



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008102156/04, 24.01.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.01.2008

(45) Опубликовано: 27.10.2009 Бюл. № 30

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 200609862 A1, 21.09.2006. WO 03055878
A1, 10.07.2003. CIUSTEA MIHAI et al.
Identification of Non-Nucleoside DNA Synthesis
Inhibitors of Vaccinia Virus by High-Throughput
Screening. Journal of Medicinal Chemistry, 2008,
51(20), 6563-6570. RAGHAVENDRA M. et al.
Microwave-assisted one-pot synthesis of some new
furo[2,3-b]quinolines using potassium (см. прод.)

Адрес для переписки:

141400, Московская обл., г. Химки, ул.
Рабочая, 2а, корп.1, ЦВТ "ИИХР", Н.М.
Шмаковой

(72) Автор(ы):

Иващенко Александр Васильевич (US),
Иващенко Андрей Александрович (RU),
Кравченко Дмитрий Владимирович (RU)

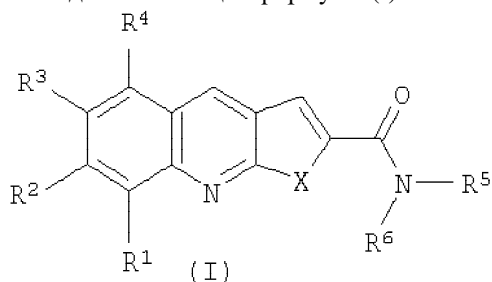
(73) Патентообладатель(и):

Иващенко Андрей Александрович (RU),
АЛЛА ХЕМ, ЛЛС (US)

(54) ФУРО- И ТИЕНО[2,3-б]-ХИНОЛИН-2-КАРБОКСАМИДЫ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

(57) Реферат:

Данное изобретение относится к синтезу
новых замещенных
фуру[2,3-б]хинолин-2-карбоксамидов и
замещенных
тиено[2,3-б]хинолин-2-карбоксамидов или их
рацематов, или их оптических изомеров, а
также их фармацевтически приемлемых солей
и/или гидратов общей формулы (I), которые
обладают противотуберкулезной активностью.
В соединении общей формулы (I)

каждый из R¹, R², R³, R⁴ представляет

собой заместитель циклической системы,
выбранный из водорода, галогена,
C₁-C₆-алкила; C₁-C₆-алкоксигруппы; X
представляет собой гетероатом, выбранный из
кислорода или серы; R⁵ и R⁶ независимо друг
от друга представляют собой заместители
аминогруппы, выбранные из водорода,
возможно замещенного C₁-C₆-алкила;
возможно замещенного C₃-C₆-циклоалкила,
который может быть аннелирован с
бензольным кольцом; возможно замещенного
фенила, который может быть аннелирован с
диоксолон, диоксином, с группой -(CH₂)_n,
где n=4-6, или с 5-6-членным возможно
замещенным и возможно конденсированным
азагетероциклилом; возможно замещенного
насыщенного или ненасыщенного
5-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2
гетероатома, выбранных из азота, кислорода,

серы и возможно конденсированного с бензольным кольцом, или R⁵ и R⁶ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 5-6-членный азагетероцикл, возможно содержащий дополнительно гетероатом, выбранный из азота, и возможно аннелированный с бензольным кольцом или спироконденсированный с диоксолон, при этом заместители в указанном алкиле,

циклоалкиле, фениле и гетероциклиле выбираются из атомов галогена, возможно замещенного C₁-C₆-алкила, CF₃, возможно замещенного C₃-C₆-циклоалкила, возможно замещенного фенила, 5-6-членного гетероциклила, нитрогруппы, замещенной аминогруппы, алкилоксикарбонила, замещенного карбонила, аминокарбонила, алкилсульфанила. 7 н. и 2 з.п. ф-лы, 7 табл., 1 ил.

(56) (продолжение):

carbonate under solvent-free conditions. Canadian Journal of Chemistry, 2007, 85(12), 1041-1044. BACHITE, ETIFY ABDEL-GHAFAR. Synthesis of new pyrazolo[3,4-b]quinolines, thieno[2,3-b]quinolines, and related condensed heterocyclic systems. Journal of the Chinese Chemical Society, 2001, 48(6B), 1175-1183. MEKHEIMER, RAMADAN A. et al. Fused quinoline heterocycles IV. First synthesis of four heterocyclic ring systems of 1H-5-thia-1,2,3,6-tetrazaacephenanthrylenes and 1H-5-thia-1,3,6-triazaacephenanthrylenes. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, 2001, 175, 49-63. FATHY N.M. Synthesis of some thienoquinoline derivatives with expected pharmacological activity. Communications de la Faculte des Sciences de l'Universite d'Ankara. Series B: Chemistry and Chemical Engineering (1994). Volume Date 1991, 37(1-2), 1-8 (2008), 51(20), 6563-6570. RAGHAVENDRA M. et al. Microwave-assisted one-pot synthesis of some new furo [2,3-b]quinolines using potassium carbonate under solvent-free conditions. Canadian Journal of Chemistry. 2007, 85(12), 1041-1044. FATHY, N.M. et al. Synthesis of some thienoquinoline derivatives with expected pharmacological activity. Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences, 1990, 31(1-4), 375-83. RAJ T. TILAK et al. Synthesis of pyrimido[4',5'-4,5]thieno[2,3-b]quinolm-4(3H)-ones; Journal of Chemical Research. Synopses, 1988, (2), 50. HULL ROY. Reactions of heterocycles with thiophosgene. V. 7-Chloro-1,2-dihydro-4-methoxy-2-thioxoquinoline-3-carboxaldehyde, a product from 7-chloro-4-methoxyquinoline. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1975, (22), 2271-80. HULL ROY. Reactions of heterocycles with thiophosgene. II. Chemistry of 3-formylquinoline-2(1H)-thione. Journal of the Chemical Society. Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1973, (23), 2911-14. RU 2257385 C2, 27.07.2005.

R U 2 3 7 1 4 4 4 C 1

R U 2 3 7 1 4 4 4 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2008102156/04**, 24.01.2008(24) Effective date for property rights:
24.01.2008(45) Date of publication: **27.10.2009 Bull. 30**

Mail address:

**141400, Moskovskaja obl., g. Khimki, ul.
Rabochaja, 2a, korp.1, TsVT "IIKhR", N.M.
Shmakovoj**

(72) Inventor(s):

**Ivashchenko Aleksandr Vasil'evich (US),
Ivashchenko Andrej Aleksandrovich (RU),
Kravchenko Dmitrij Vladimirovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

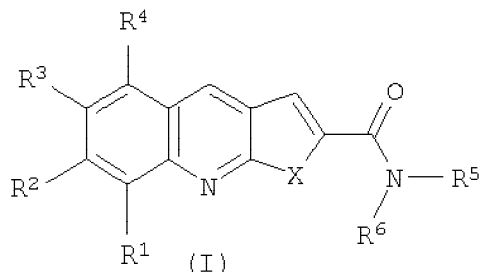
**Ivashchenko Andrej Aleksandrovich (RU),
ALLA KhEM, LLS (US)**

(54) **FURO- AND THIENO[2,3-b]-QUINOLINE-2-CARBOXAMIDES, METHOD OF PRODUCTION AND ANTITUBERCULOUS ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: in formula



compounds, each of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 is a substitute for a cyclic system, chosen from hydrogen, halogen, C_1 - C_6 -alkyl; C_1 - C_6 -alkoxy group; X is a heteroatom, chosen from oxygen or sulphur; R^5 and R^6 independently represent amino group substitutes, chosen from hydrogen, possibly substituted C_1 - C_6 -alkyl; possibly substituted C_3 - C_6 -cycloalkyl, which can be annealed with a benzene ring; possibly substituted phenyl, which can be annealed with dioxole, dioxine, $-(CH_2)_n$ group, where $n=4$ to 6, or with a 5 or 6-member possibly substituted and possibly condensed azaheterocyclyl; possibly

substituted saturated or unsaturated 5-6-member heterocyclyl, containing 1-2 heteroatoms, chosen from nitrogen, oxygen, sulphur and possibly condensed with a benzene ring, or R^5 and R^6 together with the nitrogen atom to which they are bonded, form an optionally substituted 5 or 6-member azahetero ring, possibly containing an additional heteroatom, chosen from nitrogen, and possibly annealed with a benzene ring or spiro-condensed with dioxole, where substitutes in the said alkyl, cycloalkyl, phenyl and heterocyclyl are chosen from halogen atoms, possibly substituted C_1 - C_6 -alkyl, CF_3 , possibly substituted C_3 - C_6 -cycloalkyl, possibly substituted phenyl, 5 or 6-member heterocyclyl, nitro group, substituted amino group, alkyloxycarbonyl, substituted carbonyl, aminocarbonyl, alkylsulphanyl.

EFFECT: design of an efficient method of producing new substituted furo[2,3-b]quinoline-2-carboxamides and substituted thieno[2,3-b]quinoline-2-carboxamides or their racemates, or their optical isomers, as well as their pharmaceutically acceptable salts and/or hydrates of general formula (I), which have antituberculous activity.

9 cl, 1 dwg, 7 tbl, 5 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Данное изобретение относится к синтезу новых химических веществ, созданию новых комбинаторных библиотек, поиску новых противотуберкулезных лекарственных кандидатов, способам их получения и применения.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым фууро[2,3-b]-хинолин-2-карбоксамидам и тиено[2,3-b]-хинолин-2-карбоксамидам, комбинаторным библиотекам на их основе, способам их получения, а также их активности по отношению к микобактериям *M. tuberculosis*.

На сегодняшний день глобальная ситуация с туберкулезом может рассматриваться как критическая. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире регистрируется приблизительно 2 млн. случаев заболевания туберкулезом в Африке, около 3 млн. случаев в Юго-Восточной Азии, более четверти миллиона – в восточной Европе и почти 200 000 – в Бразилии. Каждый год жертвами заболевания становятся до 100 000 детей. К 2020 году будет инфицировано около 1 млрд. людей, причем 200 млн. заболеют и 70 млн. умрут, если не усилить контроль над распространением этого социально-опасного заболевания. Пандемия СПИДа также сильно повлияла на мировую проблему туберкулеза, так как вероятность заболевания увеличивается в 30 раз у ВИЧ-положительных пациентов.

Распространение туберкулеза набирает темпы, и эпидемическая ситуация ухудшается во всем мире, несмотря на то, что для лечения больных уже в течение нескольких десятилетий существуют и широко применяются противотуберкулезные препараты. В настоящее время специально направленный краткосрочный курс химиотерапии (англ. аббревиатура DOTS), рекомендованный ВОЗ, составляет основу антимикобактериальной терапии, призванной обеспечивать контроль над развитием туберкулеза. Изониазид, рифампин, пипразинамид, стрептомицин и этамбутол являются ключевыми противотуберкулезными препаратами в рамках DOTS-терапии. Однако, в настоящее время повсеместное применение DOTS-терапии, особенно в развивающихся странах, крайне ограничено в виду ее высокой стоимости. Необходимо также иметь в виду следующие факторы, ограничивающие применение существующих терапевтических средств: (1) устойчивость некоторых штаммов микобактерий к применяемым противотуберкулезным препаратам; (2) серьезные побочные эффекты,

вызываемые при продолжительном лечении данными препаратами; и (3) отсутствие эффективного лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

5 Все более широкое распространение лекарственно-резистентных штаммов *M. tuberculosis* является одним из самых тревожных факторов [Dorman S.E., Chaisson R.E. (2007) From magic bullets back to the magic mountain: the rise of extensively drug-resistant tuberculosis. *Nat. Med.* 13(3): 295-298]. В мире уже зарегистрировано несколько вспышек туберкулеза, вызванных резистентными штаммами *M. tuberculosis*. Особую угрозу для 10 больных представляют мультирезистентные (MDR) штаммы, устойчивые одновременно к нескольким лекарственным препаратам. В России недавно были отмечены случаи возникновения локальных очагов заражения MDR-штаммами *M. tuberculosis* [Ignatova A., Dubiley S., Stepanshina V., Shemyakin I. (2006) Predominance of multi-drug-resistant LAM and Beijing family strains among Mycobacterium tuberculosis isolates recovered from prison inmates in Tula Region, Russia. *J Med Microbiol.* 55(Pt 10):1413-1418]. Вызванное ими 15 заболевание имеет остро прогрессирующий характер и плохо поддается лечению существующими препаратами. Как следствие, повсеместно наблюдается снижение эффективности химиотерапии, в том числе, основанной на DOTS-курсе. Еще одной 20 миной замедленного действия является существование латентных форм туберкулеза, наблюдаемое примерно у трети населения нашей планеты [Stewart G.R., Robertson B.D., Young D.B. (2003) Tuberculosis: a problem with persistence. *Nat. Rev Microbiol.* 1(2): 97-105. Andersen P., Doherty T.M., Pai M., Weldingh K. (2007). The prognosis of latent tuberculosis: 25 can disease be predicted? *Trends Mol. Med.* 13(5): 175-182.]. Таким образом, одной из важнейших задач разработчиков фармацевтических препаратов является поиск новых средств, с помощью которых можно будет лечить туберкулез в разных его проявлениях. 30 Несмотря на то, что на протяжении последних 40 лет не было введено в клинику ни одного нового противотуберкулезного препарата, последние технологические разработки позволяют более оптимистично взглянуть в будущее. Так, в настоящее время несколько 35 препаратов находятся на стадии клинических, и целый ряд препаратов – на стадии доклинических испытаний [Spigelman M.K. (2007) New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. *J. Infect. Dis.* 196 Suppl. 1: 28-34].

45 Учитывая вышеприведенные факты, поиск новых лекарственных противотуберкулезных препаратов является чрезвычайно актуальной задачей.

В результате проведенных исследований, направленных на поиск новых веществ, обладающих противотуберкулезными свойствами, изобретатели получили не описанные 50 ранее азагетероциклические соединения, представляющие собой замещенные фуру[2,3-b]-хинолин-2-карбоксамиды и тиено[2,3-b]-хинолин-2-карбоксамиды, проявившие

активность по отношению к возбудителям туберкулезной инфекции, микобактериям *M. tuberculosis*, комбинаторную библиотеку, включающую эти соединения, разработали способы их получения и применения.

Ниже приведены определения терминов, которые использованы в описании этого изобретения:

«**Азагетероцикл**» означает ароматическую или неароматическую моноциклическую или полициклическую систему, содержащую в цикле, по крайней мере, один атом азота, значение которых определены в данном разделе. Азагетероцикл может иметь один или более «заместителей циклической системы».

«**Алифатический**» радикал означает радикал, полученный удалением атома водорода из неароматической C-H связи. Алифатический радикал может дополнительно содержать заместители – алифатические или ароматические радикалы, определенные в данном разделе. Представители алифатических радикалов включают алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, гетероцикленил, аралкенил, аралкилоксиалкил, аралкилоксикарбонилалкил, аралкил, аралкинил, аралкилоксиалкенил, гетероаралкенил, гетероаралкил, гетероаралкилоксиалкенил, гетероаралкилоксиалкил, гетероаралкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный арилгетероциклил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероцикленил.

«**Алкенил**» означает алифатическую линейную или разветвленную углеводородную группу, содержащую от 2 до 7 атомов углерода и включающую углерод-углеродную двойную связь. Разветвленная означает, что к линейной алкенильной цепи присоединены один или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил. Алкильная группа может иметь один или несколько заместителей, например, таких как галоген, алкенилокси, циклоалкил, циано, гидроксигруппа, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероаралкилокси, гетероциклил, гетероциклилалкилокси, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или G^1G^2N- , $G^1G^2NC(=O)-$, $G^1G^2NSO_2-$, где G^1 и G^2 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, алкил, арил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил или гетероарил, или G^1 и G^2 вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют через G^1 и G^2 4 - 7 членный гетероциклил или гетероцикленил. Предпочтительными алкильными группами являются метил, трифторметил, циклопропилметил, циклопентилметил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, метоксиэтил, карбоксиметил, метоксикарбонилметил, бензилоксикарбонилметил и

пиридилметилоксикарбонилметил. Предпочтительными алкенильными группами являются этенил, пропенил, н-бутенил, изо-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил и циклогексилбутенил.

5 «Алкенилокси» означает алкенил-О-группу, в которой алкенил определен в данном разделе. Предпочтительными алкенилокси группами являются аллилокси и 3-бутенилокси.

10 «Алкенилоксиалкил» означает алкенил-О-алкил группу, в которой алкил и алкенил определены в данном разделе.

«Алкил» означает алифатическую углеводородную линейную или разветвленную группу с 1-12 атомами углерода в цепи. Разветвленная означает, что алкильная цепь имеет один или несколько «нижних C₁-C₄ алкильных» заместителей. Алкил может иметь один или несколько одинаковых или различных заместителей («алкильных заместителей»), включая галоген, алкенилокси, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, ароил, циано, гидроксид, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, арилсульфонил, алкилсульфонил, гетероаралкилокси, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или G¹G²N-, G¹G²NC(=O)-, G¹G²NC(=S)-, G¹G²NSO₂-, где G¹ и G² независимо друг от друга представляют собой атом водорода, алкил, арил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил или гетероарил, или G¹ и G² вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют через G¹ и G² 4 - 7 членный гетероциклил или гетероцикленил. Предпочтительными алкильными группами являются метил, трифторметил, циклопропилметил, циклопентилметил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, метоксиэтил, карбоксиметил, метоксикарбонилметил, этокси-карбонилметил, бензилоксикарбонилметил, метоксикарбонилметил и пиридилметилоксикарбонилметил. Предпочтительными «алкильными заместителями» являются циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, гидроксид, алкокси, алкоксикарбонил, аралкокси, арилокси, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкилоксикарбонил или G¹G²N-, G¹G²NC(=O)-, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил.

«Алкилоксиалкил» означает алкил-О-алкил группу, в которой алкильные группы независимы друг от друга и определены в данном разделе. Предпочтительными алкилоксиалкильными группами являются метоксиэтил, этоксиметил, н-бутоксиметил, метоксипропил и изо-пропилоксиэтил.

