відіграють істотну роль в прогресуванні раку простати. Зокрема, при цих патологічних станах реєстрували як збільшення продукування a-FGF, b-FGF, FGF-6, FGF-8 і т. д., фібробластами, стромальними клітинами, базальними клітинами, що залишилися, і ендотеліальними клітинами пухлини, так і збільшення експресії рецепторів FGF і лігандів пухлинними клітинами. Таким чином, має місце паракринна стимуляція клітин раку передміхурової залози, і цей процес, як представляється, є одним з основних компонентів цього патологічного стану. Сполука, яка має активність антагоніста рецепторів FGF, така як сполука за даним винаходом, може являти собою переважний засіб для терапії цих патологічних станів (Giri D, Ropiquet F., Clin.Cancer Res., (1999), Vol. 71, pp. 5-1063; Doll JA, Reiher FK, Crawford SE, Pins MR, Campbell SC, Bouck NP., Prostate, (2001), Vol. 305, pp. 49-293) (Sahadevan et al., 2007) (Kwabi-Addo et al., 2004).

Деякі дослідження показують наявність FGF і їх рецепторів, FGF-R, як в лініях пухлини молочної залози людини (зокрема MCF7), так і в біопсії пухлини. Ці фактори, ймовірно, відповідальні, при даному патологічному стані, за появу дуже агресивного фенотипу і спричиняють сильне метастазування. Таким чином, сполука, яка має активність антагоніста

рецептора FGF-R, така як сполука формули I, може являти собою переважний засіб для терапії цих патологічних станів (Vercouter-Edouart A-S, Czeszak X, Crepin M, Lemoine J, Boilly B, Le Bourhis X et al., *Exp. Cell Res.*, (2001), Vol. 262, pp. 59-68) (Schwertfeger, 2009).

Меланома являє собою ракову пухлину, яка викликає метастази з високою частотою і яка дуже стійка до різних видів хіміотерапії. Процеси ангіогенезу відіграють домінуючу роль в прогресуванні меланоми. Крім того, було показано, що імовірність появи метастазів сильно зростає із збільшенням у васкуляризації первинної пухлини. Клітини меланоми виробляють і секретують різні ангіогенні фактори, в тому числі a-FGF і b-FGF. Крім того, було показано, що інгібування клітинного ефекту цих двох факторів за допомогою розчинного рецептора FGF-R1 блокує проліферацію пухлинних клітин меланоми і виживання *in vitro* і блокує розвиток пухлини *in vivo*. Таким чином, сполука, яка має активність антагоніста рецепторів FGF, така як сполука за даним винаходом, може являти собою переважний засіб для терапії цих патологічних станів (Rofstad EK, Halsor EF., *Cancer Res.*, (2000); Yayon A, Ma Y-S, Safran M, Klagsbrun M, Halaban R., *Oncogene*, (1997), Vol. 14, pp. 2999-3009).

Клітини гліоми виробляють a-FGF і b-FGF *in vitro* і *in vivo*, і мають різні рецептори FGF на їх поверхні. Таким чином, це дозволяє передбачити, що ці два фактори відіграють вирішальну роль, за допомогою аутокринного і паракринного ефекту, в прогресуванні даного виду пухлини. Крім того, як і більшість солідних пухлин, прогресування гліом і їх здатність викликати метастази значною мірою залежить від ангіогенних процесів в первинній пухлині. Було також показано, що антисенси до рецептору FGF-R1 блокують проліферацію астроцитом людини. Крім того, описані похідні нафталінсульфонату для інгібування клітинних ефектів a-FGF і b-FGF *in vitro* і ангіогенезу, індукованого цими факторами росту *in vivo*. Інтрацеребральне введення цих сполук спричиняє дуже значне збільшення апоптозу і значне зниження ангіогенезу, що приводить до значного регресу гліоми у щурів. Таким чином, сполука, яка має активність антагоніста рецептора FGF і/або антагоніста a-FGF і/або антагоніста b-FGF, така як сполука за даним винаходом, може являти собою переважний засіб для терапії цих патологічних станів (Yamada SM, Yamaguchi F, Brown R, Berger MS, Morrison RS, Glia, (1999), Vol. 76, pp. 28-66; Auguste P, Gursel DB, Lemiere S, Reimers D, Cuevas P, Carceller F et al., *Cancer Res.*, (2001), Vol. 26, pp. 61-1717) (Loilome et al., 2008).

Активний ангіогенез також описаний для гепатокарциноми або гепатоцелюлярної карциноми (HCC). *In vivo*, прогресування пухлини при HCC вимагає значного надходження кисню і поживних речовин. Гепатокарциноми являють собою пухлини, які, звичайно, є ангіогенними, оскільки спостерігається сильна зміна артеріальної васкуляризації, що приводить до набуття інвазивного і метастатичного потенціалу (Tanaka et al., 2006). FGF беруть активну участь в розвитку пухлинного ангіогенезу при HCC і часто пов'язані із запальним процесом. Вони також надекспресуються в контексті хронічного гепатиту і склерозу печінки (Uematsu et al., 2005), і рівень FGF в сироватці крові корелює з клініко-патологічним прогресуванням HCC. Крім того, рецептор FGF-R4, а також FGF-R1, були описані як такі, що беруть активну участь в генезі пухлини HCC (Huang et al., 2006) (Nicholes et al., 2002). Відповідно антагоністи за даним винаходом можуть бути переважними терапевтичними засобами для лікування гепатоцелюлярної карциноми або гепатокарциноми.

При раку легень типу NSCLC (недрібноклітинний рак легені), останні дослідження показали, що b-FGF, FGF-9, FGF-R1 і FGF-R2 регулярно ко-експресуються в лініях раку NSCLC, і особливо в лініях, стійких до анти-EGFR-препаратів, таких як гефитиніб. Ці експресії пов'язані зі здатністю до проліферації через аутокринну клітинну передачу сигналу і вільний ріст клітин пухлин типу NSCLC і, головним чином, типу, нечутливого до терапії гефитинібом (Marek et al., 2008). Крім того, було зроблене припущення, що b-FGF відіграє важливу роль у виживанні клітин NSCLC під час лікування хіміотерапією, викликаючи надекспресію антиапоптотичних білків BCL-2, BCL-X, XIAP або BIRC3 (Pardo et al., 2002, 2003 і 2006). Таким чином, антагоністи рецепторів FGF, такі як, антагоністи за даним винаходом, можуть являти собою переважний терапевтичний засіб для лікування раку легень типу NSCLC, окремо або в поєднанні з інгібіторами рецептора EGF або хіміотерапією.

Приблизно у 10 % випадків раку шлунка спостерігається ця ампліфікація гена FGF-R. Цю ампліфікацію зв'язують з поганим вітальним прогнозом для раків дифузного типу. Проліферація пухлинних клітин може бути ліганд-незалежною або залежною від паракринної активації за допомогою FGF-7 (Turner et al., 2010). Відповідно, антагоністи за даним винаходом можуть бути переважними засобами для терапії раків шлунка.

Зовсім нещодавно була документально зафіксована потенційна роль проангіогенних агентів в лейкозі і лімфомах. Дійсно, загалом, було повідомлено, що клони клітин при цих патологічних станах можуть бути знищені природним шляхом за допомогою імунної системи, або перейти в

ангіогенний фенотип, який сприяє їх виживанню, а потім їх проліферації. Ця зміна фенотипу індукується надекспресією ангіогенних факторів, зокрема, макрофагами, і/або мобілізацією цих факторів з позаклітинного матриксу (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, M Albitar, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), Vol. 207, pp.106-190). Серед факторів ангіогенезу, b-FGF був виявлений у багатьох лімфобластних і гемопоетичних лініях пухлинних клітин. Рецептори FGF також присутні в більшості цих ліній, що свідчить про можливий аутокринний клітинний ефект a-FGF і b-FGF, що індують проліферацію цих клітин. Крім того, повідомлялося, що ангіогенез кісткового мозку за допомогою паракринних ефектів корелює з прогресуванням деяких з цих патологічних станів.

Більш конкретно, було показано, що в клітинах CLL (хронічний лімфолейкоз) b-FGF спричиняє посилення експресії антиапоптотичного білка (Bcl2), приводячи до підвищення виживаності цих клітин, і відповідно бере значну участь в їх злоякісному переродженні. Крім того, виміряні рівні b-FGF в цих клітинах дуже добре корелюють з клінічною стадією розвитку захворювання і резистентністю до хіміотерапії, що застосовується при цьому патологічному стані (флударабін). Таким чином, сполука, яка має активність агоніста рецепторів FGF, така як сполука за даним винаходом, може являти собою переважний терапевтичний засіб, або самостійно, або в комбінації з флударабіном або іншими продуктами, які є активними при цьому патологічному стані (Thomas DA, Giles FJ, Cortes J, Albitar M, Kantarjian HM., *Acta Haematol*, (2001), Vol. 207, pp. 106-190; Gabrilove JL, *Oncologist*, (2001), Vol. 6, pp. 4-7).