«Алкилтио» означает алкил-S группу, в которой алкил группа определена в данном разделе.

«Алкокси» означает алкил-О- группу, в которой алкил определен в данном разделе. Предпочтительными алкилокси группами являются метокси, этокси, н-пропокси, изо-пропокси и н-бутокси.

«Алкоксикарбонил» означает алкил-О-C(=O)- группу, в которой алкил определен в данном разделе. Предпочтительными алкоксикарбонильными группами являются метоксикарбонил, этоксикарбонил и трет-бутилоксикарбонил

«Алкоксикарбонилалкил» означает алкил-О-C(=O)-алкил- группу, в которой алкил определен в данном разделе. Предпочтительными алкоксикарбонилалкильными группами являются метокси-карбонилметил, этокси-карбонилметил, метокси-карбонилэтил и этокси-карбонилэтил.

«Аминогруппа» означает G^1G^2N - группу, замещенную или незамещенную «заместителями аминогруппы» G^1 и G^2 , значение которых определено в данном разделе, например, амино (H_2N -), метиламино, диэтиламино, пирролидино, морфолино, бензиламино или фенетиламино.

«Аминокислота» означает натуральную аминокислоту или ненатуральную аминокислоту, значение последней определено в данном разделе. Предпочтительными аминокислотами являются аминокислоты, содержащие α - или β -аминогруппу. Примером натуральных α -аминокислот могут служить аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, триптофан, метионин, глицин, серин, треонин и цистеин.

«Аннелированный цикл» (конденсированный цикл) означает би- или полициклическую систему, в которой аннелированный цикл и цикл или полицикл, с которым он «аннелирован», имеют как минимум два общих атома.

«Аннелированный арилгетероциклоалкенил» означает аннелированные арил и гетероциклоалкенил, значение которых определено в данном разделе. Аннелированный арилгетероциклоалкенил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставка «аза», «окса» или «тия» перед «гетероциклоалкенил» означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Аннелированный арилгетероциклоалкенил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или

разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклоалкенильной части могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями аннелированных арилгетероциклоалкенилов являются индолинил, 1H-2-оксохинолинил, 2H-1-оксоизохинолинил, 1,2-дигидрохинолинил и т.п.

«Аннелированный арилгетероциклоалкил» означает аннелированные арил и гетероциклоалкил, значение которых определено в данном разделе. Аннелированный арилгетероциклоалкил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставка «аза», «окса» или «тиа» перед «гетероциклоалкил» означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Аннелированный арилгетероциклоалкил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклоалкильной части, могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями аннелированных арилгетероциклоалкилов являются индолил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,3-бензодиоксол и т.п.

«Аннелированный арилциклоалкенил» означает аннелированные арил и циклоалкенил, значение которых определено в данном разделе. Аннелированный арилциклоалкенил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Аннелированный арилциклоалкенил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями аннелированных арилциклоалкенилов являются 1,2-дигидронафталин, инден и т.п.

«Аннелированный арилциклоалкил» означает аннелированные арил и циклоалкил, значение которых определено в данном разделе. Аннелированный арилциклоалкил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Аннелированный арилциклоалкил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями аннелированных арилциклоалкилов являются инданин, 1,2,3,4-тетрагидронафталин, 5,6,7,8-тетрагидронафт-1-ил и т.п.

«Аннелированный гетероарилциклоалкенил» означает аннелированные гетероарил и циклоалкенил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный гетероарилциклоалкенил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставка «аза», «окса» или «тиа» перед «гетероарил» означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Аннелированный гетероарилциклоалкенил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными.

Атом азота, находящийся в гетероарильной части, может быть окислен до N-оксида. Представителями аннелированных гетероарилциклоалкенилов являются 5,6-дигидрохинолинил, 5,6-дигидроизохинолинил, 4,5-дигидро-1H-бензимидазолил и т.п.

5 **«Аннелированный гетероарилциклоалкил»** означает аннелированные гетероарил и циклоалкил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный гетероарилциклоалкил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставка «аза», «окса» или «тия» перед «гетероарил» означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Аннелированный гетероарилциклоалкил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Атом азота, находящийся в гетероарильной части, может быть окислен до N-оксида. Представителями аннелированных гетероарилциклоалкилов являются 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазолил и т.п.

10 **«Аннелированный гетероарилгетероцикленил»** означает аннелированные гетероарил и гетероцикленил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный гетероарилгетероцикленил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставка «аза», «окса» или «тия» перед «гетероарил» означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Аннелированный гетероарилгетероцикленил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Атом азота, находящийся в гетероарильной части, может быть окислен до N-оксида. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероцикленильной части, могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями аннелированных гетероарилгетероцикленилов являются 1,2-дигидро[2,7]нафтиридинил, 7,8-дигидро[1,7]нафтиридинил, 6,7-дигидро-3H-имидазо[4,5-c]пиридил и т.п.

15 **«Аннелированный гетероарилгетероциклил»** означает аннелированные гетероарил и гетероциклил, значения которых определены в данном разделе. Аннелированный гетероарилгетероциклил может связываться через любой возможный атом циклической системы. Приставка «аза», «окса» или «тия» перед «гетероарил» означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Аннелированный гетероарилгетероциклил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Атом азота, находящийся в гетероарильной части, может быть окислен до N-оксида. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклильной части могут быть окислены до N-

оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями аннелированных гетероарилгетероциклов являются 2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-b]хинолин-2-ил, 2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-b]индол-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидро[1,5]нафтиридирил и т.п.

5 «Аралкенил» означает арил-алкенил- группу, в которой значения арил и алкенил определены в данном разделе. Например, 2-фенетинил является аралкенил группой.

10 «Аралкил» означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими арильными группами, в которой значения арил и алкил определены в данном разделе. Примерами аралкильных групп являются бензил, 2,2-дифенилэтил или фенетил.

15 «Аралкиламино» означает арил-алкил-NH-группу, в которой значения арил и алкил определены в данном разделе.

«Аралкилсульфинил» означает аралкил-SO- группу, в которой значение аралкил определено в данном разделе.

20 «Аралкилсульфонил» означает аралкил-SO₂- группу, в которой значение аралкил определено в данном разделе.

«Аралкилтио» означает аралкил-S- группу, в которой значение аралкил определено в данном разделе.

25 «Аралкокси» означает аралкил-O- группу, в которой значение аралкил определено в данном разделе. Например, бензилокси или 1- или 2-нафтиленметокси являются аралкильными группами.

30 «Аралкоксиалкил» означает аралкил-O-алкил- группу, в которой значения аралкил и алкил определены в данном разделе. Примером аралкил-O-алкильной группы является бензилоксиэтил.

35 «Аралкоксикарбонил» означает аралкил-O-C(=O)- группу, в которой значение аралкил определено в данном разделе. Примером аралкоксикарбонильной группы является бензилоксикарбонил.

40 «Аралкоксикарбонилалкил» означает аралкил-O-C(=O)-алкил- группу, в которой значения аралкил и алкил определены в данном разделе. Примером аралкоксикарбонилалкильной группы является бензилоксикарбонилметил или бензилоксикарбонилэтил.

45 «Арил» означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 6 до 14 атомов углерода, преимущественно от 6 до 10 атомов углерода. Арил может содержать один или более «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями арильных групп являются фенил или нафтил, замещенный фенил или замещенный нафтил. Арил может быть 50 аннелирован с неароматической циклической системой или гетероциклом.

«Арилкарбамоил» означает арил-NHC(=O)- группу, в которой значение арил определено в данном разделе.

«Арилокси» означает арил-O- группу, в которой значение арил определено в данном разделе. Представителями арилокси групп являются фенокси и 2-нафтилокси.

«Арилоксикарбонил» означает арил-O-C(=O)- группу, в которой значение арил определено в данном разделе. Представителями арилоксикарбонильных групп являются феноксикарбонил и 2-нафтоксикарбонил.

«Арилсульфинил» означает арил-SO- группу, в которой значение арил определено в данном разделе.

«Арилсульфонил» означает арил-SO₂- группу, в которой значение арил определено в данном разделе.

«Арилтио» означает арил-S- группу, в которой значение арил определено в данном разделе. Представителями арилтио групп являются фенилтио и 2-нафтилтио.

«Ароиламино» означает ароил-NH- группу, в которой значение ароил определено в данном разделе.

«Ароил» означает арил-C(=O)- группу, в которой значение арил определено в данном разделе. Примерами ароильных групп являются бензоил, 1- и 2-нафтоил.

«Ароматический радикал» означает радикал, полученный удалением атома водорода от ароматической С-Н связи. «Ароматический радикал» включает арильные и гетероарильные циклы, определенные в данном разделе. Арильные и гетероарильные циклы могут дополнительно содержать заместители – алифатические или ароматические радикалы, определенные в данном разделе. Представители ароматических радикалов включают арил, аннелированный циклоалкениларил, аннелированный циклоалкиларил, аннелированный гетероциклиларил, аннелированный гетероциклениларил, гетероарил, аннелированный циклоалкилгетероарил, аннелированный циклоалкенилгетероарил, аннелированный гетероцикленилгетероарил и аннелированный гетероциклилгетероарил.

«Ароматический цикл» означает планарную циклическую систему, в которой все атомы цикла участвуют в образовании единой системы сопряжения, включающей, согласно правилу Хюккеля, $(4n + 2)$ π -электронов (n – целое неотрицательное число). Примерами ароматических циклов являются бензол, нафталин, антрацен и т.п. В случае «гетероароматических циклов» в системе сопряжения участвуют π -электроны и р-электроны гетероатомов, их суммарное число также равняется $(4n + 2)$. Примерами таких циклов являются пиридин, тиофен, пиррол, фуран, тиазол и т.п. Ароматический цикл может иметь один или более «заместителей циклической» системы и может быть

аннелирован с неароматическим циклом, гетероароматической или гетероциклической системой.

5 «Ацил» означает Н-С(=О)- или алкил-С(=О)-, циклоалкил-С(=О)-, гетероциклил-С(=О)-, гетероциклилалкил-С(=О)-, арил-С(=О)- арилалкил-С(=О)-, гетероарил-С(=О)-, гетероарилалкил-С(=О)- группу, в которых алкил-, циклоалкил-, гетероциклил-, гетероциклилалкил, арил-, арилалкил, гетероарил-, гетероарилалкил определены в
10 данном разделе.

«Ациламино» означает ацил-NH- группу, в которой значение ацил определено в данном разделе.

15 «Бифункциональный реагент» означает химическое соединение, имеющее два реакционных центра, участвующих в реакциях одновременно или последовательно. Примером бифункциональных реагентов могут служить реагенты, содержащие карбоксильную группу и альдегидную или кетонную группы, например, 2-
20 формилбензойная кислота, 2-(2-оксо-этилкарбамоил)бензойная кислота, 2-(3-формилтиофен-2-ил)бензойная кислота или 2-(2-формилфенил)тиофен-3-карбоновая кислота.

«1,2-Винильный радикал» означает -СН=СН- группу, которая содержит один или
25 несколько одинаковых или различных «заместителя алкильных», значение которых определено в данном разделе.

«Галоген» означает фтор, хлор, бром и йод. Предпочтительными являются фтор, хлор и
30 бром.

«Гетероаннелированный цикл» означает, что цикл, который прикрепляется (аннелируется или конденсируется) к другому циклу или полициклу, содержит, как минимум, один гетероатом.

35 «Гетероаралкенил» означает гетероарил-алкенил- группу, в которой гетероарил и алкенил определены в данном разделе. Предпочтительно гетероарилалкенил включает низшую алкенильную группу. Представителями гетероарилалкенилов являются 4-
40 пиридилвинил, тиенилэтенит, имидазолилэтенит, пиазинилэтенит и т.п.

«Гетероаралкил» означает гетероарил-алкил- группу, в которой гетероарил и алкил определены в данном разделе. Представителями гетероарилалкилов являются пиридилметил, тиенилметил, фурилметил, имидазолилметил, пиазинилметил и т.п.

45 «Гетероаралкилокси» означает гетероарилалкил-О- группу, в которой гетероарилалкил определен в данном разделе. Предпочтительными гетероарилалкилокси группами являются 4-пиридилметилокси, 2-тиенилметилокси и т.п.

50 «Гетероарил» означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 5 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10, в

которой один или больше атомов углерода замещены гетероатомом или гетероатомами, такими как азот, сера или кислород. Приставка «аза», «окса» или «тиа» перед «гетероарил» означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Атом азота, находящийся в гетероариле, может быть окислен до N-оксида. Гетероарил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями гетероариллов являются пирролил, фуранил, тиенил, пиридил, пиазинил, пиримидинил, изооксазолит, изотиазолит, тетразолит, оксазолит, тиазолит, пиазолит, фуразанил, триазолит, 1,2,4-тиадиазолит, пиадазинил, хиноксалинил, фталазинил, имидазо[1,2-а]пиадинил, имидазо[2,1-б]тиазолит, бензофуразанил, индолит, азаиндолит, бензимидазолит, бензотиазенил, хиполинил, имидазолит, тиенопиаридил, хиназолинил, тиенопиаримидинил, пиаролопиаридин, имидазопиаридил, изохинолинил, бензоазаиндолит, 1,2,4-триазинил, тиенопиаролил, фуропиаролил, и др.

«Гетероарилсульфонилкарбамоил» означает гетероарил-SO₂-NH-C(=O)- группу, в которой гетероарил определен в данном разделе.

«Гетероароил» означает гетероарил-C(=O)- группу, в которой гетероарил определен в данном разделе. Представителями гетероароил-групп являются никотиноил, тиеноил, пиаролоил и т.п.

«Гетероцикл» означает ароматическую или неароматическую моноциклическую или полициклическую систему, содержащую в цикле, по крайней мере, один гетероатом, значение которых определено в данном разделе. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера. Гетероцикл может иметь один или более «заместителей циклической» системы.

«Гетероцикленил» означает неароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 3 до 13 атомов углерода, преимущественно от 5 до 13 атомов углерода, в которой один или несколько атомов углерода заменены гетероатомом, таким, как азот, кислород, сера, и которая содержит, по крайней мере, одну углерод-углеродную двойную связь или углерод-азотную двойную связь. Приставка «аза», «окса» или «тиа» перед гетероцикленилом означает наличие в циклической системе атома азота, атома кислорода или атома серы, соответственно. Гетероцикленил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота и серы, находящиеся в гетероциклениле, могут быть окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Представителями гетероцикленилов являются 1,2,3,4-тетрагидропиадинил, 1,2-дигидропиадинил, 1,4-дигидропиадинил, 2-

пирролинил, 3-пирролинил, 2-имидазолил, 2-пиразолинил, дигидрофуранил, дигидротиофенил и т.п.

«Гетероциклил» означает радикал, образованный от гетероцикла.

5 «Гетероциклилокси» означает гетероциклил-О- группу, в которой гетероциклил определен в данном разделе.

10 «Гидрат» означает сольват, в котором вода является молекулой или молекулами растворителя.

«Гидроксиалкил» означает HO-алкил- группу, в которой алкил определен в данном разделе.

15 «Заместитель» означает химический радикал, который присоединяется к скэффолду (фрагменту), например, «заместитель алкильный», «заместитель аминогруппы», «заместитель карбоксильный», «заместитель карбамоильный», «заместитель циклической системы», значения которых определены в данном разделе.

20 «Заместитель алкильный» означает заместитель, присоединенный к алкилу, алкенилу, значение которых определено в данном разделе. Заместитель алкильный представляет собой водород, алкил, галоген, алкенилокси, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, ароил, циано, гидрокси, алкокси, карбокси, алкинилокси, аралкокси, 25 арилокси, арилоксикарбонил, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, арилсульфонил, алкилсульфонилгетероаралкилокси, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, 35 гетероаралкилоксикарбонил или G^1G^2N- , $G^1G^2NC(=O)-$, $G^1G^2NSO_2-$, где G^1 и G^2 независимо друг от друга представляют собой атом водорода, алкил, арил, аралкил, гетероаралкил, гетероциклил или гетероарил, или G^1 и G^2 вместе с атомом N, с которым они связаны, образуют через G^1 и G^2 4 - 7 членный гетероциклил или гетероцикленил. 40 Предпочтительными алкильными группами являются метил, трифторметил, циклопропилметил, циклопентилметил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, метоксиэтил, карбоксиметил, метоксикарбонилметил, 45 этоксикарбонилметил, бензилоксикарбонилметил, метоксикарбонилметил и пиридилметилоксикарбонилметил. Предпочтительными «алкильными заместителями» являются циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, гидрокси, алкокси, алкоксикарбонил, аралкокси, арилокси, алкилтио, гетероарилтио, аралкилтио, арилсульфонил, арилсульфонил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гетероаралкил-

оксикарбонил или G^1G^2N- , $G^1G^2NC(=O)-$, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил. Значение «заместителей алкильных» определено в данном разделе.

5 «**Заместитель аминогруппы**» означает заместитель, присоединенный к аминогруппе. Заместитель аминогруппы представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, ацил, ароил, алкилсульфонил, арилсульфонил, 10 гетероарилсульфонил, алкиламинокарбонил, ариламинокарбонил, гетероариламинокарбонил, гетероциклиламинокарбонил, алкиламинотиокарбонил, ариламинотиокарбонил, гетероариламинотиокарбонил, гетероциклиламинотиокарбонил, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, 15 аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил, алкоксикарбонилалкил, 20 аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилоксикарбонилалкил.

«**Заместитель карбамоильный**» означает заместитель, присоединенный к карбамоильной группе, значение которой определено в данном разделе. Заместитель 25 карбамоильный представляет собой водород, алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкоксикарбонилалкил, аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилокси-карбонилалкил или G^1G^2N- , $G^1G^2NC(=O)-$ алкил, аннелированный гетероарилцикло- 30 алкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил. Предпочтительными «заместителями 35 карбамоильными» являются алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкоксикарбонилалкил, аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилоксикарбонилалкил или G^1G^2N- , $G^1G^2NC(=O)-$ алкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил. Значение «заместителей карбамоильных» определено в данном 40 разделе.

«**Заместитель карбоксильный**» означает заместитель, присоединенный к кислороду карбоксильной группы, значение которой определено в данном разделе. Заместитель 45 карбоксильный представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкоксикарбонилалкил, аралкоксикарбонилалкил, гетероаралкилоксикарбонилалкил или G^1G^2N- , $G^1G^2NC(=O)-$ алкил, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероциклил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный 50 гетероарилгетероциклил.

арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил. Предпочтительными «заместителями карбамоильными» являются алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклил, алкоксикарбонилалкил, аралкокси-
5 карбонилалкил, гетероаралкилоксикарбонилалкил или G^1G^2N - алкил, $G^1G^2NC(=O)$ -алкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил.

«Заместитель нуклеофильный» означает химический радикал, который
10 присоединяется к скэффолду в результате реакции с нуклеофильным реагентом, например, выбранным из группы первичных или вторичных аминов, спиртов, фенолов, меркаптанов и тиофенолов.

«Заместитель циклической системы» означает заместитель, присоединенный к
15 ароматической или неароматической циклической системе, включая водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гидроксид, гидроксилалкил, алкокси, арилокси, ацил, ароил, галоген, нитро, циано, карбокси, алкоксикарбонил, арилоксикарбонил,
20 аралкоксикарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, гетероарилсульфонил, алкилсульфинил, арилсульфинил, гетероарилсульфинил, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, аралкилтио, гетероаралкилтио, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклил, гетероцикленил, амидино, G^1G^2N -, G^1G^2N -алкил-, $G^1G^2NC(=O)$ - или $G^1G^2NSO_2$ -, где G^1 и G^2 представляют собой независимо друг от друга водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил,
25 необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный гетероаралкил, или заместитель G^1G^2N -, в котором один из G^1 и G^2 может быть ацил или ароил, а значение другого из G^1 и G^2 определено выше, или «заместителем циклической системы» являются $G^1G^2NC(=O)$ - или $G^1G^2NSO_2$ -, в которых G^1 и G^2 вместе с атомом азота, с
30 которым они связаны, образуют через G^1 и G^2 4-7 членный гетероциклил или гетероцикленил. Предпочтительными «заместителями циклической системы» являются алкоксикарбонил, алкокси, галоген, арил, аралкокси, алкил, гидроксид, арилокси, нитро, циано, алкилсульфонил, гетероарил или G^1G^2N -. Если циклическая система является насыщенной или частично насыщенной, то «заместитель циклической системы» может
35 иметь значение метилен ($CH_2=$), оксо ($O=$) или тиоксо ($S=$).

«Заместитель электрофильный» означает химический радикал, который
45 присоединяется к скэффолду в результате реакции с электрофильным реагентом, например, органическими кислотами или их производными (ангидридами, имидазолидами, галогенангидридами), эфирами органических сульфокислот или органических сульфохлоридов, органическими галогенформатами, органическими
50 изоцианатами и органическими изотиоцианатами.

«**Защитная группа**» (PG) означает химический радикал, который присоединяется к скэффолду или полупродукту синтеза для временной защиты аминогруппы в мультифункциональных соединениях, включая, но не ограничивая: амидный заместитель, такой как формил, необязательно замещенный ацетил (например, трихлорацетил, трифторацетил, 3-фенилпропионил и др.), необязательно замещенный бензоил и др.; карбаматный заместитель, такой как необязательно замещенный C₁-C₇ алкилоксикарбонил, например, метилоксикарбонил, этилоксикарбонил, трет-бутилоксикарбонил, 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) и др.; необязательно замещенный C₁-C₇ алкильный заместитель, например, трет-бутил, бензил, 2,4-диметоксибензил, 9-фенилфлуоренил и др.; сульфонильный заместитель, например, бензолсульфонил, п-толуолсульфонил и др. Более подробно «Защитные группы» описаны в книге: Protective groups in organic synthesis, Third Edition Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. 1999, p. 494-653. Издательство John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore.

«**Защищенный первичный или вторичный амин**» означает группу формулы G¹G²N-, в которой один из G¹ и G² представляет собой защитную группу PG, а значение другого из G¹ и G² представляет собой водород, алкенил, алкил, аралкил, арил, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероциклил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероаралкил, гетероарил, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероциклил, гетероцикленил или гетероциклил.

«**Инертный заместитель**» (или «не мешающий», “Non-interfering substituent”) означает низко- или нереакционноспособный радикал, включая, но не ограничивая, C₁ - C₇ алкил, C₂ - C₇ алкенил, C₂ - C₇ алкинил, C₁ - C₇ алкокси, C₇ - C₁₂ аралкил, замещенный инертными заместителями аралкил, C₇ - C₁₂ гетероциклилалкил, замещенный инертными заместителями гетероциклилалкил, C₇ - C₁₂ алкарил, C₃ - C₁₀ циклоалкил, C₃ - C₁₀ циклоалкенил, фенил, замещенный фенил, толуил, ксиленил, бифенил, C₂ - C₁₂ алкоксиалкил, C₂ - C₁₀ алкилсульфинил, C₂ - C₁₀ алкилсульфонил, (CH₂)_m-O-(C₁ - C₇ алкил), -(CH₂)_m-N(C₁ - C₇ алкил)_n, арил, замещенный галогенами, инертными заместителями арил, замещенный инертными заместителями алкокси, фторалкил, арилоксиалкил, гетероциклил, замещенный инертными заместителями гетероциклил и нитроалкил; где m and n имеют значение от 1 до 7. Предпочтительными «инертными заместителями» являются C₁ - C₇ алкил, C₂ - C₇ алкенил, C₂ - C₇ алкинил, C₁ - C₇ алкокси, C₇ - C₁₂ аралкил, C₇ - C₁₂ алкарил, C₃ - C₁₀ циклоалкил, C₃ - C₁₀ циклоалкенил,

замещенный инертными заместителями $C_1 - C_7$ алкил, фенил, замещенный инертными заместителями фенил, $(CH_2)_m-O-(C_1 - C_7$ алкил), $-(CH_2)_m-N(C_1 - C_7$ алкил) $_n$, арил, замещенный инертными заместителями арил, гетероцикл и замещенный инертными заместителями гетероцикл.

«Карбамоил» означает $G^1G^2NC(=O)-$ группу. Карбамоил может иметь один или несколько одинаковых или различных «заместителей карбамоильных» G^1 и G^2 , включая алкенил, алкил, арил, гетероарил, гетероцикл, значение которых определено в данном разделе.

«Карбамоилазагетероцикл» означает азагетероцикл, содержащий в качестве «заместителя циклической системы», по крайней мере, одну карбамоильную группу, значение «азагетероцикл», «заместитель циклической системы» и «карбамоильная группа» определены в данном разделе.

«Карбокси» означает $HO-C(=O)-$ (карбоксильную) группу.

«Карбоксиалкил» означает $HO-C(=O)-$ алкил- группу, в которой значение алкил определено в данном разделе.

«Карбоцикл» означает моно- или полициклическую систему, состоящую только из атомов углерода. Карбоциклы могут быть как ароматическими, так и алициклическими. Алициклические полициклы могут иметь один и более общих атомов. В случае одного общего атома образуются спиро-карбоциклы (например, спиро[2.2]пентан), в случае двух – разнообразные конденсированные системы (например, декалин), в случае трех – мостиковые системы (например, бицикло[3.3.1]нонан), в случае большего числа – различные полиэдрические системы (например, адамантан). Алициклы могут быть «насыщенными», например, как циклогексан, или «частично насыщенными», например, как тетралин.

«Комбинаторная библиотека» означает коллекцию соединений, полученных параллельным синтезом, предназначенную для поиска соединения-хита или лидера, а также для оптимизации физиологической активности хита или лидера, причем каждое соединение библиотеки соответствует общему скэффолду и библиотека является коллекцией родственных гомологов или аналогов.

«Лекарственное средство (препарат)» - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток, капсул, инъекций, мазей и др. готовых форм, предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней, диагностики, анестезии, контрацепции, косметологии и прочего.

5 «**Активное начало**» (лекарственная субстанция, лекарственное вещество, drug-substance) означает физиологически активное вещество синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, обладающее фармакологической активностью и являющееся активным ингредиентом фармацевтической композиции, используемой для производства и изготовления лекарственного средства (препарата).

10 «**Метиленовый радикал**» означает $-CH_2-$ группу, которая содержит один или два одинаковых или различных «заместителя алкильных», значение которых определено в данном разделе.

15 «**Неароматический цикл**» (насыщенный цикл или частично насыщенный цикл) означает неароматическую циклическую или полициклическую систему, формально образованную в результате полной или частичной гидрогенизации непредельных $C=C$ или $C=N$ связей. Неароматический цикл может иметь один или более «заместителей циклической» системы и может быть аннелирован с ароматическими, гетероароматическими или гетероциклическими системами. Примерами неароматических циклов являются циклогексан или пиперидин, примерами частично насыщенного цикла – циклогексен или пиперидеин.

20 «**Ненатуральная аминокислота**» означает аминокислоту не нуклеиновой природы. Примером ненатуральных аминокислот могут служить D-изомеры натуральных α -аминокислот, аминомасляная кислота, 2-аминомасляная кислота, γ -аминомасляная кислота, N- α -алкилированные аминокислоты, 2,2-диалкил- α -аминокислоты, 1-аминоциклоалкилкарбоновые кислоты, β -аланин, 2-алкил- β -аланины, 2-циклоалкил- β -аланины, 2-арил- β -аланины, 2-гетероарил- β -аланины, 2-гетероциклил- β -аланины и (1-аминоциклоалкил)-уксусные кислоты, в которых значения алкил, циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил определены в данном разделе.

30 «**Необязательно замещенный ароматический цикл**» означает цикл, который может быть как ароматическим циклом, так и неароматическим циклом, значение которых определены в данном разделе.

35 «**Необязательно замещенный радикал**» означает радикал без заместителей или содержащий один или несколько заместителей.

40 «**Необязательно аннелированный (конденсированный) цикл**» означает конденсированный или неконденсированный цикл, значение которых определены в данном разделе.

50 «**Низший алкил**» означает линейный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода.

«**Параллельный синтез**» означает метод проведения химического синтеза комбинаторной библиотеки индивидуальных соединений.

5 «**1,3-Пропиленовый радикал**» означает $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ группу, которая содержит один или несколько одинаковых или различных «заместителей алкильных», значение которых определено в данном разделе.

10 «**Соединение-лидер**» («лидер») означает соединение с выдающейся (максимальной) физиологической активностью, связанной с конкретной биомишенью, относящейся к определенной (или несколькими) патологии или болезни.

15 «**Соединение-хит**» («хит») означает соединение, проявившее в процессе первичного скрининга искомую физиологическую активность.

20 «**Сульфоамильная группа**» означает $\text{G}^1\text{G}^2\text{NSO}_2-$ группу, замещенную или незамещенную «заместителем аминогруппы» G^1 и G^2 , значения которых определены в данном разделе.

25 «**Сульфонил**» означает G^3-SO_2- группу, в которой G^3 представляет собой алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероцикл, аннелированный гетероарилциклоалкенил, аннелированный гетероарилциклоалкил, аннелированный гетероарилгетероцикленил, аннелированный гетероарилгетероцикл, аннелированный арилциклоалкенил, аннелированный арилциклоалкил, аннелированный арилгетероцикленил, аннелированный арилгетероцикл, значение которых определено в данном разделе.

30 «**Темплейт**» означает общий структурный фрагмент группы соединений или соединений, входящих в «комбинаторную библиотеку».

35 «**Терапевтический коктейль**» представляет собой одновременно администрируемую комбинацию двух или более лекарственных препаратов, обладающих различным механизмом фармакологического действия и направленных на различные биомишени, участвующие в патогенезе заболевания.

40 «**Тиокарбамоил**» означает $\text{G}^1\text{G}^2\text{NC}(=\text{S})-$ группу. Карбамоил может иметь один или несколько одинаковых или различных «заместителей тиокарбамоильных» G^1 и G^2 , включая алкенил, алкил, арил, гетероарил, гетероцикл, значение которых определено в данном разделе.

45 «**Циклоалкил**» означает радикал, полученный от неароматической моно- или полициклической системы, включающей от 3 до 10 атомов углерода. Циклоалкил может иметь один или несколько «заместителей циклической системы», которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декалинил, норборнил, адамант-1-ил и т.п. Циклоалкил может быть аннелирован с ароматическими циклом или

50

гетероциклом. Предпочтительными «заместителями циклической системы» являются алкил, аралкокси, гидроксид или G^1G^2N , значение которых определено в данном разделе.

5 «Циклоалкилкарбонил» означает циклоалкил-C(=O)- группу, в которой значение циклоалкил определено в данном разделе. Представителями циклоалкилкарбонильных групп являются циклопропилкарбонил или циклогексилкарбонил.

10 «Циклоалкокси» означает циклоалкил-O- группу, в которой значение циклоалкил определено в данном разделе.

15 «Фармацевтическая композиция» обозначает композицию, включающую в себя активное начало (или несколько таковых) и, по крайней мере, один из компонентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих и воспринимающих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, измельчители, увлажнители, эмульгаторы, 20 суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки. Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный 25 изостеариловый спирт, полиоксиэтилен, сорбитол и сорбитовый эфир, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, а также смеси этих веществ. Защита от действия микроорганизмов может быть 30 обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, таких как, парабены, хлорбутанол, сорбиновая кислота и подобные им соединения. Композиция может включать также изотонические агенты, например, сахара, хлористый натрий и им подобные. Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов, замедляющих абсорбцию активного начала, 35 например, моностеарат алюминия и желатин. Примерами подходящих носителей, растворителей, разбавителей и средств доставки являются вода, этанол, полиспирты, а также их смеси, растительные масла (такие, как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие, как этилолеат). Примерами наполнителей являются 40 лактоза, молочный сахар, цитрат натрия, карбонат кальция, фосфат кальция и им подобные. Примерами измельчителей и распределяющих средств являются крахмал, алгиновая кислота и ее соли, силикаты. Примерами лубрикантов являются стеарат магния, лаурилсульфат натрия, тальк, а также полиэтиленгликоль с высоким 45 молекулярным весом. Фармацевтическая композиция для перорального, сублингвального, трансдермального, внутримышечного, внутривенного, подкожного, 50

местного или ректального введения активного начала, одного или в комбинации с другим активным началом, может быть введена животным и людям в стандартной форме введения, в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями. Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы, такие как таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, порошки, гранулы, жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии, сублингвальные и трансбуккальные формы введения, аэрозоли, имплантаты, местные, трансдермальные, подкожные, внутримышечные, внутривенные, интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения.

«Фармацевтически приемлемая соль» означает относительно нетоксичные органические или неорганические соли кислот и оснований, заявленных в настоящем изобретении. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе синтеза, выделения или очистки соединений или приготовлены специально. В частности, соли оснований могут быть получены специально, исходя из очищенного свободного основания заявленного соединения и подходящей органической или неорганической кислоты. Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, бисульфаты, фосфаты, нитраты, ацетаты, оксалаты, валериаты, олеаты, пальмитаты, стеараты, лаураты, бораты, бензоаты, лактаты, тозилаты, цитраты, малеаты, фумараты, сукцинаты, тартраты, мезилаты, малонаты, салицилаты, пропионаты, этансульфонаты, бензолсульфонаты, сульфаматы и им подобные. (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19). Соли заявленных кислот также могут быть специально получены реакцией очищенной кислоты с подходящим основанием, при этом могут быть синтезированы соли металлов и аминов. К металлическим относятся соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния, лития и алюминия, наиболее желательными из которых являются соли натрия и калия. Подходящими неорганическими основаниями, из которых могут быть получены соли металлов, являются гидроксид, карбонат, бикарбонат и гидрид натрия, гидроксид и бикарбонат калия, поташ, гидроксид лития, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид цинка. В качестве органических оснований, из которых могут быть получены соли заявленных кислот, выбраны амины и аминокислоты, обладающие достаточной основностью, чтобы образовать устойчивую соль, и пригодные для использования в медицинских целях (в частности, они должны обладать низкой токсичностью). К таким аминам относятся аммиак, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, бензиламин, дибензиламин, дициклогексиламин, пиперазин, этилпиперидин, трис(гидроксиметил)аминометан и подобные им. Кроме того, для солеобразования могут быть использованы гидроокиси тетраалкиламмония, например,

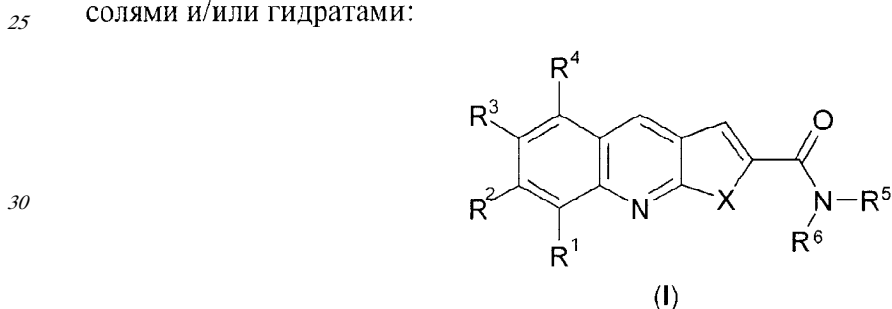
такие как, холин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний и им подобные. В качестве аминокислот могут быть использованы основные аминокислоты – лизин, орнитин и аргинин.

5 «Фрагмент» (скэффолд) означает структурную формулу части молекулы, характерную для группы соединений, или молекулярный каркас, характерный для группы соединений или соединений, входящих в «комбинаторную библиотеку».

10 «1,2-Этиленовый радикал» означает -CH₂-CH₂- группу, которая содержит один или несколько одинаковых или различных «заместителей алкильных», значение которых определено в данном разделе.

15 Целью настоящего изобретения являются новые азагетероциклические соединения, представляющие собой замещенные фууро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды и замещенные тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды, способы их получения и применения в качестве противотуберкулезных агентов.