Крім того, в багатьох нещодавніх дослідженнях було показано, що FGF і FGF-R беруть активну участь в резистентності пухлин і/або ендотеліальних клітин до лікування хіміотерапією, променевою терапією або анти-VEGF терапій. У цих резистентностях задіяні різні клітинні механізми, такі як захист від апоптозу шляхом позитивної регуляції білка Bcl-xl за допомогою FGF-R4 у випадку резистентності раку молочної залози до доксорубіцину (Roidl et al., 2009), або шляхом продукування FGF-2 у випадку резистентності пухлин сечового міхура до цисплатину (Miyake et al., 1998), шляхом активації шляху PI3K/AKT за допомогою пари FGF2/FGF-R1 у випадку резистентності клітин гострого мієлоїдного лейкозу до цитарабіну (Karajannis et al., 2006), стимуляцією RAS/MAP-K, PI3-K і mTOR шляху за допомогою FGF-1 при резистентності деяких пухлин молочної залози до анти-естрогенових терапій (Manuvakhova et al., 2006). Пара FGF/FGF-R також залучена до резистентності до анти-VEGF терапії у випадку карциноми підшлункової залози (Casasnovas et al., 2005) або гліобластоми (Batchelor et al., 2007), або у випадку резистентності до променевої терапії (Gu et al., 2004; Moyal et al., 2009). Таким чином, сполуки за даним винаходом можуть бути комбіновані з існуючими терапевтичними засобами для обмеження виявів ефекту резистентності.

Крім того, інвазія пухлини, яка є однією з ознак злоякісності, включає переміщення пухлинних клітин з первинного вогнища пухлини в оточуючі тканини організму-хазяя, забезпечуючи проникнення пухлини в судинний ендотелій для поширення і формування метастатичних вогнищ, віддалених від первинної пухлини. Останнім часом все в більшій кількості статей робляться припущення, що зміни в структурах тканини на периферії пухлини, ймовірно, відповідають за процес епітеліально-мезенхімального переходу (EMT). EMT є клітинним процесом, при якому клітини епітелію модулюють свій фенотип і набувають властивостей мезенхімальних клітин шляхом порушення міжклітинної адгезії і підвищення клітинної рухливості, таким чином, відіграючи важливу роль в прогресуванні пухлини шляхом набуття інвазивного і метастатичного фенотипу раковою пухлиною. Фактори росту, такі як FGF, беруть участь в цьому клітинному процесі завдяки своїй стимулюючій активності відносно клітинної міграції і інвазії, і також, що стосується рецепторів FGF, завдяки своїй здатності взаємодіяти з кадгеринами, полегшують, таким чином, міграцію пухлинних клітин (Cowin et al., 2005). Антагоністи FGF-R, описані в цьому документі, можуть бути використані для запобігання цим метастатичним фазам великої кількості раків.

Існує кореляція між процесом ангіогенезу кісткового мозку і "екстрамедулярним захворюванням" при CML (хронічний мієломоноцитарний лейкоз). Різні дослідження показують, що інгібування ангіогенезу, зокрема, за допомогою сполуки, яка має активність агоніста рецепторів FGF, може бути переважною терапією при даному патологічному стані.

Проліферація і міграція гладком'язових клітин судин сприяє гіпертрофії інтими артерій і тим самим відіграє основну роль в розвитку атеросклерозу і рестенозу після ангіопластики і ендартеректомії.

In vivo дослідження показують, що після пошкодження стінок сонних судин балонним катетером, відбувається місцеве вироблення a-FGF і b-FGF. У цій же моделі, анти-FGF2 нейтралізуюче антитіло придушує проліферацію гладком'язових клітин судин і, отже, зменшує гіпертрофію інтими.

Химерний білок, що містить FGF2, зв'язаний з молекулою, такою як сапорин, придушує судинну проліферацію гладком'язових клітин *in vitro* і гіпертрофію інтими *in vivo* (Epstein CE, Siegall CB, Biro S, Fu YM, FitzGerald D., *Circulation*, (1991), Vol. 87, pp. 84-778; Waltenberger J., *Circulation*, (1997), pp. 96-4083).

Таким чином, антагоністи рецепторів FGF, такі як сполуки за даним винаходом, являють собою переважний терапевтичний засіб, або самостійно, або в комбінації зі сполуками, які є антагоністами інших факторів росту, що беруть участь в цих патологічних станах, таких як PDGF, в лікуванні патологічних станів, пов'язаних з проліферацією гладком'язових клітин судин, таких як атеросклероз, рестеноз після ангіопластики або рестеноз після імплантації ендovasкулярних протезів (стентів) або в процесі аортокоронарного шунтування.

Серцева гіпертрофія виникає у відповідь на стрес стінки шлуночка, індукованого надмірним тиском або об'ємом. Це перевантаження може бути наслідком численних фізіопатологічних станів, таких як гіпертонія, АС (коарктація аорти), інфаркт міокарда, а також різні судинні порушення. Наслідки цього патологічного стану є морфологічні, молекулярні і функціональні зміни, такі як гіпертрофія міоцитів серця, накопичення матричного білка і реекспресія ембріонального гена. У цьому патологічному стані задіяний b-FGF. Зокрема, додавання b-FGF до культур кардіоміоцитів новонароджених щурів змінює профіль генів, відповідних скорочувальних білків, приводячи до генного профілю ембріонального типу. Шляхом доповнення один одного, міоцити дорослих щурів демонструють гіпертрофічну відповідь під дією b-FGF, ця реакція блокується анти-b-FGF нейтралізуючими антитілами. Експерименти, проведені *in vivo* на b-FGF-нокаут трансгенних мишах, показали, що b-FGF є основним фактором, стимулюючим гіпертрофію серцевих міоцитів при цьому патологічному стані (Schultz JeJ, Witt SA, Nieman ML, Reiser PJ, Engle SJ, Zhou M et al., *J.Clin. Invest*, (1999), Vol. 19, pp. 104-709). Таким чином, сполука, така як сполука за даним винаходом, яка має активність агоніста рецепторів FGF, являє собою переважний терапевтичний засіб для лікування серцевої недостатності і будь-яких інших патологічних станів, пов'язаних з дегенерацією серцевих тканин. Це лікування може бути виконане окремо або в комбінації зі звичайними лікарськими засобами (бета-блокатори, діуретики, антагоністи рецепторів ангіотензину, протиаритмічні засоби, протикальцієві засоби, антитромботичні засоби і т. д.).

Судинні розлади, викликані цукровим діабетом, характеризується порушенням реактивності судин і кровотоку, підвищеною проникністю, посиленою проліферативною відповіддю і підвищеним відкладенням матричного білка. Більш конкретно, a-FGF і b-FGF присутні в преретинальних мембранах хворих, які страждають на діабетичну ретинопатію, в мембранах основних капілярів і в скловидному тілі очей пацієнтів, які страждають на проліферативну ретинопатію. Розчинний рецептор FGF, здатний зв'язуватися як a-FGF, так і з b-FGF, описаний в зв'язку з судинними захворюваннями, пов'язаними з діабетом (Tilton RG, Dixon RAF, Brock TA., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, (1997), Vol. 84, pp. 6-1671). Таким чином, сполука, така як сполука формули I, яка має активність агоніста рецепторів FGF, являє собою переважний терапевтичний засіб, або самостійно, або в комбінації зі сполуками, які є антагоністами інших факторів росту, залучених до цих патологічних станів, таких як VEGF.

Фіброз є патологічним утворенням рубцевої тканини внаслідок пошкодження тканин, і приводить до хронічних і прогресуючих порушень уражених органів, що може привести до серйозного порушення функцій ураженого органу. Фіброз може виникнути у всіх тканинах, але в основному поширений в органах, які піддались хімічним або біологічним впливам, таких як легені, шкіра, нирки, шлунково-кишковий тракт, печінка і т. д. FGF бере участь в цьому клітинному процесі, забезпечуючи продукування і кумуляцію позаклітинного матриксу фібробластами, проліферацію вказаних фібробластів і інфільтрацію у багато які органи, такі як нирки або легені (Khalil et al., 2005) (Strutz et al., 2003). Антагоністи, які мають активність цих FGF, такі як молекули за даним винаходом, можуть бути використані окремо або в комбінації для лікування фіброзу.

Ревматоїдний артрит (RA) є хронічним захворюванням з невідомою етіологією. Хоч він вражає багато які органи, найбільш серйозною формою RA є прогресуюче синовіальне запалення суглобів, що приводить до руйнування суглобів. Ангіогенез, як вважають, впливає значним чином на прогресування цього патологічного стану. Таким чином, a-FGF і b-FGF були виявлені в синовіальній тканині і синовіальній рідині пацієнтів, які страждають на RA, вказуючи, що цей фактор росту залучений до ініціації і/або прогресування цього патологічного стану. У моделях AIA (ад'ювант-індукована модель артриту) на щурах, було показано, що надекспресія b-FGF посилює тяжкість захворювання, в той час як анти-b-FGF нейтралізуючі антитіла блокують прогресування RA (Malemud, 2007) (Yamashita A, Yonemitsu Y, Okano S, Nakagawa K, Nakashima Y, Irla T et al., *J.Immunol.*, (2002), Vol. 57, pp. 168-450; Manabe N, Oda H, Nakamura K,

Kuga Y, Uchida S, Kawaguchi H, *Rheumatol*, (1999), Vol. 20, pp. 38-714). Таким чином, сполука за винаходом являє собою переважний терапевтичний засіб для лікування даного патологічного стану.