20 Поставленная цель достигается замещенными фууро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамидами и тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамидами общей формулы (I) или их рацематами, или их оптическими изомерами, или их фармацевтически приемлемыми солями и/или гидратами:



где:

35 каждый из R¹, R², R³, R⁴ представляет собой заместитель циклической системы, выбранный из водорода, галогена, C₁-C₆-алкила; C₁-C₆-алкокси группы;

X представляет собой гетероатом, выбранный из кислорода или серы;

40 R⁵ и R⁶ независимо друг от друга представляют собой заместители аминогруппы, выбранные из водорода, возможно замещенного C₁-C₆-алкила; возможно замещенного C₃-C₆-циклоалкила, который может быть аннелирован с бензольным кольцом; возможно замещенного фенила, который может быть аннелирован с диоксолом, диоксином, с группой -(CH₂)_n, где n = 4-6, или с 5-6-членным возможно замещенным и возможно конденсированным азагетероциклилом; возможно замещенного насыщенного или ненасыщенного 5-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и возможно конденсированного с бензольным кольцом,

50

или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 5-6-членный азаетероцикл, возможно содержащий дополнительно гетероатом, выбранный из азота, и возможно аннелированный с бензольным кольцом или спирокоонденсированный с диоксолом;

при этом заместители в указанном алкиле, циклоалкиле, фениле и гетероциклиле выбираются из атомов галогена, возможно замещенного C_1 - C_6 -алкила, CF_3 , возможно замещенного C_3 - C_6 -циклоалкила, возможно замещенного фенила, 5-6-членного гетероциклила, нитро-группы, замещенной аминогруппы, алкилоксикарбонила, замещенного карбонила, аминокарбонила, алкилсульфанила; **исключая**

соединения, в которых $X=O$, $R^1=R^2=R^4=R^5=R^6=H$, $R^3=H$, CH_3 , OCH_3 ;

соединения, в которых $X=S$, $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$, $R^6=H$, 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил;

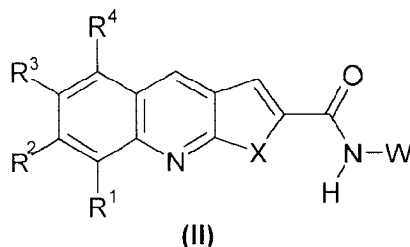
соединения, в которых $X=S$, $R^1=R^3=R^4=R^5=H$, $R^2=CH_3$, $R^6=H$, CH_3 , 2,5-диоксопирролидин-1-ил, 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил, или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3,5-диметил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил, 5-метил-1H-пиразол-3(2H)-оксо-2-ил;

соединения, в которых $X=S$, $R^1=R^2=R^4=R^5=H$, R^3 =трет-бутил, $R^6=H$, $(CH_2)_2NH$ Вос, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_2NHCH_3$, $(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $(CH_2)_2CN$, CH_2CN , [1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-азетидин-3-ил], 2-оксо-азетидин-3-ил, 2-амино-1-(S)-фенил-этил, 2(S)-амино-1-(3-аминофенил)этил, 2-амино-1(S)-{3-[(пиразин-2-карбонил)амино]фенил}этил, 2-амино-1(S)-{3-[(3-аминопиразин-2-карбонил)амино]фенил}этил, 2-амино-1(S)-{3-[(5-метил-изоксазол-3-карбонил)амино]фенил}этил;

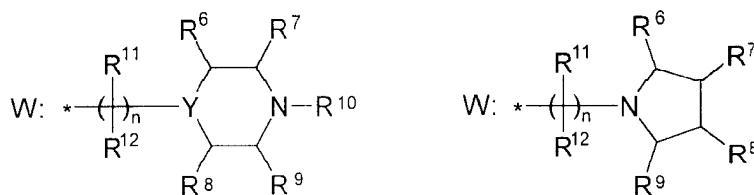
и соединения, в которых $X=S$, $R^1=R^2=R^4=R^5=H$, R^3 =1-метил-циклопентил, R^6 =2-амино-1(S)-{3-[(фуран-2-карбонил)амино]фенил}этил, 2-амино-1(S)-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-карбонил)-амино]фенил}этил.

Согласно изобретению более предпочтительными являются замещенные фуро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды и тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды, содержащие пиперидиновый, пиперазиновый или пирролидиновый фрагмент, общей формулы II:

5



10



15

где:

R^1, R^2, R^3, R^4 и X имеют вышеуказанное значение;

W представляет собой замещенные пиперидин, пиперазин или пирролидин;

20

R^6, R^7, R^8, R^9 и R^{10} независимо друг от друга представляют собой водород, возможно замещенные C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, возможно замещенный фенил, этоксикарбонил, карбамоил, оксо-группу;

25

n - означает число $-C(R^{11}R^{12})-$ групп и принимает значения от 0 до 3;

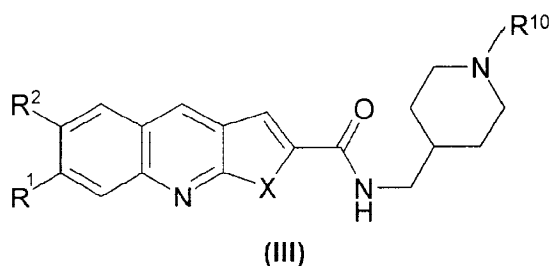
R^{11}, R^{12} представляют собой водород;

Y представляет собой углерод или азот.

30

Согласно изобретению более предпочтительными являются *N*-((пиперидин-4-ил)метил)фуро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды и *N*-((пиперидин-4-ил)метил)тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды общей формулы III:

35



40

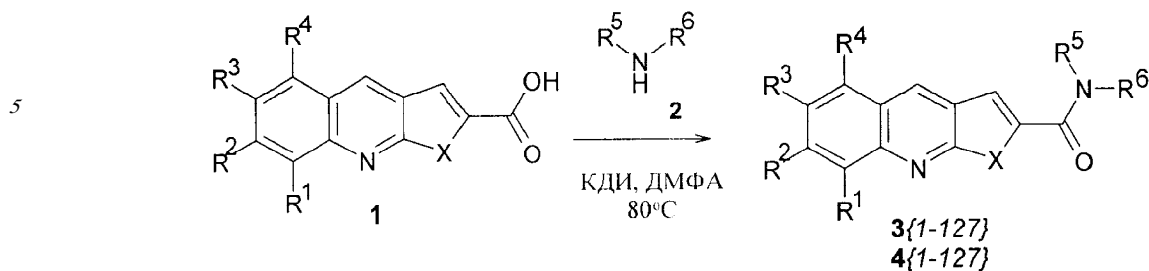
где: R^1, R^2, R^{10} и X имеют вышеуказанное значение.

45

Согласно изобретению соединения общей формулы I, представляющие собой замещенные фуро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды 3{1-127} и тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды 4{1-127}, получают при взаимодействии соответствующих карбоновых кислот 1 с подходящими аминами 2 в присутствии 1,1'-карбонилдиимдазола (КДИ) в среде органического растворителя по схеме 1.

50

Схема 1



Предметом данного изобретения является также активное начало для фармацевтических композиций и лекарственных средств, представляющее собой, по крайней мере, одно соединение общей формулы I.

Предметом данного изобретения является также фармацевтическая композиция для лечения и предупреждения развития туберкулеза у людей и теплокровных животных, содержащая фармацевтически эффективное количество нового активного начала, представляющего собой, по крайней мере, одно соединение общей формулы I.

Фармацевтическая композиция может включать фармацевтически приемлемые эксципиенты. Под фармацевтически приемлемыми эксципиентами подразумеваются разбавители, вспомогательные агенты и/или носители, применяемые в сфере фармацевтики. Фармацевтическая композиция наряду с активным началом общей формулы I по настоящему изобретению может включать и другие активные ингредиенты, при условии, что они не вызывают нежелательных эффектов, например, аллергических реакций.

При необходимости использования фармацевтических композиций по настоящему изобретению в клинической практике они могут смешиваться для изготовления различных форм, при этом они могут включать в свой состав традиционные фармацевтические носители, например, пероральные формы (такие как, таблетки, желатиновые капсулы, пилюли, растворы или суспензии); формы для инъекций (такие как, растворы или суспензии для инъекций, или сухой порошок для инъекций, который требует лишь добавления воды для инъекций перед использованием); местные формы (такие как, мази или растворы).

Носители, используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению, представляют собой носители, которые применяются в сфере фармацевтики для получения распространенных форм, в том числе: в пероральных формах используются связующие вещества, смазывающие агенты, дезинтеграторы, растворители, разбавители, стабилизаторы, суспендирующие агенты, бесцветные агенты, корригенты вкуса; в формах для инъекций используются антисептические агенты,

солюбилизаторы, стабилизаторы; в местных формах используются основы, разбавители, смазывающие агенты, антисептические агенты.

5 Предметом данного изобретения является также способ получения новой фармацевтической композиции смешением с инертным наполнителем и/или растворителем активного начала, представляющего собой, по крайней мере, одно соединение общей формулы I.

10 Предметом данного изобретения является также лекарственное средство в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, включающее в свой состав активное начало, представляющее собой, по крайней мере, одно соединение общей формулы I, или фармацевтическую композицию, включающую это активное начало, предназначенное для лечения и предупреждения развития туберкулеза.

20 Предметом данного изобретения является также терапевтический коктейль для профилактики и лечения туберкулеза у людей и животных, включающий новое лекарственное средство, содержащее активное начало общей формулы I.

25 Предметом данного изобретения является также способ профилактики и лечения туберкулеза у людей и животных путем введения теплокровному животному или человеку нового лекарственного средства или нового терапевтического коктейля, содержащего активное начало общей формулы I.

30 Лекарственные средства могут вводиться перорально или парентерально (например, внутривенно, подкожно, внутривнутрибрюшинно или местно.) Клиническая дозировка фармацевтической композиции или лекарственного средства, содержащих активное начало общей формулы I, у пациентов может корректироваться в зависимости от: терапевтической эффективности и биодоступности активных ингредиентов в организме, скорости их обмена и выведения из организма, а также в зависимости от возраста, пола и стадии заболевания пациента. при этом суточная доза у взрослых
40 обычно составляет 10 ~ 500 мг, предпочтительно – 50 ~ 300 мг. Поэтому во время приготовления фармацевтических композиций по настоящему изобретению в виде единиц дозировки необходимо учитывать вышеназванную эффективную дозировку, при этом каждая единица дозировки препарата должна содержать 10 ~ 500 мг активного
45 начала общей формулы I, предпочтительно – 50 ~ 300 мг. В соответствии с указаниями врача или фармацевта данные препараты могут приниматься несколько раз в течение определенных промежутков времени (предпочтительно – от одного до шести раз).

50 Изобретение поясняется рисунком, на котором представлено изменение веса мышей в процессе лечения (Фиг. 1).

Ниже изобретение описывается с помощью примеров получения конкретных соединений и комбинаторной библиотеки, а также их испытаний на противотуберкулезную активность. Структуры полученных соединений были подтверждены данными NMR и LC MS спектроскопии. Представленные примеры иллюстрируют, но не ограничивают данное изобретение.

Пример 1. Общий способ получения замещенных тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоновых кислот **1** (X = S).

Карбонат калия (0,3 моль) суспендируют в растворе замещенного 2-хлор-3-формил-хинолина (0,1 моль) и этилтиоацетата (0,1 моль) в ДМФА (50 мл). К суспензии при перемешивании при комнатной температуре по каплям добавляют воду до получения прозрачного раствора. Реакционную смесь кипятят в течение 6 часов, охлаждают до комнатной температуры, растворитель упаривают на роторном испарителе. Остаток растирают с водным раствором уксусной кислоты. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Продукт кристаллизуют из диоксана. Выход конечных соединений составляет 50-85%.

Пример 2. Общий способ получения замещенных фууро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоновых кислот **1** (X = O).

Суспензию 0,1 моль замещенного 2-хлор-3-формил-хинолина в 350 мл конц. соляной кислоты нагревают при кипении до полного растворения осадка, охлаждают до комнатной температуры и выливают на толченый лед. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и при необходимости перекристаллизовывают из водной уксусной кислоты. Выход замещенных 2-окси-3-формил-хинолинов составляет 65-80%.

Диэтилброммалонат (0,2 моль) добавляют по каплям к суспензии полученного на предыдущей стадии соединения (0,13 моль) и толченого поташа (0,27 моль) в сухом ДМФА (200 мл), предварительно нагретой до 115-120⁰С. Смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 минут, охлаждают до 20⁰С и выливают в холодную воду. Полученную смесь нейтрализуют HCl, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Полученный этиловый эфир замещенной фууро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоновой кислоты **1** (X = O) гидролизуют спиртовым раствором КОН при комнатной температуре. Выход замещенных фууро[2,3-*b*]хинолин-2- карбоновых кислот **1** (X = O) составляет 50-60%.

Пример 3. Общий способ получения комбинаторных библиотек фууро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамидов **3**{1-127} и тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамидов **4**{1-127}.

К раствору кислоты **1** (300 ммоль) в 200 мл сухого диметилформамида прибавляют небольшими порциями 48,6 г (305 ммоль) 1,1'-карбонилдиимидазола. Полученную смесь перемешивают при 60-80⁰С в течение 2-4 часов, охлаждают до комнатной температуры и доводят общий объем реакционной смеси до 500 мл добавлением сухого ДМФА. Для проведения комбинаторного синтеза полученный раствор разливают в 100 пробирок по 5 мл. В каждую пробирку добавляют раствор соответствующего амина (3,10 ммоль), растворенного в 3 мл сухого ДМФА. Реакционные смеси перемешивают при 60-80⁰С в течение 2-6 часов. По окончании реакции смеси охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водным раствором бикарбоната натрия (25 мл, 2,5%), образующийся осадок отфильтровывают, промывают водой, при необходимости перекристаллизовывают из подходящего растворителя. Соединения **3** и **4** получают с выходом 72-92% (таблицы 1 и 2).

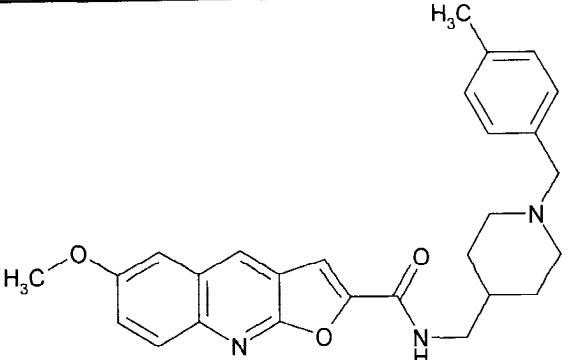
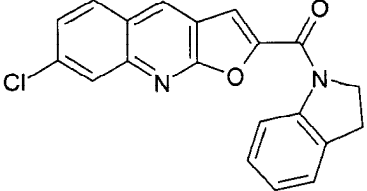
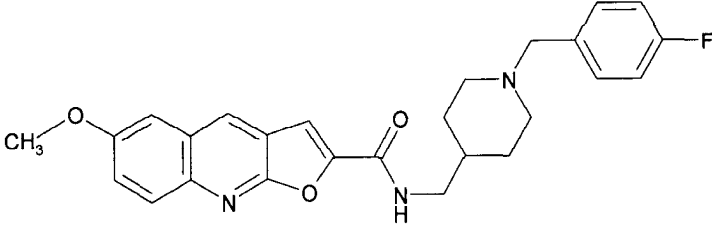
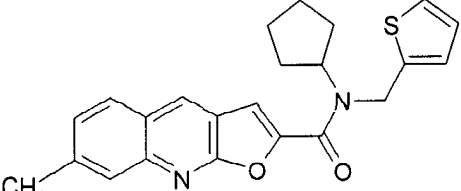
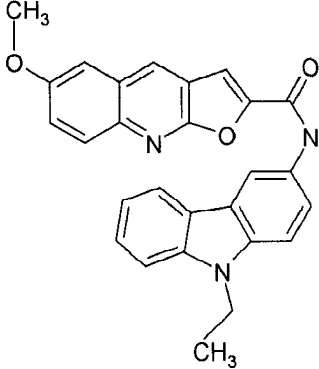
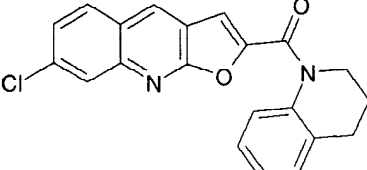
Спектральные характеристики репрезентативных соединений комбинаторных библиотек **3** и **4**:

7-Метокси-N-{{1-(3-метилбензил)пиперидин-4-ил|метил}фууро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамид 3{1}: ЖХМС m/z 445 (M^+); ¹H NMR (ДМСО_d₆ + ССl₄, δ): 1,2-2,0 (м, 9H), 2,3 (с, 3H), 3,2 (т, $J = 10,2$ Гц, 2H), 3,4 (с, 2H), 4,0 (с, 3H), 6,92 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,11 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,3 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 7,1$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,5-8,58 (уш.т, 1H, NH).