Останні наукові статті підтверджують участь b-FGF в невропатичному болю. Зокрема, збільшення продукування астрогліального b-FGF спостерігається в астроцитах після ураження спинного мозку (Madiat et al., 2003). Цей b-FGF сприяє невропатичному болю внаслідок контакту або алодинії. Лікування з використанням анти-FGF2 нейтралізуючих антитіл ослаблює цю механічну алодинію (Madiat et al., 2005). Антагоністи за даним винаходом являють собою переважні терапевтичні засоби для лікування болю, шляхом інгібування дії FGF-2 на ці рецептори.

Також було описано, що рівень факторів росту, які мають проангіогенну активність, таких як FGF-1 і -2, значно підвищений в синовіальній рідині пацієнтів, які страждають на остеоартрит. При цьому типі патологічного стану, відмічаються значні зміни в балансі між про- і анти-ангіогенними факторами, що спричиняють утворення нових судин, а отже, і васкуляризації безсудинних структур, таких як суглобовий хрящ або міжхребетні диски. Таким чином, ангіогенез є ключовим фактором остеогенезу (остеофіти), що сприяє прогресуванню захворювання. Крім того, інервація нових судин може також сприяти хронічному болю, пов'язаному з цим патологічним станом (Walsh DA., *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Sep;16(5):609-15). Таким чином, сполуки за винаходом являють собою переважний терапевтичний засіб для лікування даного патологічного стану.

IBD (запальне захворювання кишечника) включає дві форми хронічних запальних захворювань кишечника: UC (неспецифічний виразковий коліт) і хвороба Крона (ХК). IBD характеризується імунною дисфункцією, що приводить до порушення продукування запальних цитокінів, спричиняючи утворення місцевої мікросудинної системи. Цей ангіогенез запального походження приводить до кишкової ішемії, індукованої ангіоспазмом. У пацієнтів, які страждають від цих патологічних станів, були визначені високі циркулюючі і місцеві рівні b-FGF (Kanazawa S, Tsunoda T, Onuma E, Majima T, Kagiya M, Kkuchi K., *American Journal of Gastroenterology*, (2001), Vol. 28, pp 96-822; Thorn M, Raab Y, Larsson A, Gerdin B, Hallgren R., *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, (2000), Vol. 12, pp. 35-408). Сполуки за винаходом, які демонструють високу антиангіогенну активність в запальній моделі ангіогенезу, являють собою переважний засіб для терапії цих патологічних станів.

Іншим захворюванням, яке має значний запальний компонент і в якому, як описано, FGF і FGF-R беруть значну участь, є доброякісна гіперплазія передміхурової залози (БРН). БРН є захворюванням, пов'язаним зі старінням, яке характеризується гіперплазією залізистої тканини і строми навколо сечовипускального каналу аж до ускладнення прохідності цього каналу. На клітинному рівні цей патологічний стан включає гіперплазію базальних клітин, збільшення стромальної маси, посилення відкладення матриксу, або зниження еластичності тканин (Untergasser et al., 2005). FGF бере участь в розвитку цього захворювання, стимулюючи проліферацію строми передміхурової залози і епітеліальних клітин, зокрема, FGF-7 або KGF, а також FGF-2 або FGF-17 (Wang 2008, Boget 2001, Giri 2001). Крім того, FGF активують стадію трансдиференціювання, модифікуючи взаємодії епітеліальних і стромальних клітин, в комбінації з TGF- $\beta$  (Untergasser 2005). Нарешті, певні рецептори, такі як FGF-R1, які надекспресовані в БРН, сприяють індукції патологічного стану і посилюють паракринні ефекти FGF-2 (Boget 2001). Таким чином, антагоніст ефекту цих FGF являє собою переважний терапевтичний засіб для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

Псоріаз є хронічним захворюванням шкіри, викликаним гіперпроліферацією епідермальних кератиноцитів, в той же час світлоклітинна акантома (ССА) являє собою доброякісне новоутворення епідермісу, яке також включає патологічну проліферацію кератиноцитів. Ці два захворювання шкіри мають схожі гістологічні характеристики, незважаючи на різні першопричини: потовщення епідермісу, запальні інфільтрати лімфоцитів і нейтрофілів, дилатація і викривлення сосочкових капілярів. У обох випадках, KGF або FGF-7 відіграє основну роль в розвитку патологічного стану (Kovacs et al., 2006) (Finch et al., 1997). Використання антагоністів за даним винаходом може зробити можливим сповільнення розвитку таких захворювань шкіри.

Рецептори FGF-R1, -R2 і -R3 залучені до процесів пігментоутворення і остеогенезу. Мутації в результаті експресії FGF-R, які завжди активовані, були пов'язані з великою кількістю генетичних захворювань людини, що приводять до вад розвитку скелета, таких як синдром Пфайффера, синдром Крузона, синдром Аперта, синдрому Джексона-Вейсса і синдром складчастої шкіри Біра-Стівенсона. Деякі з цих мутацій вражають, зокрема, рецептори FGF-R3, що приводить, зокрема, до хондродистрофії (ACH), гіперхондроплазії (HCH) і TD (танатоформної

дисплазії); ACH є найбільш поширеною формою карликовості. З біохімічної точки зору, стійка активація цих рецепторів відбувається за допомогою димеризації рецептора за відсутності ліганду (Chen L, Adar R., Yang X. Monson E.O., Li C, Hauschka P.V, Yagon A. and Deng C.X., (1999), The Journ. Of Clin. Invest, Vol. 104, n° 11, pp. 1517-1525). Таким чином, сполуки за винаходом, які мають активність антагоніста FGF або антагоніста рецепторів FGF і які інгібують FGF-R-залежний внутрішньоклітинний сигнал, являють собою переважний терапевтичний засіб для лікування цих патологічних станів.

Також відомо, що жирова тканина є однією з рідких тканин, яка, у дорослої людини, може розвинути або регресувати. Ця тканина є високоваскуляризованою, і кожний адипоцит оточений дуже щільною мережею мікросудин. Ці спостереження привели до дослідження впливу антиангіогенних агентів на розвиток жирової тканини у дорослої людини. Таким чином, представляється, що в фармакологічних моделях на мишах лінії ob/ob придушення ангіогенезу приводить до значної втрати ваги у мишей (Rupnick MA et al, (2002), PNAS, Vol. 99, No. 16, pp. 10730-10735). Крім того, FGF, ймовірно, є ключовими регуляторами адипогенезу людини (Hutley et al., 2004). Таким чином, сполука-антагоніст рецепторів FGF, яка має потужну антиангіогенну активність, може являти собою переважний терапевтичний засіб для лікування пов'язаних з ожирінням патологічних станів.

Внаслідок своєї низької токсичності і фармакологічних і біологічних властивостей, сполуки за даним винаходом використовують в лікуванні і профілактиці будь-якого раку, який має високий ступінь васкуляризації, такого як рак легень, молочної залози, простати, стравоходу, підшлункової залози, печінки, кишечнику або нирок, або який дає метастази, наприклад, рак товстої кишки, молочної залози, печінки або шлунка або меланома, або який сприйнятливий до a-FGF або b-FGF в аутокринній манері, або при патологічних станах типу гліоми, лімфоми і лейкемії або, нарешті, в будь-якому резистентному до терапії випадку. Ці сполуки являють собою переважний терапевтичний засіб, або самостійно, або в комбінації з хіміотерапією, променевою терапією або будь-якою іншою відповідною терапією. Сполуки за винаходом також використовують в лікуванні і профілактиці серцево-судинних захворювань, таких як атеросклероз або рестеноз після ангіопластики, при лікуванні захворювань, пов'язаних з ускладненнями, виникаючими після імплантації ендоваскулярних стентів і/або аортокоронарних шунтів або інших судинних трансплантатів, а також гіпертрофії серця або судинних ускладнень при цукровому діабеті, таких як діабетична ретинопатія. Сполуки за винаходом також використовують в лікуванні і профілактиці хронічних запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, IBD (запальне захворювання кишечника) або доброякісна гіперплазія передміхурової залози. Нарешті, сполуки за винаходом можуть бути використані в лікуванні і профілактиці хондродистрофії (ACH), гіпохондроплазії (HCH) і TD (танатофорної дисплазії), а також в лікуванні ожиріння.

Продукти відповідно до винаходу також використовують в лікуванні і профілактиці макулярної дегенерації, зокрема, вікової макулярної дегенерації (або ARMD). Основною характеристикою втрати зору у дорослих є неоваскуляризація і подальша кровотеча, які викликають значні функціональні очні порушення і які приводять до ранньої сліпоті. Останнім часом вивчення механізмів, які беруть участь в явищі очної неоваскуляризації, дало можливість продемонструвати участь проангіогенних факторів в цих патологічних станах. Використовуючи лазерно-індуковану хороїдальну модель неоангіогенезу, вдалося підтвердити, що продукти відповідно до винаходу також дозволяють модулювати неоваскуляризацію судинної оболонки ока.

Крім того, продукти за винаходом можуть бути використані для лікування або профілактики тромбопенії, зокрема, пов'язаної з протираковою хіміотерапією. Фактично було показано, що продукти за винаходом можуть поліпшити рівні циркулюючих тромбоцитів під час хіміотерапії.

Нарешті, продукти відповідно до винаходу використовують в лікуванні і профілактиці шкірних захворювань, таких як псоріаз або світлоклітинна акантома, в боротьбі з прогресуванням фіброзу печінки, нирок або легень, а також при лікуванні невропатичного болю.

Предметом винаходу є, відповідно до інших його аспектів, лікарські засоби, які містять сполуку формули (I), або її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, або гідрат або сольват сполуки формули (I).

Згідно з іншими його аспектами даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить, як активний інгредієнт, сполуку формули (I) відповідно до винаходу. Ці фармацевтичні композиції містять ефективну дозу щонайменше однієї сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі або гідрату або сольвату вказаної сполуки, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт. Вказані ексципієнти вибрані,

відповідно до фармацевтичної форми і способу бажаного введення, зі звичайних ексципієнтів, які відомі фахівцям в даній галузі.

У фармацевтичній композиції за даним винаходом для перорального, сублінгвального, підшкірно, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, місцевого, локального, інтратрахеального, інтраназального, черезшкірного або ректального введення, описаний вище активний інгредієнт формули (I), або його необов'язкова сіль, сольват або гідрат, можуть бути введені у вигляді одиничної дозованої форми, у вигляді суміші зі звичайними фармацевтичними ексципієнтами, тваринам і людині для профілактики або лікування описаних вище розладів або захворювань.

Прийнятні одиничні форми для введення включають форми для перорального введення, такі як таблетки, м'які або тверді желатинові капсули, порошки, гранули і пероральні розчини або суспензії, форми для сублінгвального, букального, інтратрахеального, внутрішньоочного або інтраназального введення, форми для введення шляхом інгаляції, форми для місцевого, трансдермального, підшкірно, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення, форми для ректальні введення і імпланти. Для місцевого застосування сполуки за винаходом можуть бути використані у вигляді кремів, гелів, мазей або лосьйонів.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу вводять переважно перорально.

Наприклад, одинична форма сполуки, яка вводиться, відповідно до винаходу у вигляді таблеток може містити наступні компоненти:

Сполука за винаходом	50,0 мг
Маніт	223,75 мг
Кроскармелоза натрію	6,0 мг
Кукурудзяний крохмаль	15,0 мг
Гідроксипропілметилцелюлоза	2,25 мг
Стеарат магнію	3,0 мг

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, як вказано вище, як лікарського засобу.

Предметом даного винаходу є також застосування сполуки формули (I), як визначено вище, для її застосування в лікуванні і профілактиці захворювань, що вимагає модуляції FGF.

Предметом даного винаходу є також застосування сполуки формули (I), як визначено вище, для її застосування в лікуванні і профілактиці раку, зокрема, раку, який має високий ступінь васкуляризації, такого як рак легень, молочної залози, простати, підшлункової залози, товстої кишки, нирок і стравоходу, раку, який викликає метастази, такого як рак товстої кишки, рак печінки і рак шлунка, меланома, гліома, лімфома і лейкомія.

Сполуку формули (I) за даним винаходом можна вводити окремо або в комбінації з однією або декількома сполукою(ами), яка(які) має(ють) антиангіогенну активність, або з одним або декількома цитотоксичною(ними) сполукою(ами) (хіміотерапія), або в поєднанні з променевою терапією. Таким чином, предметом даного винаходу є також застосування сполуки формули (I), як визначено вище, в комбінації з одним або декількома протираковим(ими) активним(ими) інгредієнтом(ами) і/або з променевою терапією.

Предметом даного винаходу є також застосування сполуки формули (I), як визначено вище, в лікуванні і профілактиці серцево-судинних захворювань, таких як атеросклероз або рестеноз після ангіопластики, захворювань, пов'язаних з ускладненнями, виникаючими після імплантації ендovasкулярного стента і/або аортокоронарних шунтів або інших судинних трансплантатів, гіпертрофії серця, або судинних ускладнень при цукровому діабеті, таких як діабетична ретинопатія.

Предметом даного винаходу є також застосування сполуки формули (I), як визначено вище, для лікування або профілактики хронічних запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит або IBD.

Предметом даного винаходу є також застосування сполуки формули (I), як визначено вище, для лікування або профілактики остеоартриту, хондродистрофії (ACH), гіпохондроплазії (HCH) і TD (танатофорна дисплазія).

Предметом даного винаходу є також застосування сполуки формули (I), як визначено вище, для лікування або профілактики ожиріння.

Предметом даного винаходу є також застосування сполуки формули (I), як визначено вище, в лікуванні або профілактиці дегенерації жовтої плями, такої як вікова дегенерація жовтої плями (ARM).

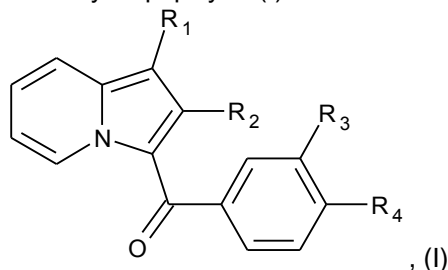
Сполуки відповідно до винаходу, для перорального введення, містять рекомендовані дози, які становлять 0,01-700 мг. Можуть бути конкретні випадки, при яких більш високі або більш низькі дози є прийнятними; такі дози не вийдуть за рамки контексту винаходу. Згідно зі звичайною практикою, доза, прийнятна для кожного пацієнта, визначається лікарем відповідно

до способу введення і віку, ваги і реакції пацієнта, і також згідно зі стадією розвитку захворювання.

Згідно з іншим з його аспектів, даний винахід також стосується способу лікування описаних вище патологічних станів, який включає введення пацієнту ефективної дози сполуки відповідно до винаходу, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату.

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



де:

R<sub>1</sub> являє собою

атом водню або галогену,

алкільну групу, необов'язково заміщену -COOR<sub>5</sub>,

алкенільну групу, необов'язково заміщену -COOR<sub>5</sub>,

- COOR<sub>5</sub> або -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> групу,

- NR<sub>5</sub>COR<sub>6</sub> або -NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub> групу,

- OR<sub>5</sub>, -O-Alk-OR<sub>5</sub>, -O-Alk-COOR<sub>5</sub>, -O-Alk-OR<sub>5</sub>, -O-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> або -O-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> групу, або

арильну групу, зокрема феніл, або гетероарильну групу, де вказана арильна або гетероарильна група необов'язково заміщена однією або декількома групами, вибраними з: атомів галогену, алкільних груп, циклоалкільних груп, -COOR<sub>5</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, -C(NH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -OR<sub>5</sub>, -O-Alk-COOR<sub>5</sub>, -O-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -O-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-OR<sub>5</sub>, -Alk-COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-OR<sub>6</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CONR<sub>5</sub>-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>5</sub>-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NC(O)<sub>n</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO-Alk, -CO(OAlk)<sub>n</sub>OH, -COO-Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -COO-Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub> і 5-членних гетероарильних груп, де вказані гетероарильні групи необов'язково заміщені однією або декількома групами, вибраними з атомів галогену і алкільної, -CF<sub>3</sub>, -CN, -COOR<sub>5</sub>, -Alk-OR<sub>5</sub>, -Alk-COOR<sub>5</sub>, -CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-OR<sub>6</sub>, -CO-NR<sub>5</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> і -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> груп, або гідроксильною групою, або атомом кисню,

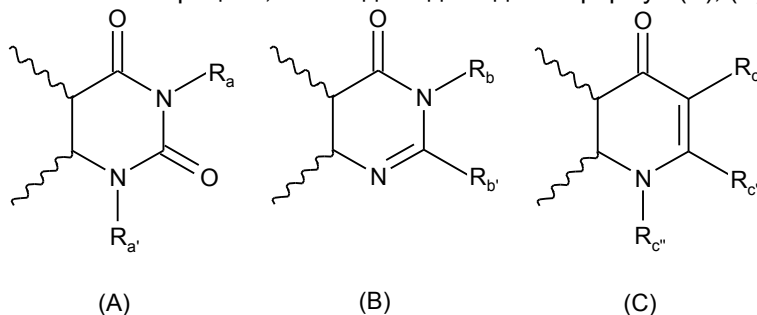
n є цілим числом від 1 до 3,

R<sub>2</sub> являє собою:

атом водню,

алкільну групу,

фенільну групу, необов'язково заміщену однією або декількома алкільними групами, R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> утворюють разом з атомами вуглецю фенільного ядра, до якого вони приєднані, 6-членний азотистий гетероцикл, який відповідає одній з формул (A), (B) і (C), наведених нижче:



в яких хвилястими лініями позначене фенільне ядро, до якого приєднані R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub>, і:

R<sub>a</sub> являє собою атом водню або алкільну, галогеналкільну, -Alk-CF<sub>3</sub>, -Alk-COOR<sub>5</sub>, -Alk'-COOR<sub>5</sub>, -Alk'-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk'-CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -Alk'-CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -AlkCONR<sub>5</sub>-OR<sub>6</sub>, -Alk-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, -Alk-циклоалкільну, -Alk-O-R<sub>5</sub>, -Alk-S-R<sub>5</sub>, -Alk-CN, -OR<sub>5</sub>, -OAlkCOOR<sub>5</sub>, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, -NR<sub>5</sub>-COOR<sub>6</sub>, -Alk-арильну, -Alk-O-арильну, -Alk-O-гетероарильну, -Alk-гетероарильну або гетероарильну групу, де