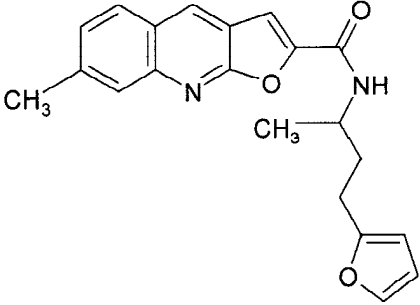
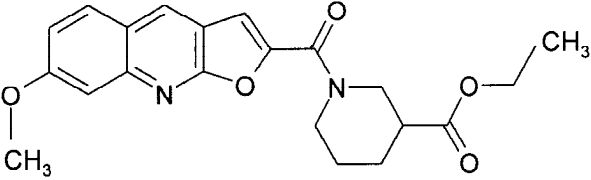
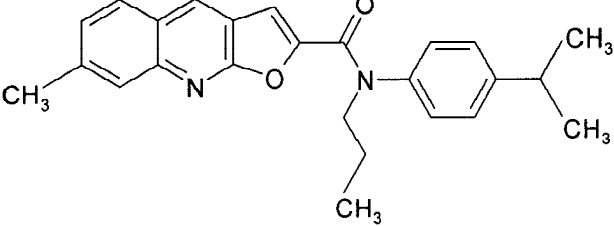
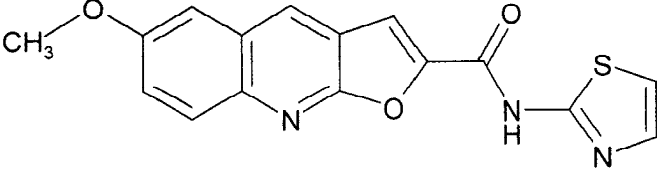
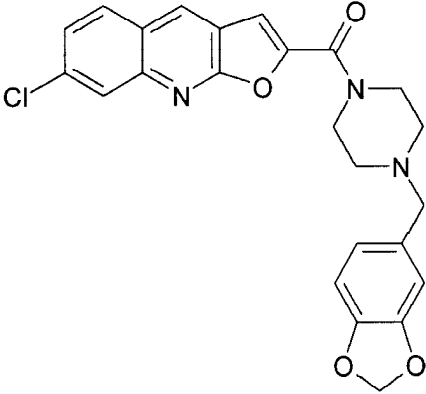
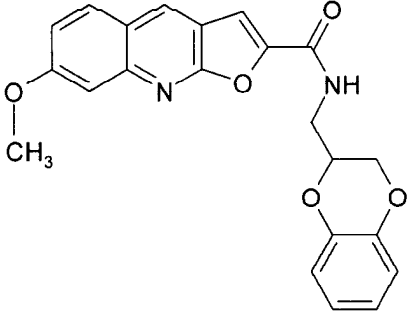
6-Метил-N-{{1-(2-метилбензил)пиперидин-4-ил|метил}тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамид 4{1}: ЖХМС m/z 445 (M^+); ¹H NMR (ДМСО_d₆ + ССl₄, δ): 8.58 (с, 1H), 7.92 (м, 1H), 7.76 (уш.с, 1H), 7.41 (м, 1H), 7.18 (м, 1H), 7.11 (м, 1H), 6.77 – 6.83 (м, 2H), 4.70 (с, 2H), 3.17 (д, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.66-2.70 (м, 4H), 2.52 (с, 3H – перекрытие с сигналом d_6 -DMSO), 2.37 (с, 3H), 1.94 (м, 1H), 1.44-1.78 (м, 4H).

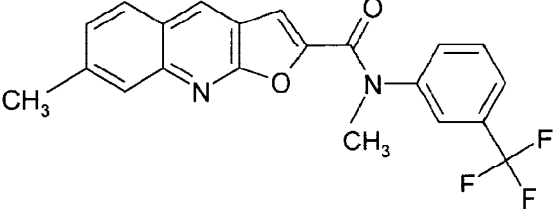
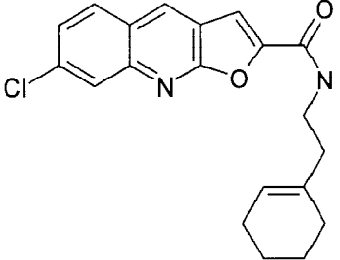
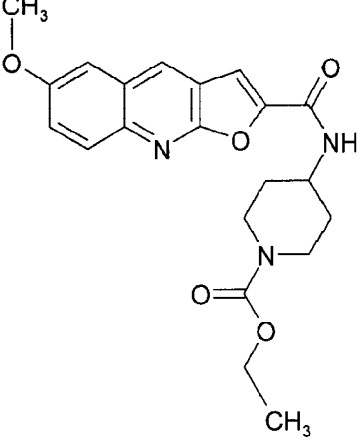
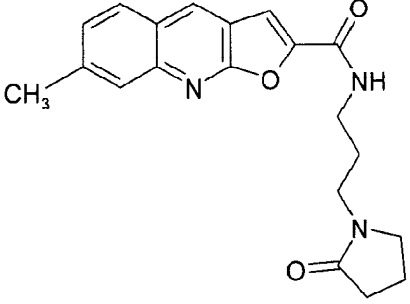
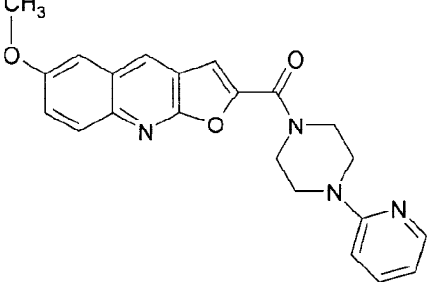
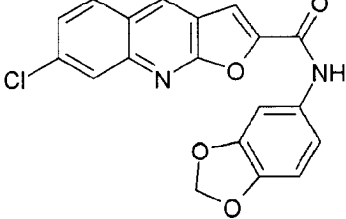
Таблица 1. Комбинаторная библиотека фууро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамидов 3{1-127}

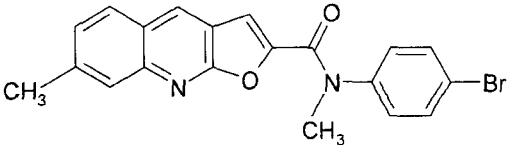
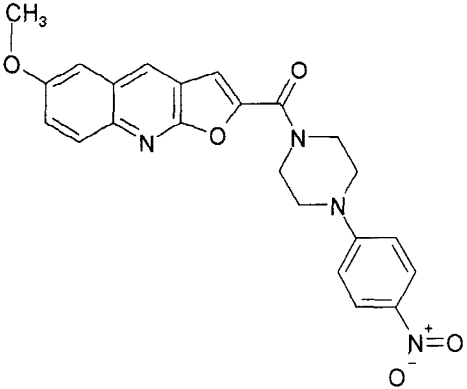
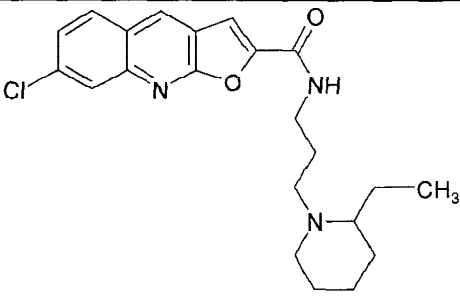
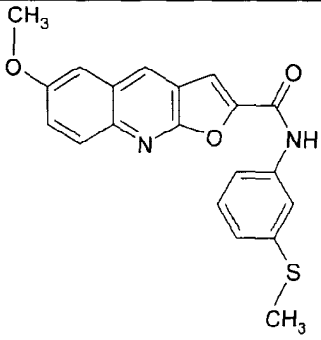
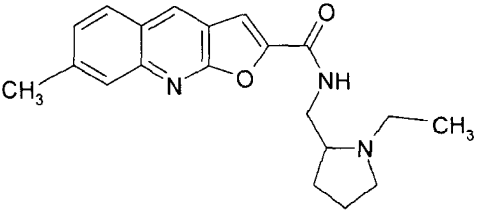
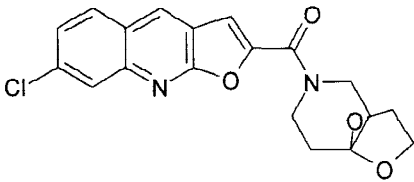
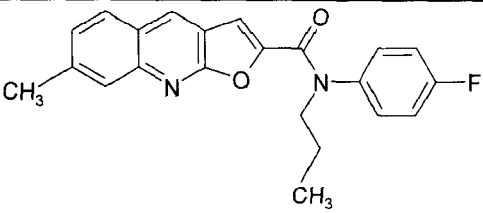
№	Структура соединения	МВ	ЖХМС
3{1}		443.55	444

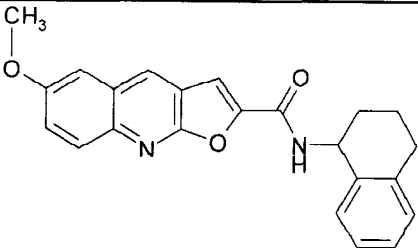
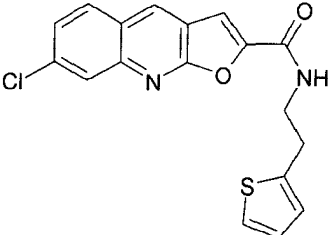
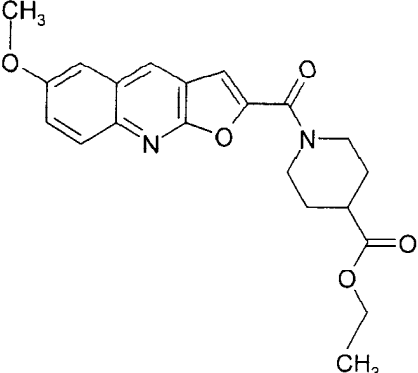
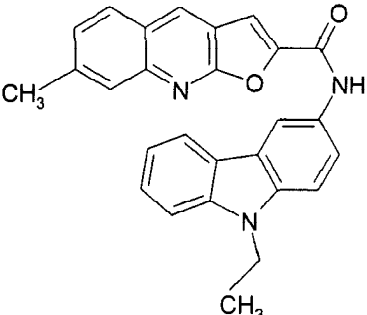
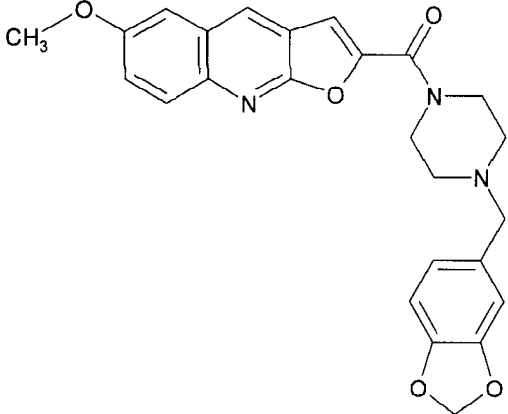
5 10 3{2}		443.55	444
15 3{3}		348.79	350
20 25 3{4}		447.51	449
30 3{5}		390.51	392
35 40 3{6}		345.49	436
45 3{7}		362.82	364

50

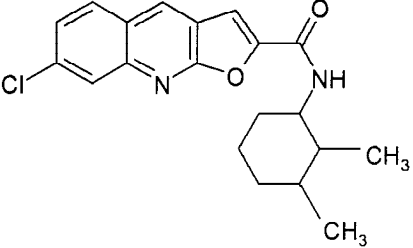
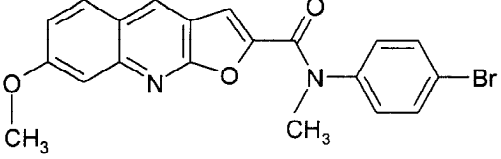
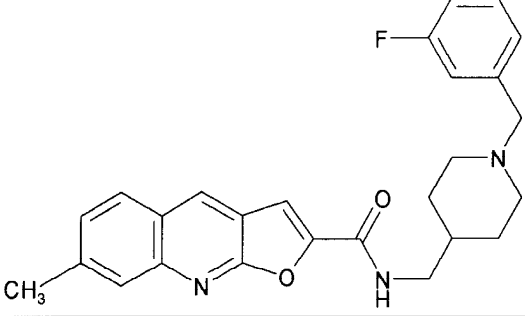
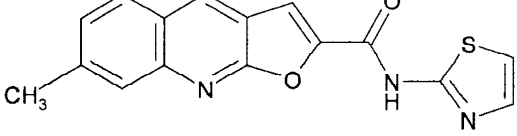
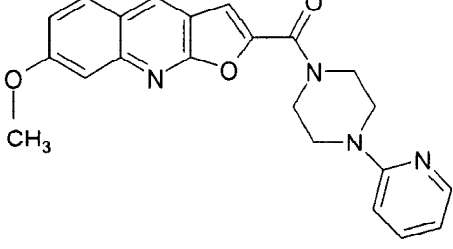
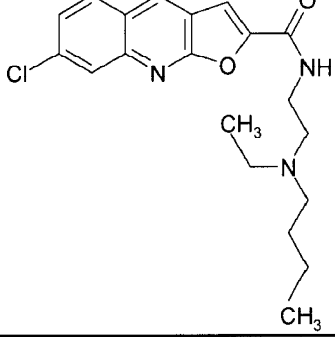
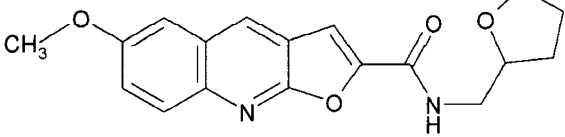
5	3{8}		348.41	349
10	3{9}		382.42	383
15	3{10}		386.5	387
20	3{11}		325.35	326
25	3{12}		449.9	451
30	3{13}		390.4	391
35				
40				
45				
50				

5 3{14}		384.36	385
10 3{15}		354.84	356
15 3{16}		397.43	398
20 3{17}		351.41	352
35 3{18}		388.43	389
40 3{19}		366.76	368

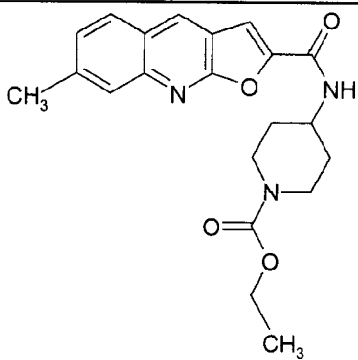
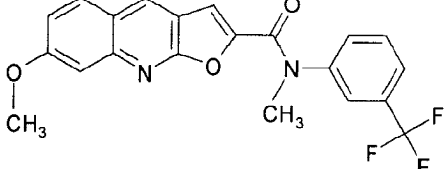
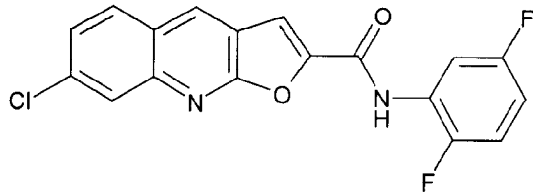
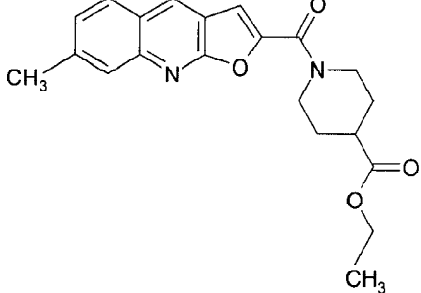
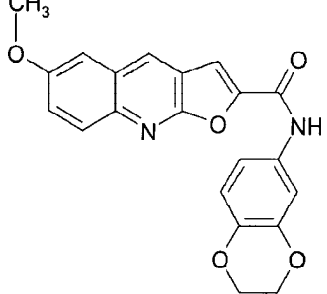
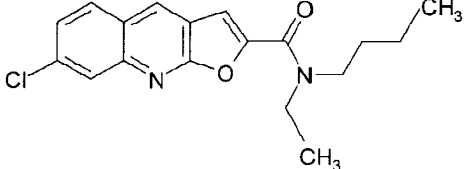
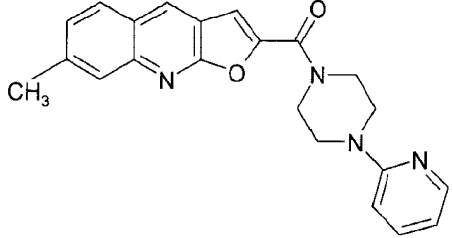
3{20}		395.26	396
3{21}		432.44	433
3{22}		399.92	401
3{23}		364.43	365
3{24}		337.43	338
3{25}		372.81	374
3{26}		362.41	363

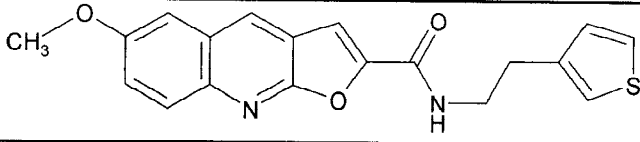
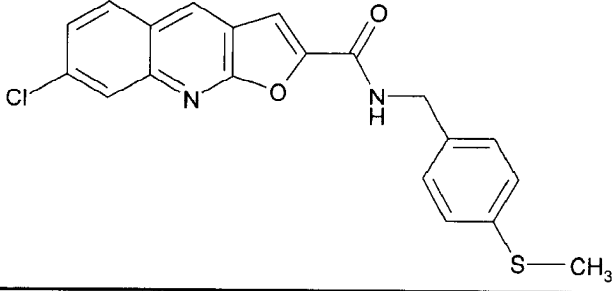
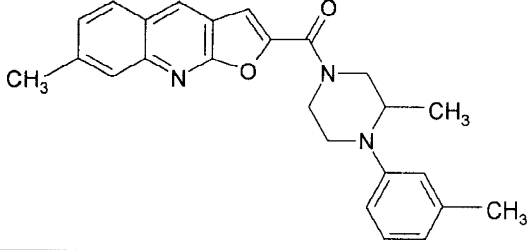
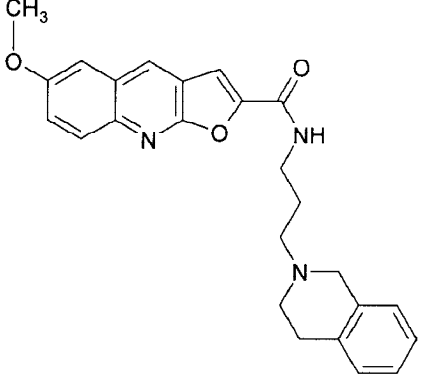
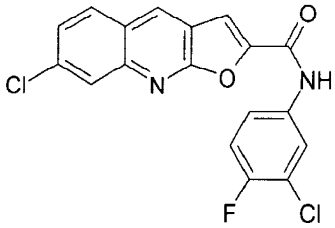
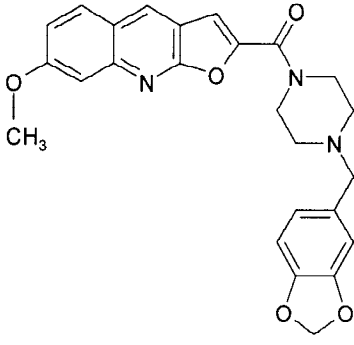
5	3{27}		372.43	373
10	3{28}		356.83	358
15				
20	3{29}		382.42	383
25				
30	3{30}		419.49	420
35				
40	3{31}		445.48	446
45				