- арильна або гетероарильна група необов'язково заміщена одним або декількома атомами галогену і/або алкільною, циклоалкільною,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{O-R}_5$  або  $-\text{S-R}_5$  групами,  $\text{R}_a$  являє собою атом водню або лінійну, розгалужену, циклічну або частково циклічну алкільну групу, або  $-\text{Alk-OR}_5$ ,  $-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$  або  $-\text{Alk-NR}_7\text{R}_8$  групу, причому  $\text{R}_a$  необов'язково заміщений
- 5 одним або декількома атомами галогену,  $\text{R}_b$  являє собою атом водню або алкільну або  $-\text{Alk-COOR}_5$  групу,  $\text{R}_b$  являє собою атом водню або алкільну, галогеналкільну, циклоалкільну, фенільну або  $-\text{Alk-COOR}_5$  групу,
- 10  $\text{R}_c$  являє собою атом водню або алкільну,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{COOR}_5$ ,  $-\text{CO-NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{CO-NR}_5\text{-Alk-NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CONR}_5\text{-Alk-OR}_5$ ,  $-\text{CONR}_5\text{SO}_2\text{R}_5$ ,  $-\text{Alk-арильну}$  або  $-\text{Alk-гетероарильну}$  групу, де арильна або гетероарильна група необов'язково заміщена одним або декількома атомами галогену і/або алкільною, циклоалкільною,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{O-алкільною}$  або  $-\text{S-алкільною}$  групами,  $\text{R}_c$  являє собою атом водню або алкільну групу,
- 15  $\text{R}_c$  являє собою атом водню або алкільну, алкенільну, галогеналкільну, циклоалкільну,  $-\text{Alk-NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{Alk-NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{Alk-OR}_5$  або  $-\text{Alk-SR}_5$  групу,  $\text{R}_5$  і  $\text{R}_6$ , які можуть бути однаковими або різними, являють собою атоми водню, галогеналкільні групи або алкільні групи, циклоалкільні групи або  $\text{Ms}$  (мезил) групу,  $\text{R}_7$  і  $\text{R}_8$ , які можуть бути однаковими або різними, являють собою атоми водню або алкільні або фенільні групи, або ж  $\text{R}_7$  і  $\text{R}_8$  разом утворюють 3-8-членне насичене кільце, яке може
- 20 необов'язково містити гетероатом,  $\text{Alk}$  являє собою лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг, і  $\text{Alk}'$  являє собою лінійний, розгалужений, циклічний або частково циклічний алкіленовий ланцюг, необов'язково в формі її фармацевтично прийнятої солі.
- 25 2. Сполука за п. 1, де  $\text{R}_1$  являє собою  $-\text{OR}_5$ ,  $-\text{O-Alk-OR}_5$ ,  $-\text{COOR}_5$  або  $-\text{O-Alk-COOR}_5$  групу або фенільну групу, необов'язково заміщену однією або декількома алкільними або  $-\text{COOR}_5$  групами, де  $\text{R}_5$  являє собою атом водню або алкільну групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, і  $\text{Alk}$  являє собою алкіленовий ланцюг, що містить 1 або 2 атоми вуглецю, або гетероарильну групу, переважно піридинільну групу.
- 30 3. Сполука за п. 1 або 2, де  $\text{R}_1$  являє собою  $-\text{OR}_5$ ,  $-\text{O-Alk-OR}_5$  або  $-\text{O-Alk-COOR}_5$  групу, або фенільну групу, необов'язково заміщену однією або декількома алкільними або  $-\text{COOR}_5$  групами, де  $\text{R}_5$  являє собою атом водню або метильну групу, і  $\text{Alk}$  являє собою алкіленовий ланцюг, що містить 1 або 2 атоми вуглецю, або гетероарильну групу, переважно піридинільну групу.
- 35 4. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, де  $\text{R}_2$  являє собою алкільну групу, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, або фенільну групу.
5. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, де  $\text{R}_3$  і  $\text{R}_4$  утворюють разом з атомами вуглецю фенільного ядра, до якого вони приєднані, 6-членний азотистий гетероцикл, який відповідає одній з формул (A), (B) або (C), визначених вище, і де:
- 40  $\text{R}_a$  являє собою атом водню або алкільну або галогеналкільну,  $-\text{OR}_5$ ,  $-\text{Alk-OR}_5$ ,  $-\text{Alk}'\text{-COOR}_5$ ,  $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{Alk-NR}_7\text{R}_8$ ,  $-\text{Alk-CN}$ ,  $-\text{NR}_5\text{-COOR}_6$ ,  $-\text{Alk}'\text{-CO-NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{Alk-CO-NR}_5\text{-OR}_6$  або  $-\text{O-Alk-COOR}_5$  групу, або гетероарильну,  $-\text{Alk-гетероарильну}$  або  $-\text{Alk-арильну}$  групу, де арильна або гетероарильна група необов'язково заміщена алкільною групою або атомом галогену,  $\text{R}_a$  являє собою атом водню або алкільну або  $-\text{Alk-OR}_5$  групу,  $\text{R}_b$  являє собою атом водню або алкільну або  $-\text{Alk-COOR}_5$  групу,
- 45  $\text{R}_b$  являє собою атом водню або алкільну, галогеналкільну або  $-\text{Alk-COOR}_5$  групу,  $\text{R}_c$  являє собою атом водню або алкільну,  $-\text{COOR}_5$ ,  $\text{CN}$ ,  $-\text{CO-NR}_5\text{R}_6$ ,  $-\text{CO-NR}_7\text{R}_8$  групу, гетероарил або  $\text{Alk-гетероарил}$ ,  $\text{R}_c$  являє собою атом водню або алкільну групу,  $\text{R}_c$  являє собою атом водню або алкільну або алкенільну групу,
- 50 вказані алкільні або алкенільні групи, описані вище, містять від 1 до 4 атомів вуглецю,  $\text{R}_5$  і  $\text{R}_6$  являють собою атоми водню або алкільні або галогеналкільні групи, де вказані алкільні і галогеналкільні групи містять від 1 до 4 атомів вуглецю,  $\text{R}_7$  і  $\text{R}_8$  являють собою атоми водню або алкільні групи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, або разом утворюють 5- або 6-членне насичене кільце,
- 55  $\text{Alk}$  являє собою лінійний або розгалужений алкіленовий ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, і  $\text{Alk}'$  являє собою лінійний, розгалужений, циклічний або частково циклічний алкіленовий ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю.

6. Сполука формули (I) за п. 5, де  $R_3$  і  $R_4$  утворюють разом з атомами вуглецю фенільного ядра, до якого вони приєднані, 6-членний азотистий гетероцикл, який відповідає будь-якій з формул (A) і (C), де радикали  $R_a$ ,  $R_a'$ ,  $R_c$ ,  $R_c'$  і  $R_c''$  є такими, як визначено в п. 1.

7. Сполука формули (I) за п. 5, де  $R_3$  і  $R_4$  утворюють разом з атомами вуглецю фенільного ядра, до якого вони приєднані, 6-членний азотистий гетероцикл, який відповідає формулі (C), де  $R_c$ ,  $R_c'$  і  $R_c''$  є такими, як визначено в п. 1.

8. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-5, вибрана з наступних сполук:

2-{6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}-N,N'-диметилацетамід,

2-{6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}-N,N'-диметилацетамід,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-3-[(3-метил-1,2,4-оксадіазол-5-іл)метил]хіназолін-2,4(1H,3H)-діон,

3-{3-(2,4-діоксо-3-пропіл-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл)карбоніл}-2-метиліндолізін-1-іл}бензойна кислота,

{6-[(1-метокси-2-феніліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}оцтова кислота,

етил-{6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2H)-іл}оксіацетат,

3-аміно-6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]хіназолін-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метилхіназолін-4(3H)-он,

3-{2-метил-3-[(2-метил-4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-6-іл)карбоніл]індолізін-1-іл}бензойна кислота,

6-[(1-(2-метоксіетокси)-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-3-пропілхіназолін-2,4(1H,3H)-діон,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-1-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота,

6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-2-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонова кислота,

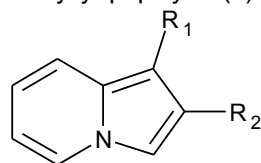
6-[(1-метокси-2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-N-метил-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід,

N-1-диметил-6-[(2-метиліндолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксамід,

N-1-диметил-6-[(2-метил-1-(піридин-4-іл)індолізін-3-іл)карбоніл]-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбоксаміду гідрохлорид.

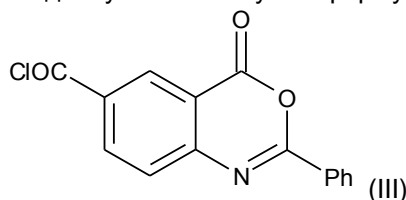
9. Спосіб отримання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, де  $R_3$  і  $R_4$  утворюють разом з атомами вуглецю фенільного ядра, до якого вони приєднані, 6-членний азотистий гетероцикл, який відповідає формулі (A), де  $R_1$  являє собою  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$  або  $-O-Alk-NR_7R_8$  групу, і  $R_2$  є таким, як визначено в п. 1, який **відрізняється** тим, що:

сполуку формули (II)



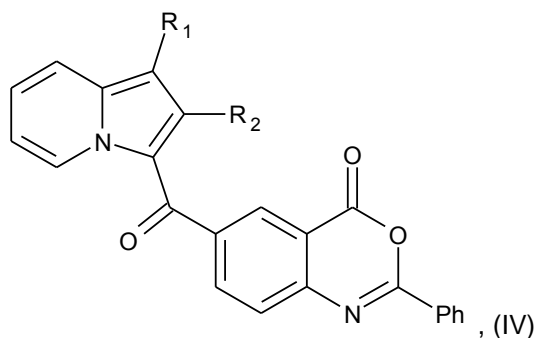
(II)

конденсують зі сполукою формули (III)

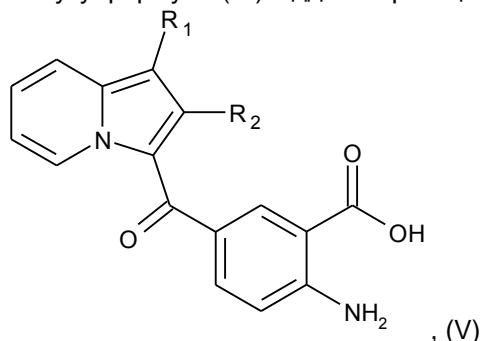


(III)

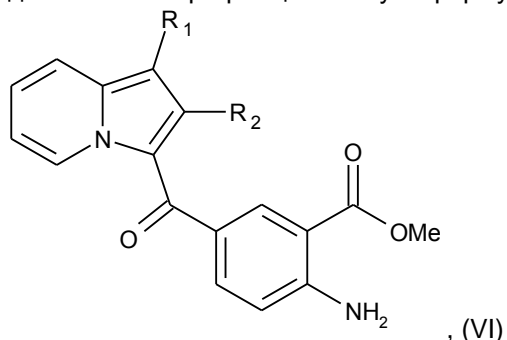
з отриманням сполуки формули (IV)



сполуку формули (IV) піддають реакції основного гідролізу з отриманням сполуки формули (V):

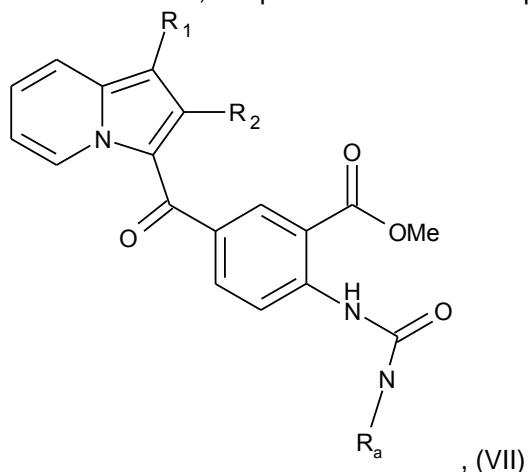


здійснюють етерифікацію сполуки формули (V) і отримують сполуку формули (VI):



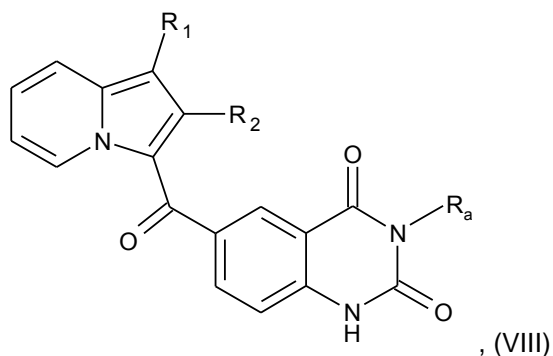
5

сполуку формули (VI) піддають дії трифосгену з утворенням ізоціанату, який відповідає сполуці формули (VI), і потім цей ізоціанат конденсують з аміном формули  $R_aNH_2$ , де  $R_a$  є таким, як визначено в п. 1, з отриманням сечовини формули (VII)



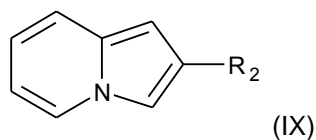
10

сполуку формули (VII) піддають реакції циклізації в лужному середовищі з отриманням сполуки формули (VIII):

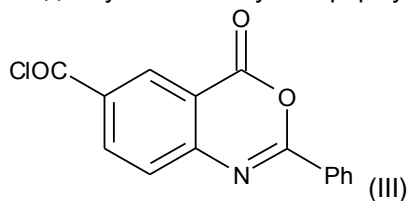


сполуку формули (VIII) піддають реакції алкілювання в присутності основи і галогенованого похідного  $R_aX$ , де  $R_a$  є таким, як визначено в п. 1, і  $X$  являє собою галоген.

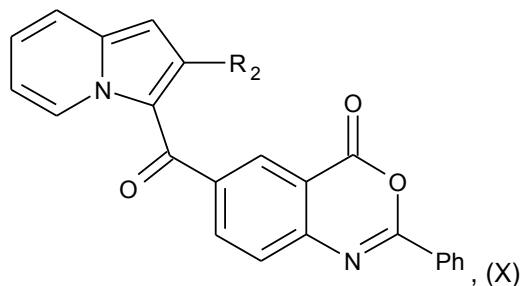
- 5 10. Спосіб отримання сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, де  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють азотистий гетероцикл формули (A), і де  $R_1$  визначений в п. 1, за умови, що  $R_1$  не являє собою одну з наступних груп:  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$  і  $-O-Alk-NR_7R_8$ , де  $R_2$  є таким, як визначено в п. 1, який **відрізняється** тим, що: сполуку формули (IX)



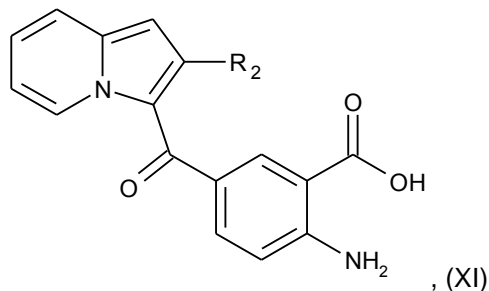
- 10 конденсують зі сполукою формули (III)



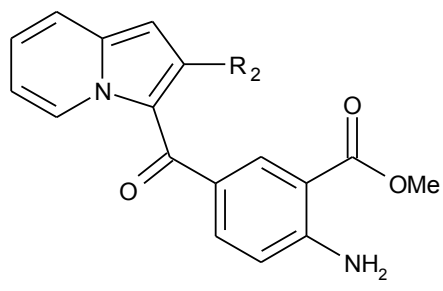
з отриманням сполуки формули (X)



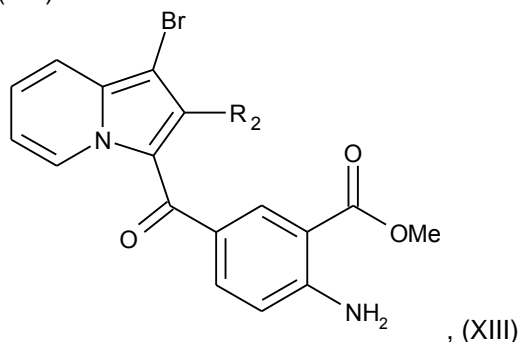
сполуку формули (X) піддають реакції основного гідролізу з отриманням сполуки формули (XI):



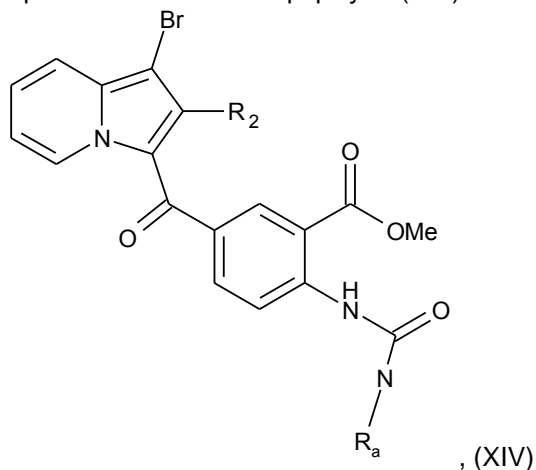
- 15 здійснюють етерифікацію сполуки формули (XI) і отримують сполуку формули (XII):



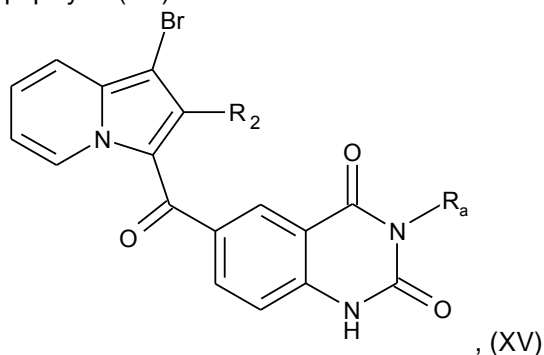
сполуку формули (XII) піддають взаємодії з N-бромсукцинімідом і отримують сполуку формули (XIII):



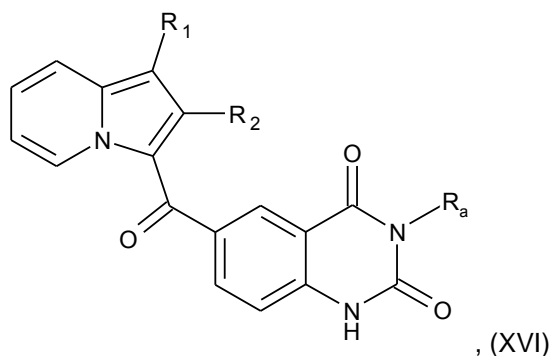
- 5 сполуку формули (XIII) піддають дії трифосгену і отримують ізоціанат, який відповідає сполуці формули (XIII), який конденсують з аміном формули  $R_aNH_2$ , де  $R_a$  є таким, як визначено в п. 1, з отриманням сечовини формули (XIV):



- 10 сполуку формули (XIV) піддають реакції циклізації в лужному середовищі з отриманням сполуки формули (XV):

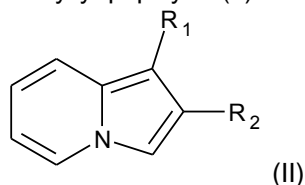


- 15 сполуку формули (XV) піддають, в присутності каталізатора на основі паладію, ліганду і основи: взаємодії з похідними фенілборонового або гетероарилборонового, або фенілборонатного ефіру або гетероарилборонатного ефіру відповідно до реакції сполучення Сузукі, або ж реакції ціанування з ціанідом цинку, з подальшим кислотним гідролізом з отриманням сполуки формули XVI:

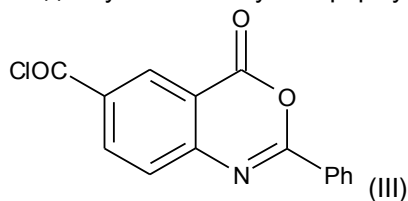


сполуку (XVI) піддають реакції алкілювання в присутності основи і галогенованого похідного  $R_aX$ , де  $R_a$  є таким, як визначено в п. 1, і  $X$  являє собою галоген.