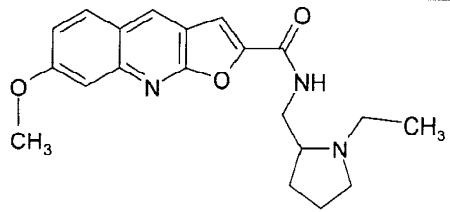
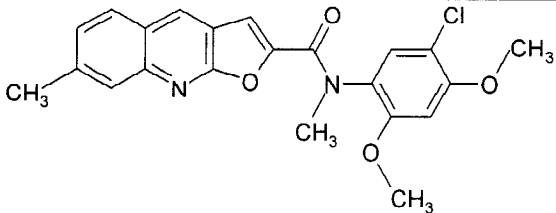
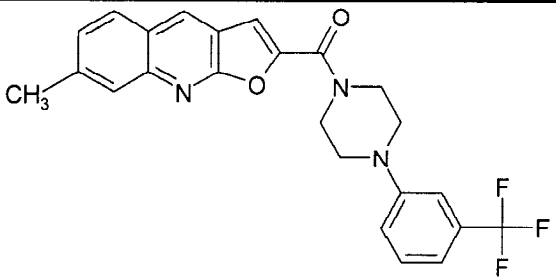
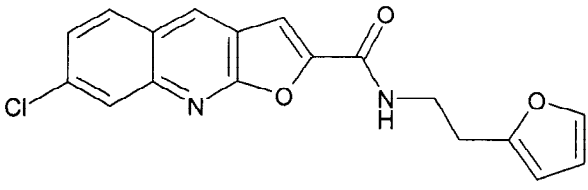
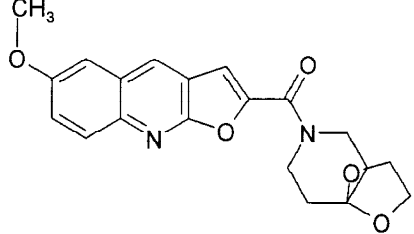
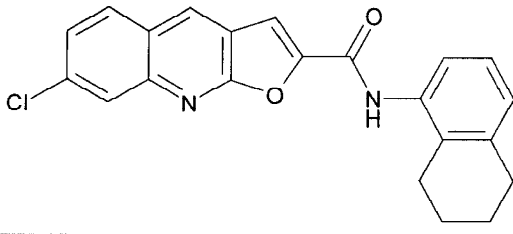
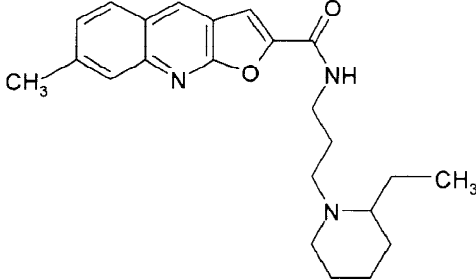
50

5	3{32}		356.86	358
10	3{33}		411.26	412
15	3{34}		431.51	433
20	3{35}		309.35	310
25	3{36}		388.43	389
30	3{37}		373.89	375
35	3{38}		326.36	327

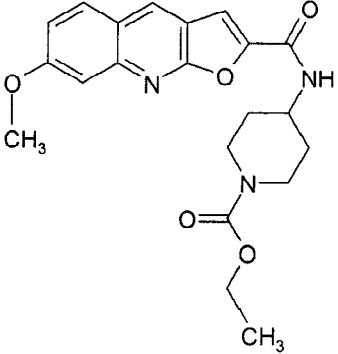
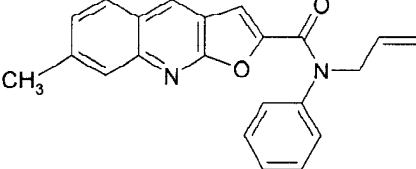
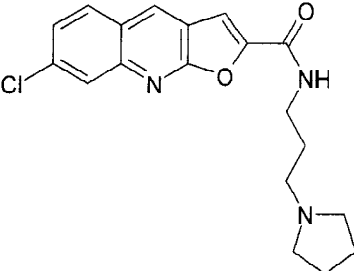
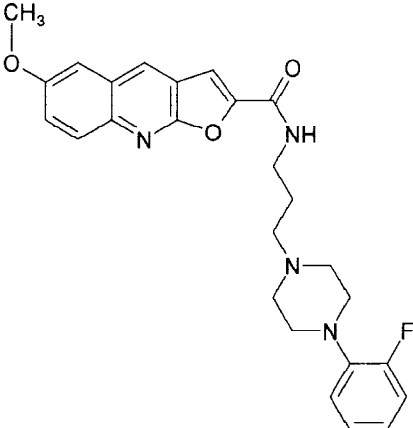
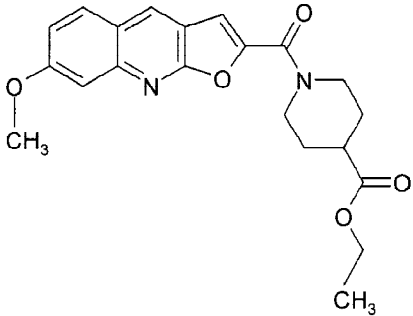
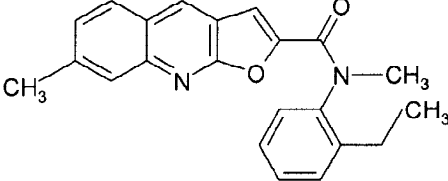
50

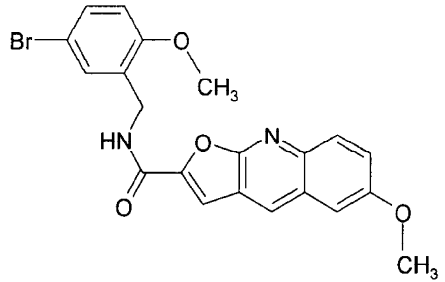
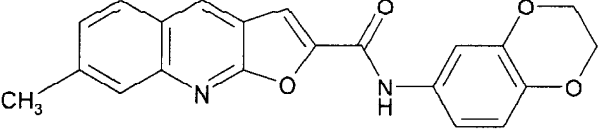
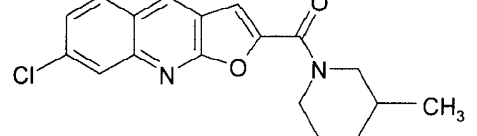
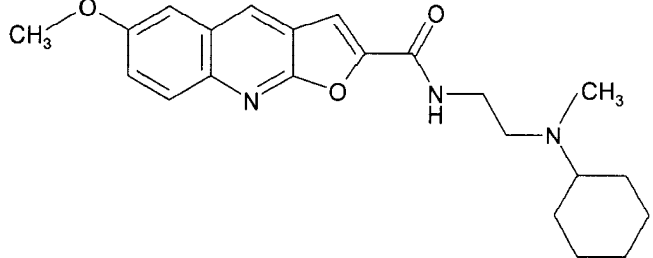
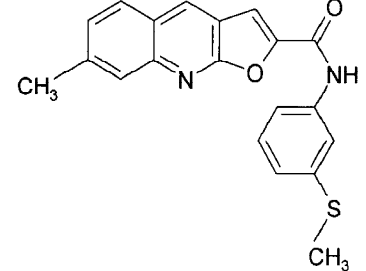
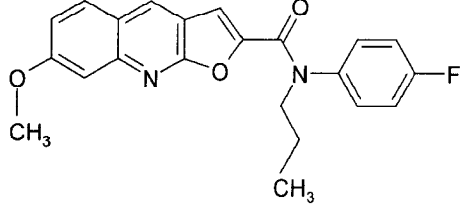
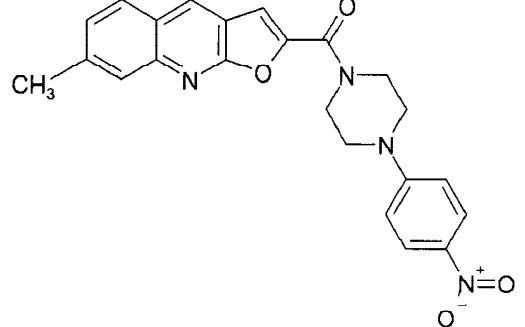
5 10 15		381.44	382
20		400.36	401
25		358.73	360
30		366.42	367
35		376.37	377
40		330.82	332
45		372.43	373

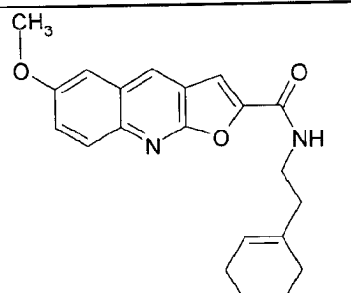
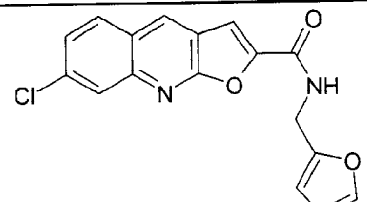
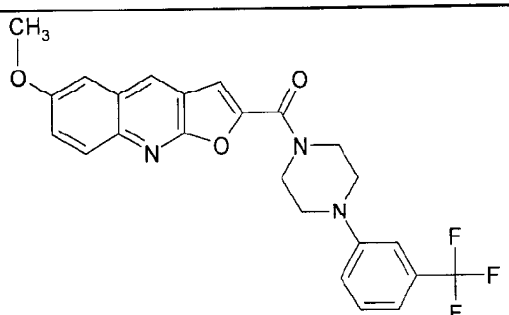
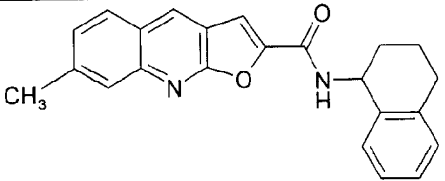
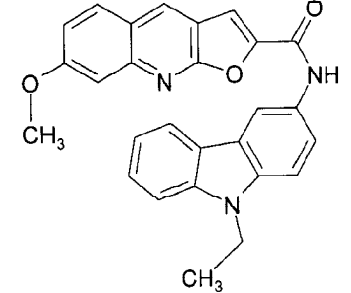
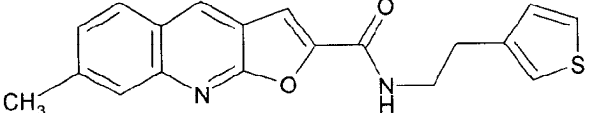
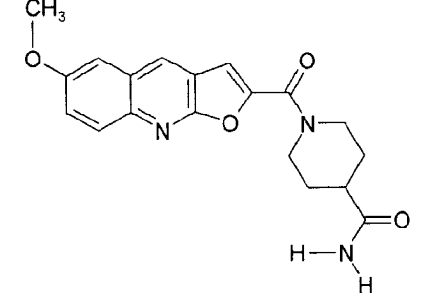
3{46}		352.41	353
3{47}		382.87	384
3{48}		399.50	400
3{49}		415.50	416
3{50}		375.19	376
3{51}		445.48	446

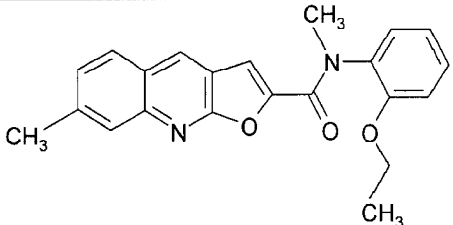
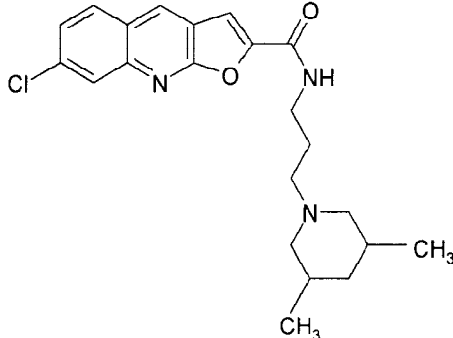
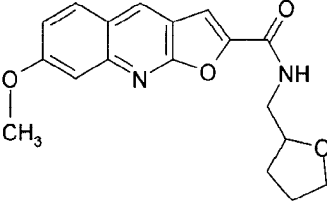
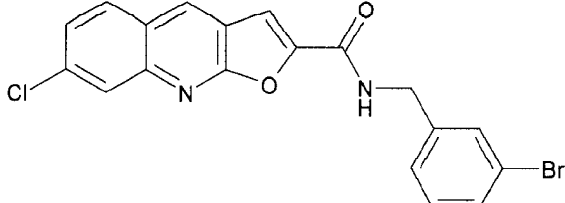
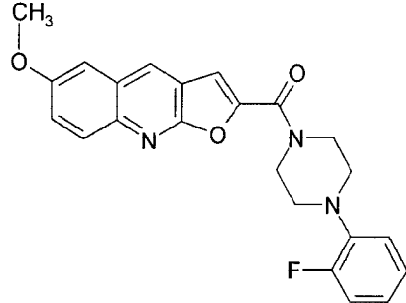
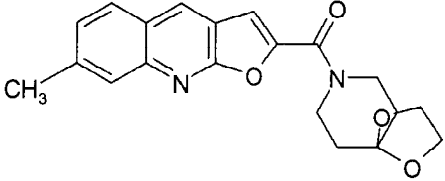
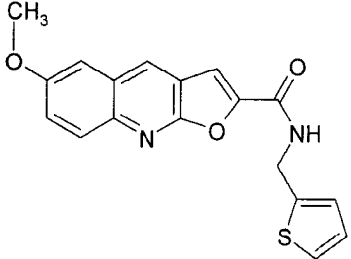
5	3{52}		353.42	354
10	3{53}		410.86	412
15	3{54}		439.44	440
20	3{55}		340.77	342
25	3{56}		368.39	369
30	3{57}		376.85	378
35	3{58}		379.51	381

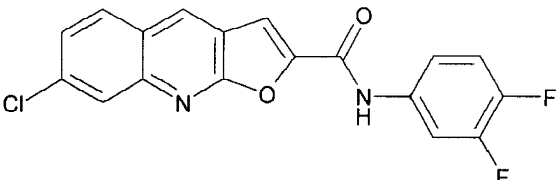
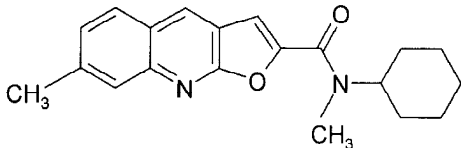
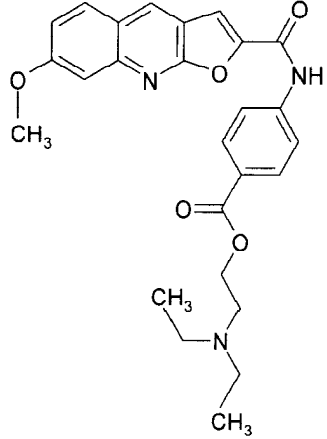
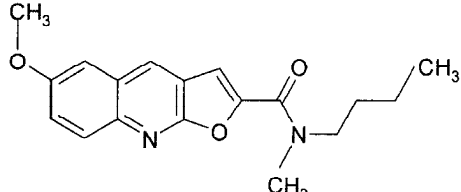
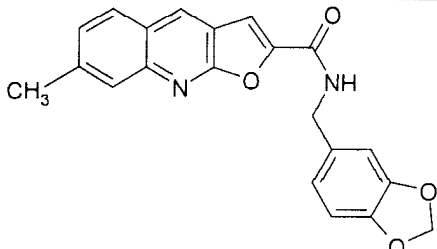
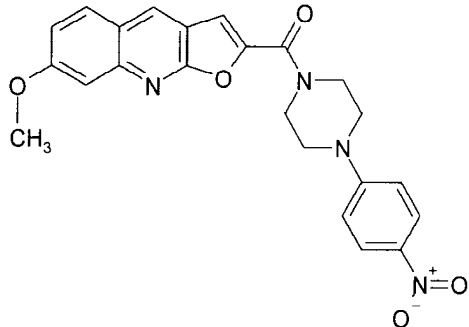
50

5	3{59}		379.43	398
10				
15	3{60}		342.40	343
20	3{61}		357.84	359
25				
30	3{62}		462.53	464
35				
40	3{63}		382.42	383
45				
50	3{64}		344.42	345

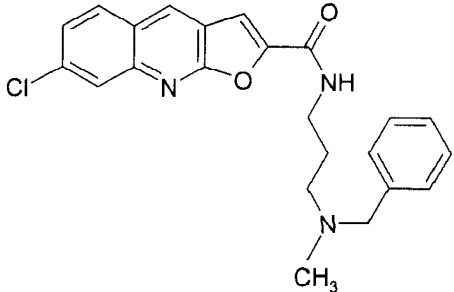
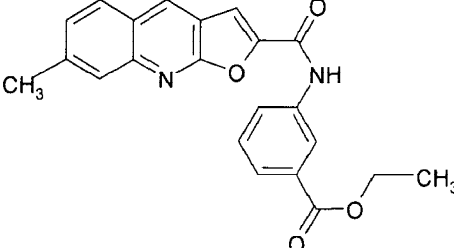
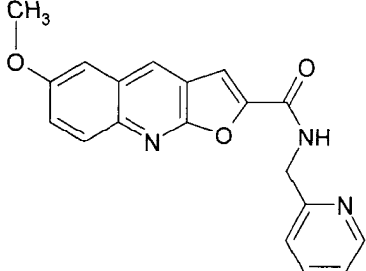
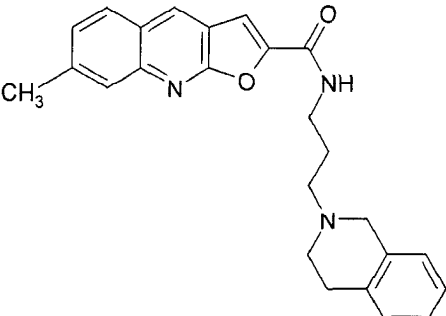
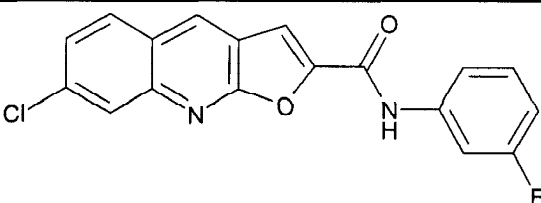
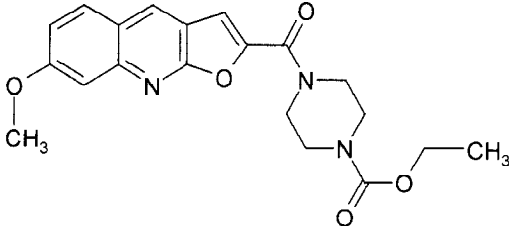
5	3{65}		441.28	442
10	3{66}		360.37	361
15	3{67}		328.80	330
20	3{68}		381.48	382
25	3{69}		348.43	349
30	3{70}		378.41	379
35	3{71}		416.44	417
40				
45				
50				