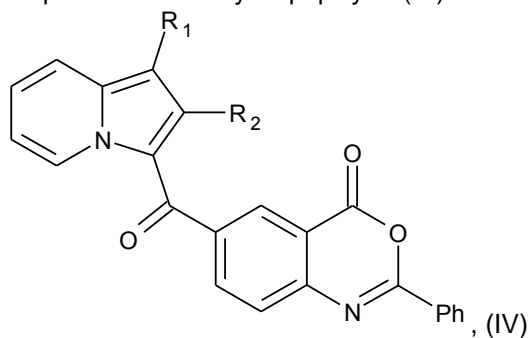
- 5 11. Спосіб отримання сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-8, де  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють азотистий гетероцикл формули (C), де  $R_1$  являє собою  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-O-Alk-NR_5R_6$  або  $-O-Alk-NR_7R_8$  групу, і  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_2$  такі, як визначено в п. 1, який **відрізняється** тим, що:  
сполуку формули (II):



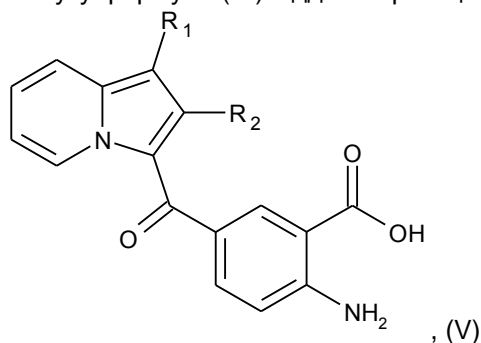
- 10 конденсують зі сполукою формули (III):



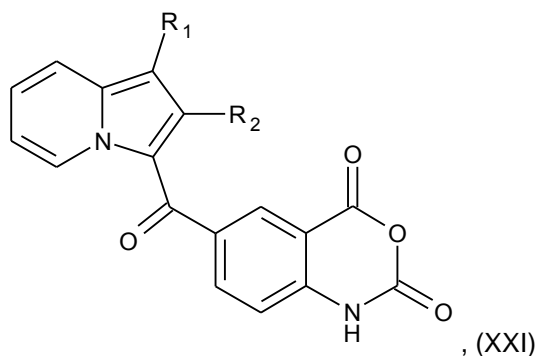
з отриманням сполуки формули (IV):



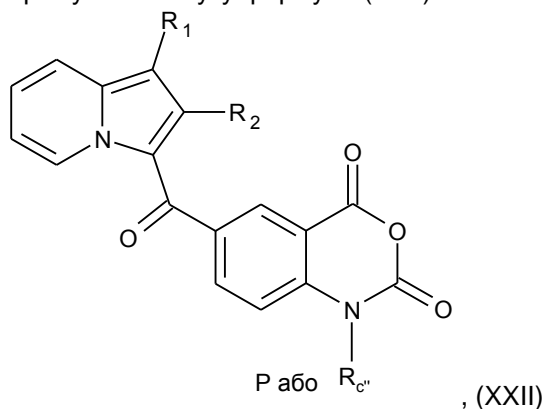
сполуку формули (IV) піддають реакції основного гідролізу з отриманням сполуки формули (V):



- 15 сполуку (V) піддають реакції конденсації з отриманням сполуки (XXI):

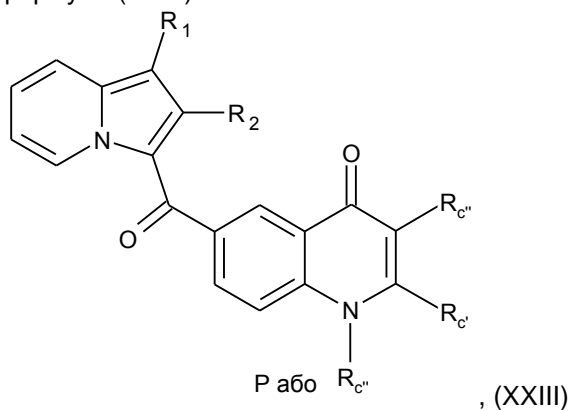


сполуку (XXI) піддають реакції алкілювання в присутності основи і галогенованого похідного  $R_{c''}X$ , де  $R_{c''}$  є таким, як визначено в п. 1, і  $X$  являє собою галоген, або захисної групи, і отримують сполуку формули (XXII):



5

сполуку (XXII) піддають реакції конденсації з малоновим похідним з отриманням сполуки формули (XXIII):



де  $R_{c'}$  і  $R_{c''}$  визначені в п. 1,

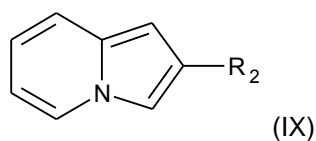
10 сполуку формули (XXIII) піддають реакції зняття захисних груп.

12. Спосіб отримання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-8, де  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють азотистий гетероцикл формули (C),  $R_1$  являє собою арильну або гетероарильну групу, необов'язково заміщену однією або декількома алкільною,  $-OR_5$ ,  $NR_5R_6$  або  $-COOR_5$  групами,  $R_{c'}$  переважно являє собою алкіл,  $R_{c''}$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  і  $R_2$  визначені в п. 1, який **відрізняється**

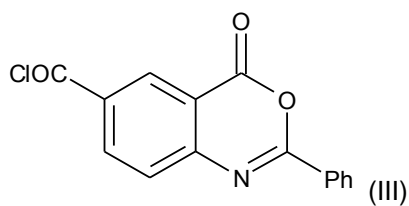
15

тим, що:

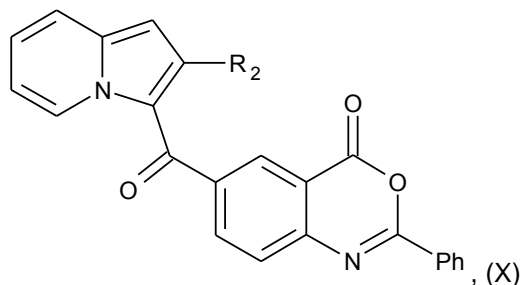
сполуку формули (IX):



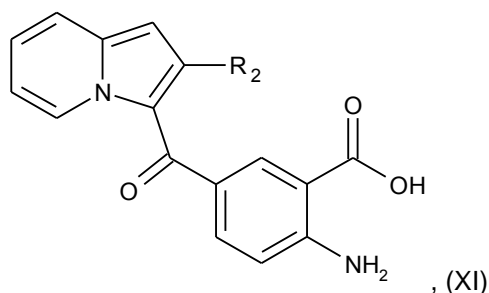
конденсують зі сполукою формули (III):



з отриманням сполуки формули (X):

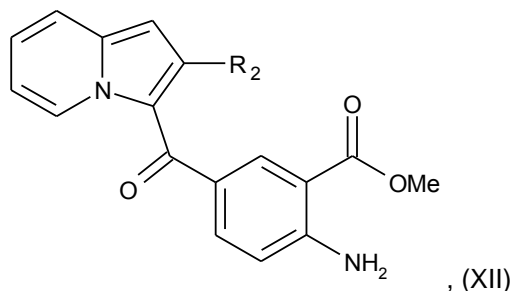


сполуку формули (X) піддають реакції основного гідролізу з отриманням сполуки формули (XI):

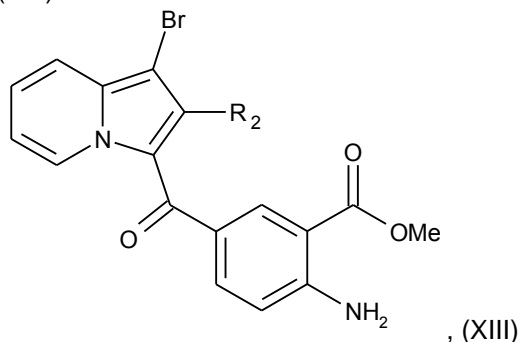


5

здійснюють етерифікацію сполуки формули (XI) і отримують сполуку формули (XII):