5	3{72}		350.42	351
10	3{73}		326.74	328
15	3{74}		455.44	456
20	3{75}		356.43	357
25	3{76}		435.49	436
30	3{77}		336.42	337
35	3{78}		353.38	354
40				
45				
50				

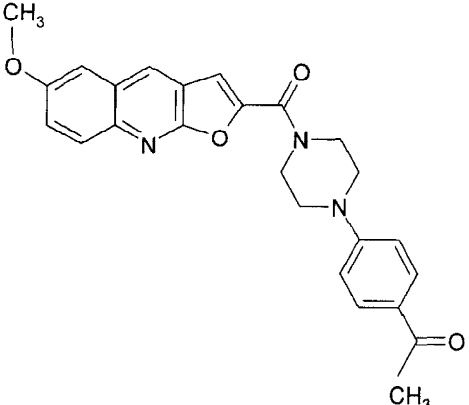
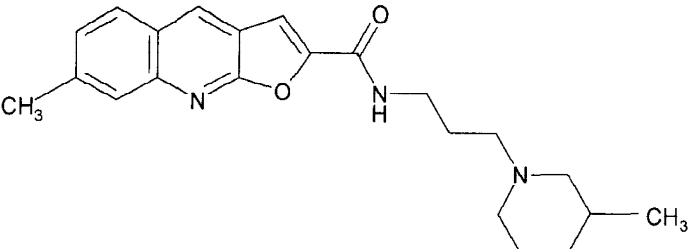
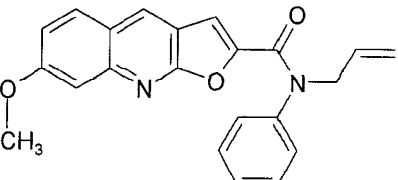
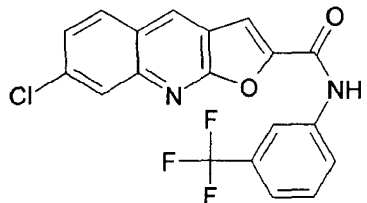
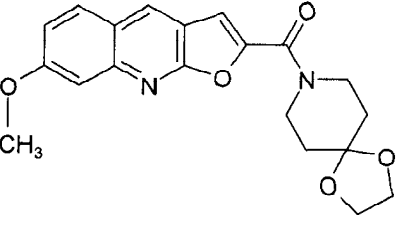
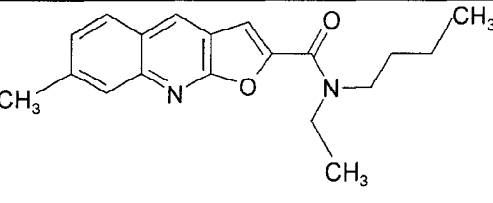
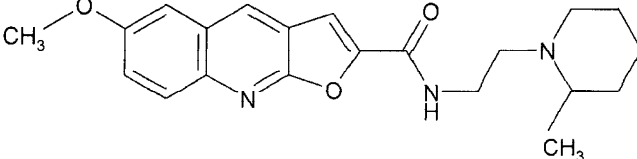
5	3{79}		360.42	361
10	3{80}		399.92	401
15	3{81}		326.36	327
20	3{82}		415.68	417
25	3{83}		405.43	406
30	3{84}		352.39	353
35	3{85}		338.39	339
40				
45				
50				

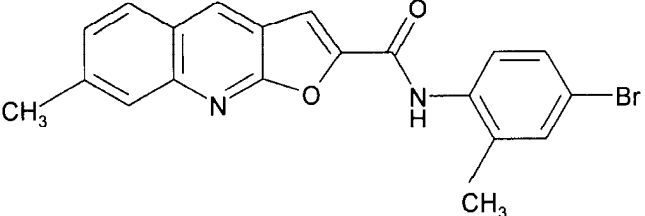
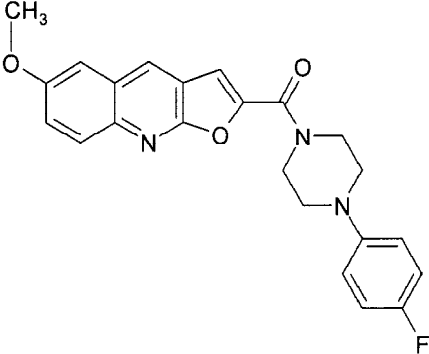
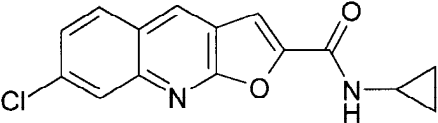
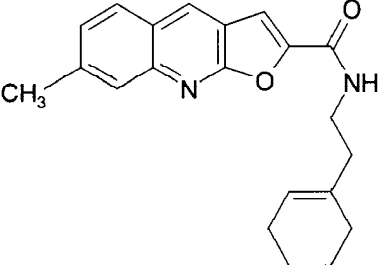
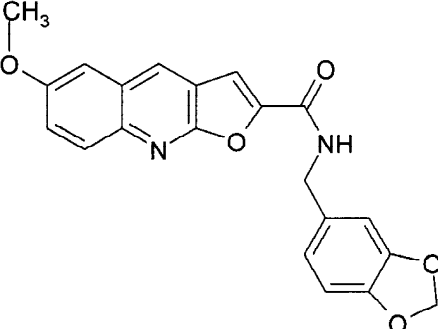
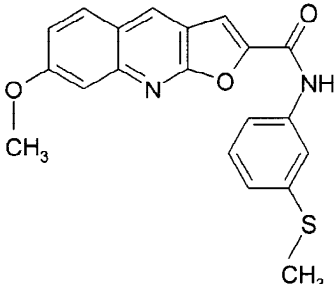
5 3{86}		358.73	360
10 3{87}		322.41	323
15 3{88}		461.52	463
20 3{89}		312.37	313
25 3{90}		360.37	361
30 3{91}		432.44	433

50

5	3{92}		407.90	409
10	3{93}		374.40	375
15	3{94}		333.35	334
20	3{95}		399.50	400
25	3{96}		340.74	342
30	3{97}		383.41	384

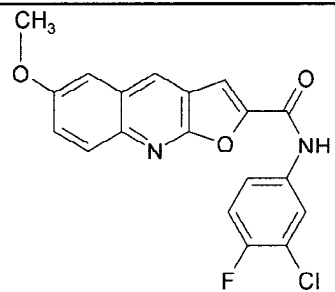
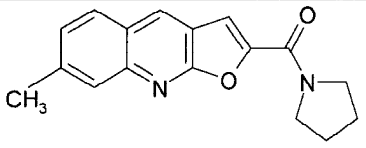
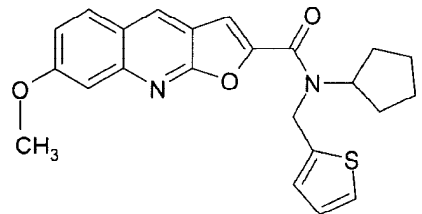
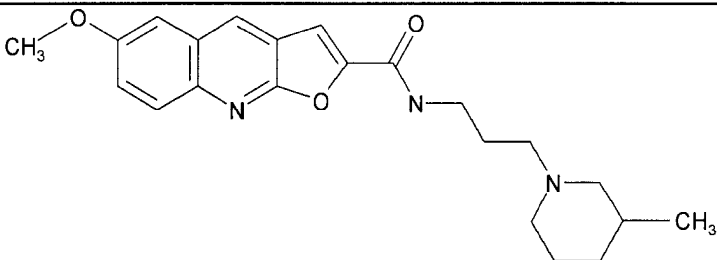
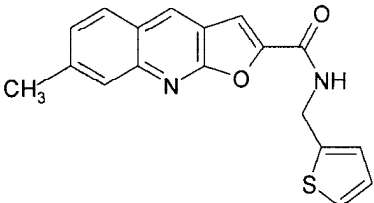
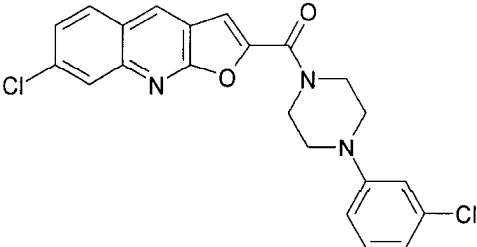
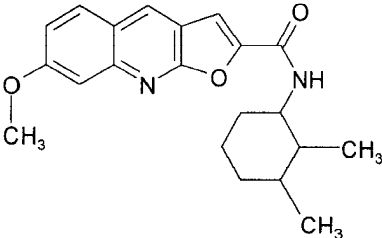
50

5 10 3{98}		429.48	430
15 20 3{99}		365.48	366
25 3{100}		358.40	359
30 3{101}		390.75	392
35 3{102}		368.39	369
40 3{103}		310.40	311
45 50 3{104}		367.45	368

5 3{105}		395.26	396
10 3{106}		405.43	406
15 3{107}		286.72	288
20 3{108}		334.42	335
25 3{109}		376.37	377
30 3{110}		364.43	365

50

5	3{111}		399.50	400
10	3{112}		339.44	340
15	3{113}		338.41	339
20	3{114}		354.77	356
25	3{115}		405.41	406
30	3{116}		441.58	443
35				
40				
45				
50				

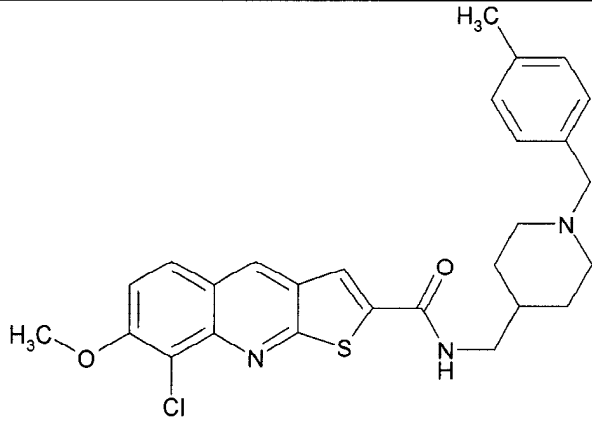
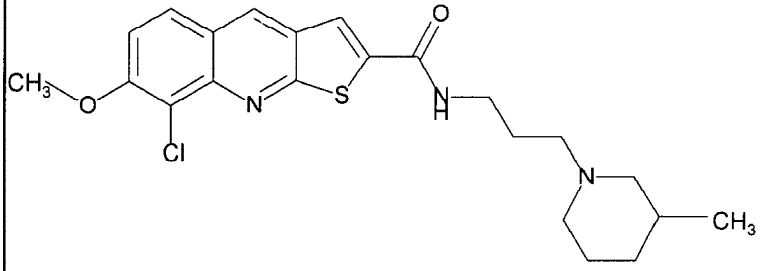
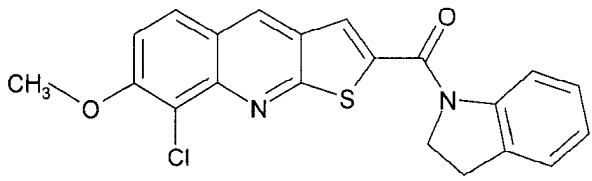
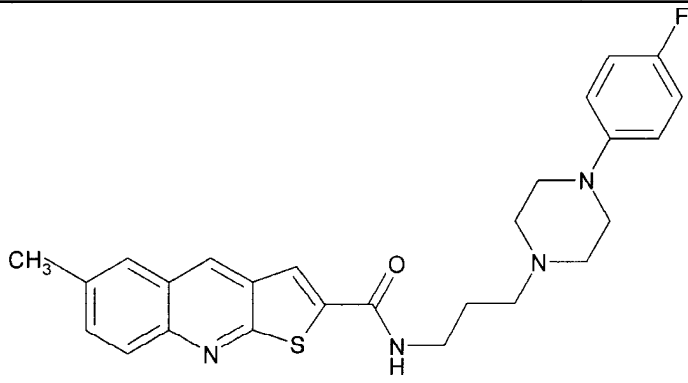
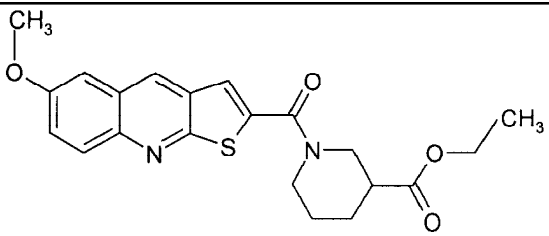
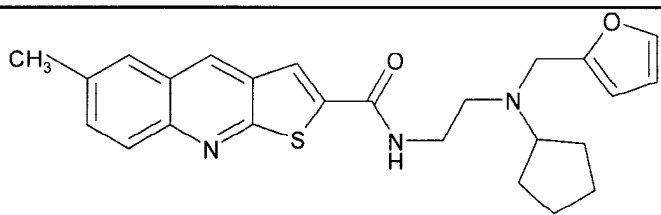
5	3{117}		370.77	372
10	3{118}		280.33	281
15	3{119}		406.51	407
20	3{120}		381.48	382
25	3{121}		322.39	323
30	3{122}		426.31	427
35	3{123}		352.44	353

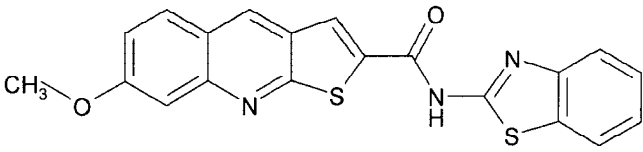
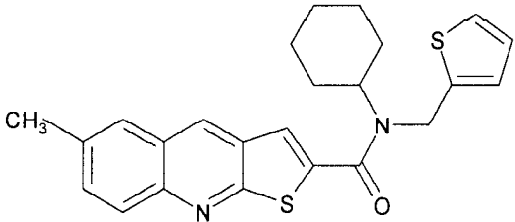
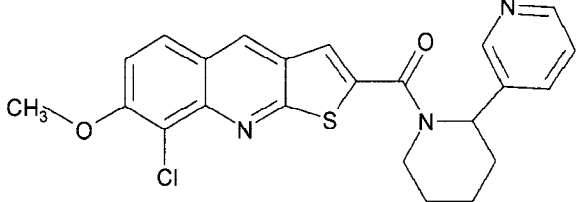
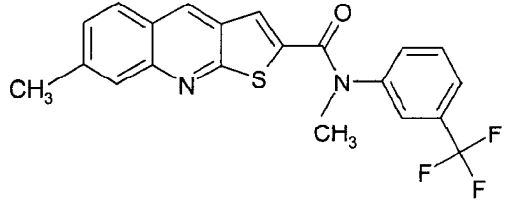
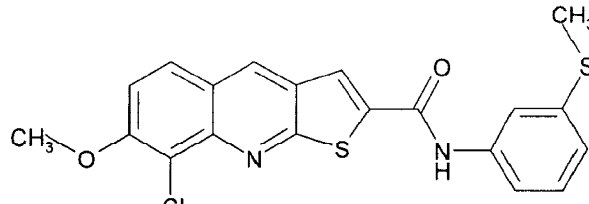
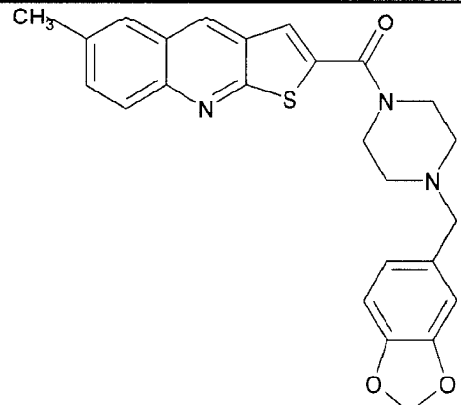
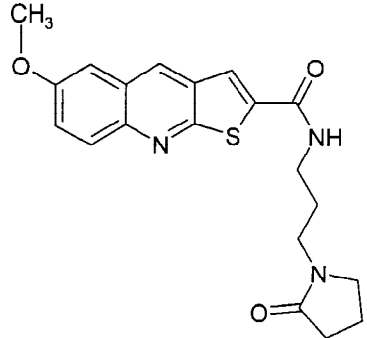
50