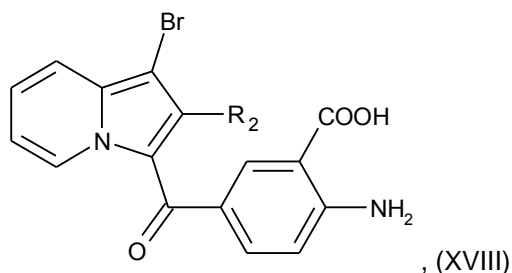
сполуку формули (XII) піддають взаємодії з N-бромсукцинімідом і отримують сполуку формули (XIII):



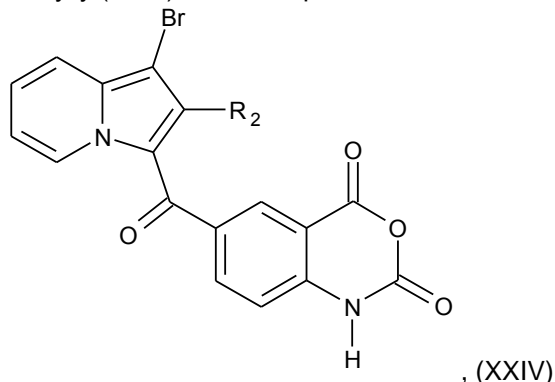
10

сполуку формули (XIII) піддають реакції омилення в лужному середовищі з отриманням сполуки (XVIII):

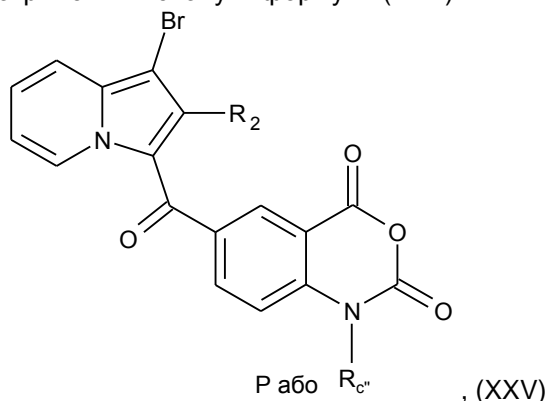




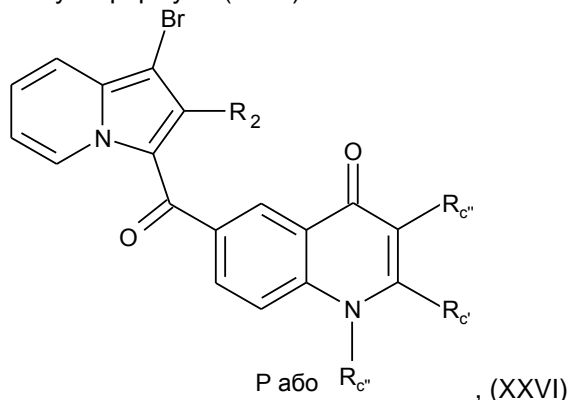
сполуку (XVIII) піддають реакції конденсації з отриманням сполуки (XXIV):



- 5 сполуку формули (XXIV) піддають реакції алкілювання в присутності основи і галогенованого похідного  $R_{c''}X$ , де  $R_{c''}$  є таким, як визначено в п. 1, і  $X$  являє собою галоген, або захисної групи, з отриманням сполуки формули (XXV):



сполуку формули (XXV) піддають реакції конденсації з малоновим похідним з отриманням сполуки формули (XXVI):

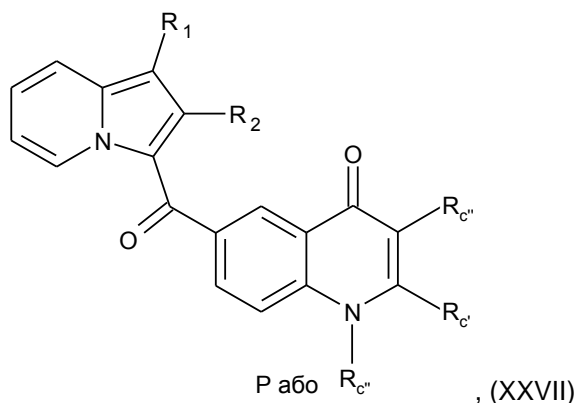


10

де  $R_{c'}$  і  $R_{c''}$  визначені в п. 1,

сполуку формули (XXVI) піддають, в присутності каталізатора на основі паладію, ліганду і основи, взаємодії з похідними фенілборонового або гетероарилборонового, або фенілборонатного ефіру або гетероарилборонатного ефіру відповідно до реакції сполучення Сузукі, з отриманням сполуки формули (XXVII):

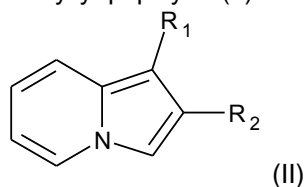
15



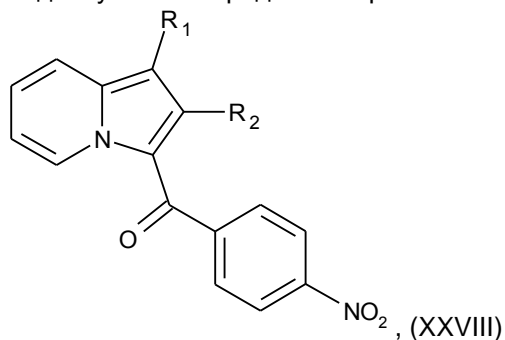
сполуку формули (XXVII) піддають реакції зняття захисних груп.

13. Спосіб отримання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, де  $R_3$  і  $R_4$  разом утворюють азотистий гетероцикл формули (C), де  $R_{c'}$  являє собою водень,  $R_c$  і  $R_{c''}$  є такими, як визначено в п. 1, і  $R_1$  являє собою водень або  $-OR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $-COOR_5$ ,  $-O-Alk-COOR_5$ ,  $-O-Alk-OR_5$ ,  $O-Alk-NR_5R_6$  або  $-O-Alk-NR_7R_8$  групу, і  $R_2$  є таким, як визначено в п. 1, який **відрізняється** тим, що:

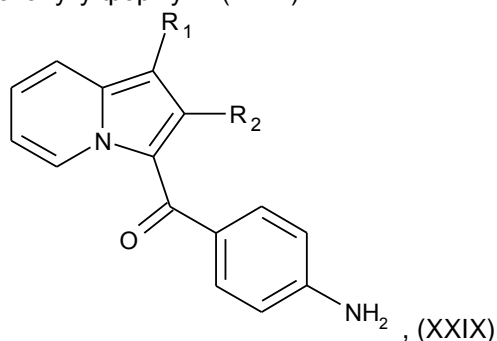
сполуку формули (II):



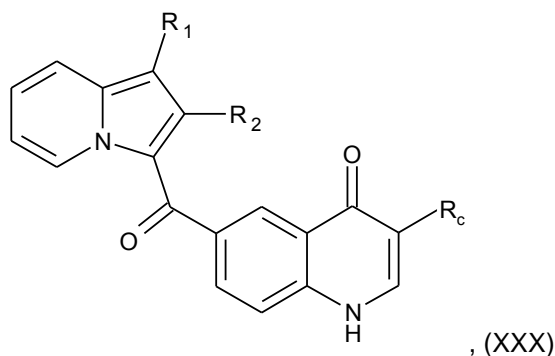
- 10 конденсують з хлоридом 4-нітробензойної кислоти і отримують сполуку формули (XXVIII):



сполуку формули (XXVIII) піддають реакції в присутності заліза і оцтової кислоти і отримують сполуку формули (XXIX):



- 15 сполуку формули (XXIX) піддають реакції конденсації і отримують сполуку формули (XXX):



сполуку формули (XXX) піддають реакції алкілювання в присутності галогеніду  $R_cX$ , де  $R_c$  є таким, як визначено в п. 1, і  $X$  являє собою галоген, і в присутності основи.

14. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-8, необов'язково в комбінації з одним або декількома відповідними інертними ексципієнтами.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для застосування в лікуванні і профілактиці захворювань, що вимагають модуляції b-FGF.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для застосування в лікуванні і профілактиці раку, зокрема раку, який має високий ступінь васкуляризації, такого як рак легень, молочної залози, простати, підшлункової залози, товстої кишки, нирок і стравоходу, раку, який викликає метастази, такого як рак товстої кишки, рак печінки і рак шлунка, меланома, гліома, лімфома, лейкемія, а також тромбопенії.

17. Сполука за п. 16 для застосування в комбінації з одним або декількома протираковими активними інгредієнтами і/або променевою терапією, і/або з будь-якою анти-VEGF-терапією.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для застосування в лікуванні і профілактиці серцево-судинних захворювань, таких як атеросклероз або рестеноз після ангіопластики, захворювань, пов'язаних з ускладненнями, які виникають після імплантації ендovasкулярних стентів і/або аортокоронарних шунтів або інших судинних трансплантатів, гіпертрофії серця, судинних ускладнень після цукрового діабету, таких як діабетична ретинопатія, фіброзів печінки, нирок і легень, невропатичного болю, хронічних запальних захворювань, таких як ревматоїдний артрит або IBD (запальне захворювання кишечника), гіперплазії передміхурової залози, псоріазу, світлоклітинної акантоми, остеоартриту, хондродистрофії (ACH), гіпохондроплазії (HCH), TD (танатоформної дисплазії), ожиріння і дегенерації жовтої плями, такої як вікова макулярна дегенерація (ARMD).

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601