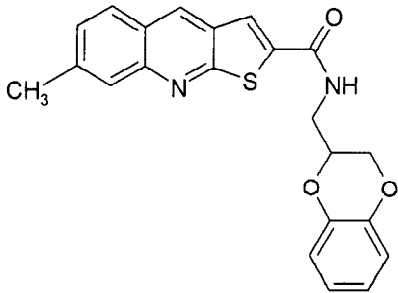
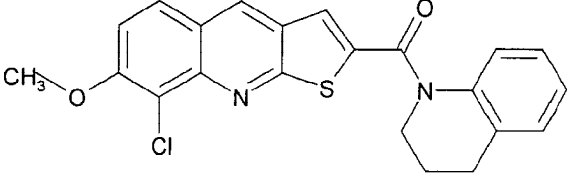
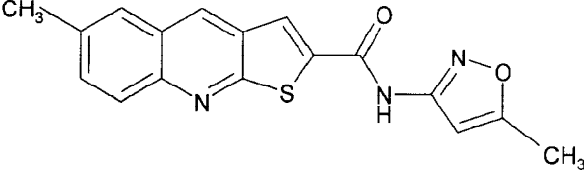
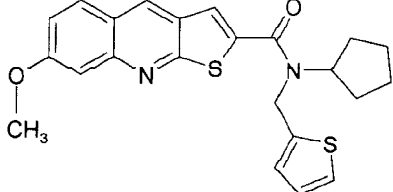
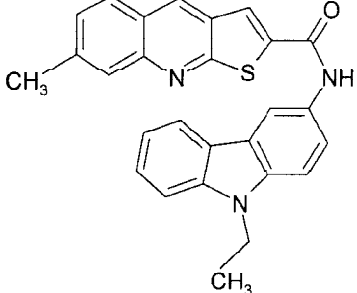
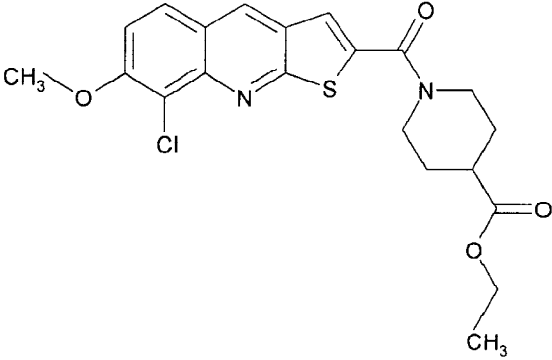
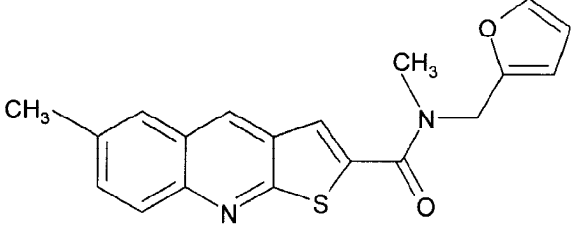
5	3{124}		358.44	359
10	3{125}		412.83	414
15	3{126}		438.91	440
20	3{127}		389.43	390
25				
30				
35				

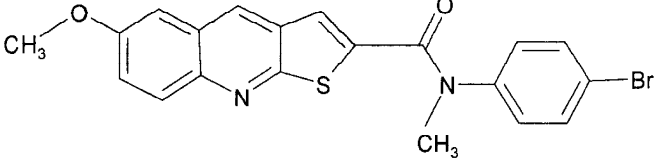
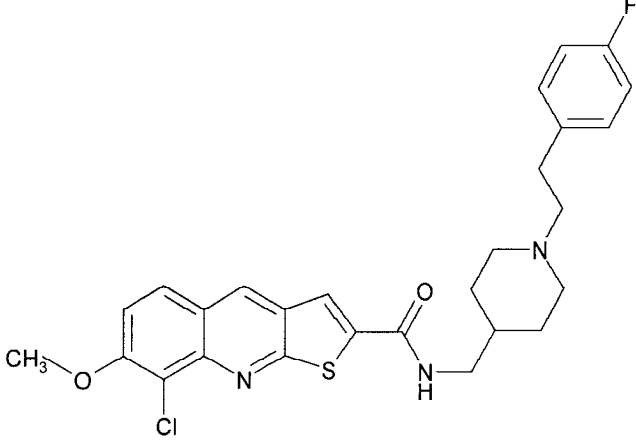
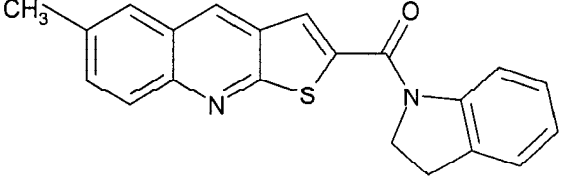
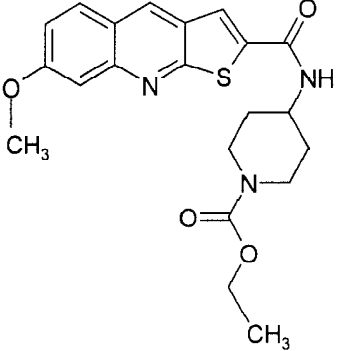
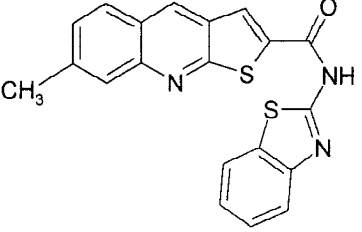
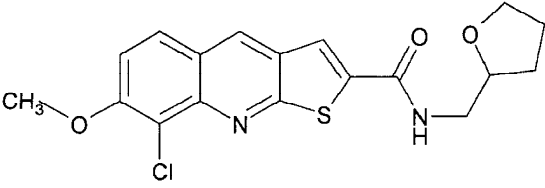
Таблица 2. Комбинаторная библиотека тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамидов 4{1-127}

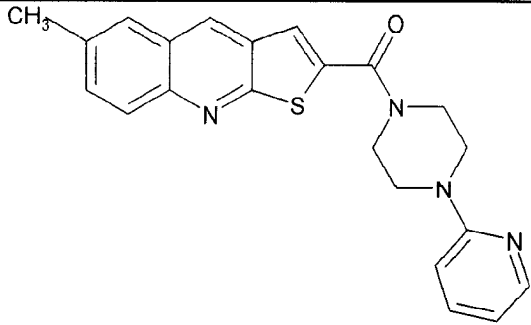
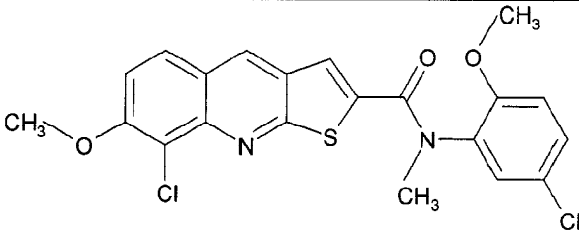
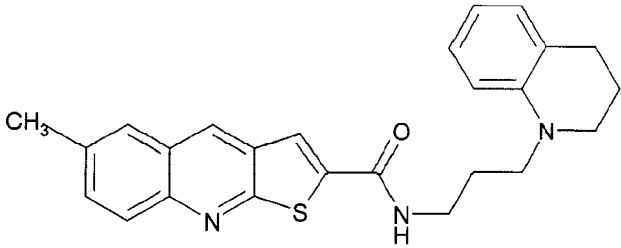
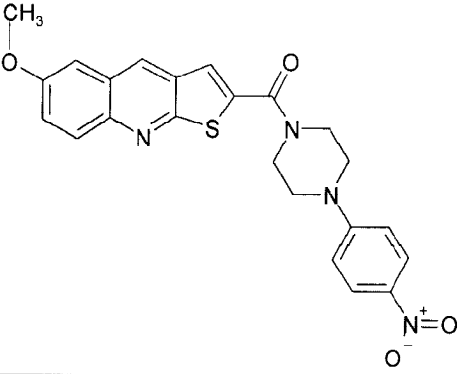
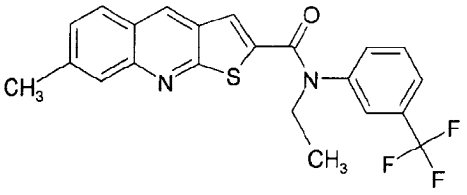
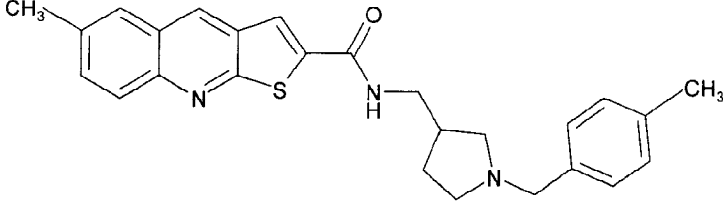
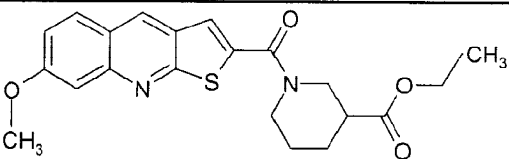
№	Структура соединения	МВ	ЖХМ С	
40				
45	4{1}		443.62	445
50				

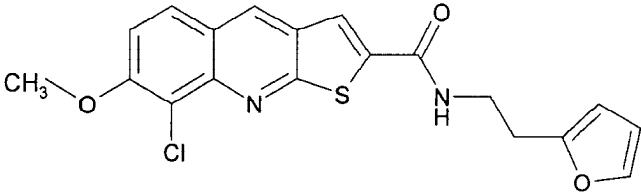
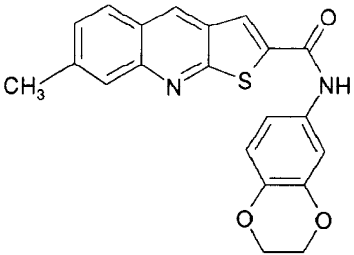
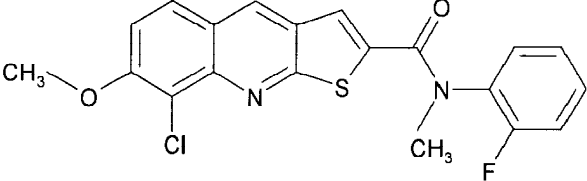
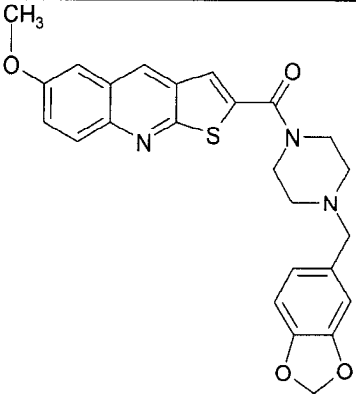
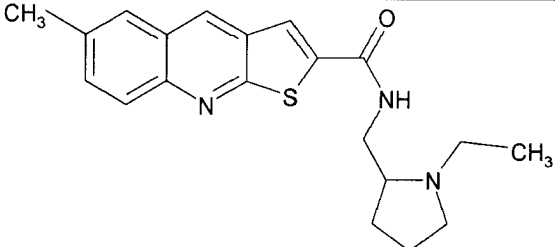
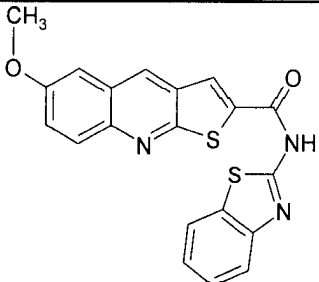
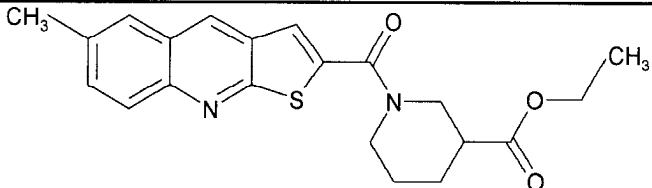
5	4{2}		494.06	495
10				
15	4{3}		431.99	433
20				
25	4{4}		394.88	396
30				
35	4{5}		462.59	464
40				
45	4{6}		398.48	399
50				
	4{7}		433.58	435

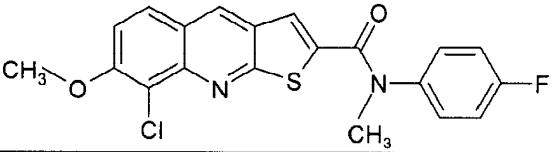
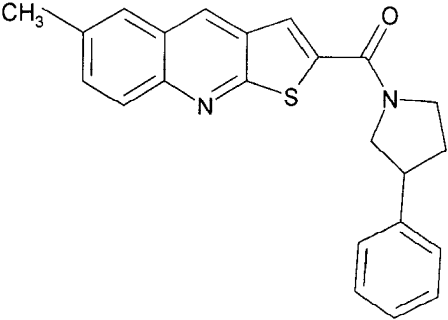
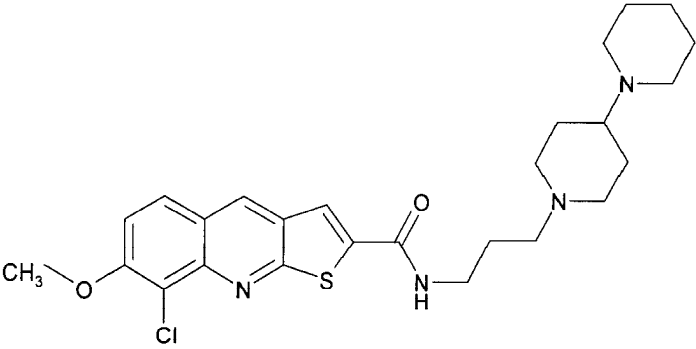
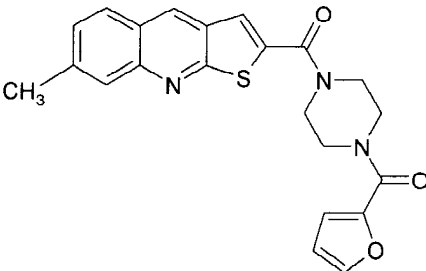
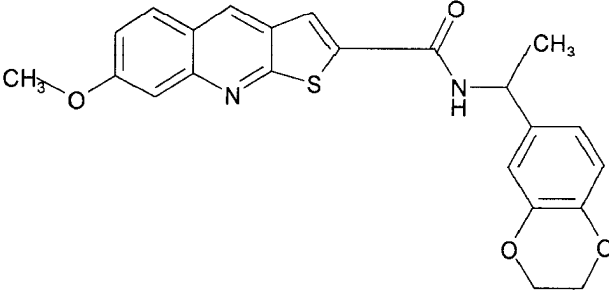
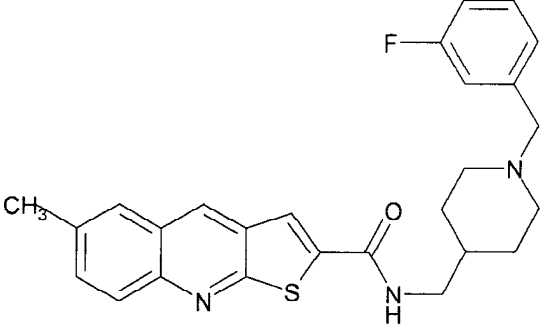
5	4{8}		391.47	392
10	4{9}		420.60	422
15	4{10}		437.95	439
20	4{11}		400.43	401
25	4{12}		414.94	416
35	4{13}		445.54	447
45	4{14}		383.47	384
50				

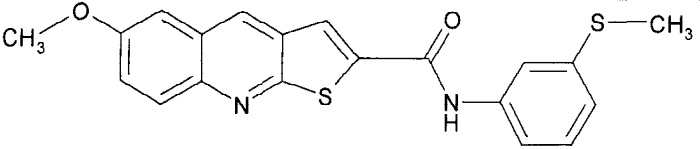
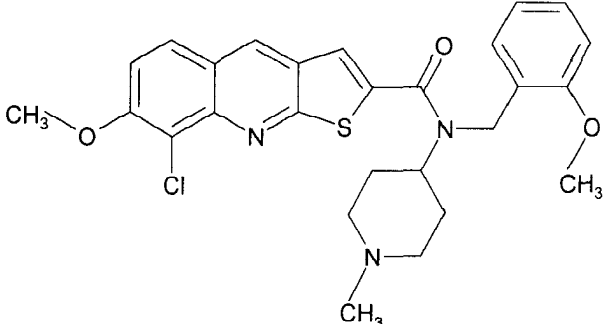
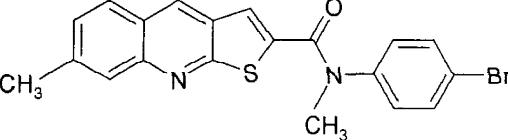
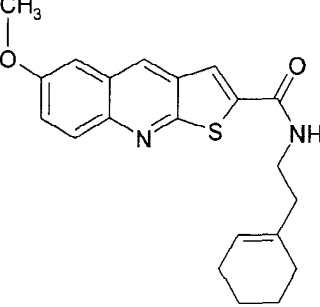
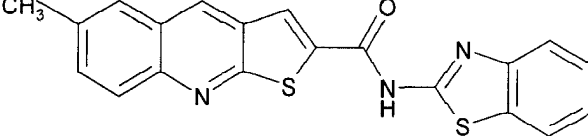
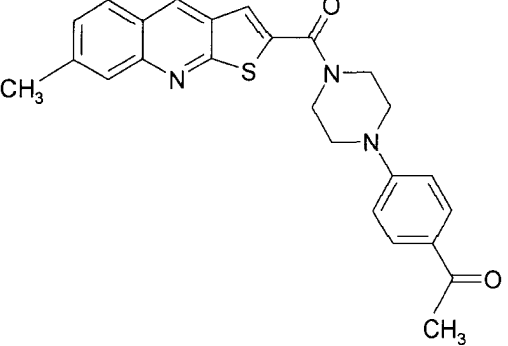
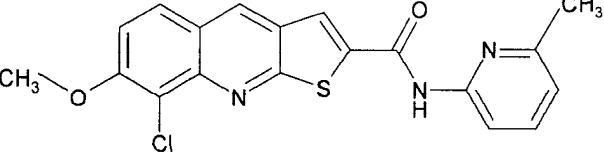
5	4{15}		390.46	391
10	4{16}		408.91	410
15	4{17}		323.38	324
20	4{18}		422.57	424
25	4{19}		435.55	437
30	4{20}		432.93	434
35	4{21}		336.42	337
40				
45				
50				

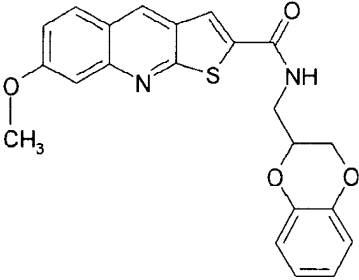
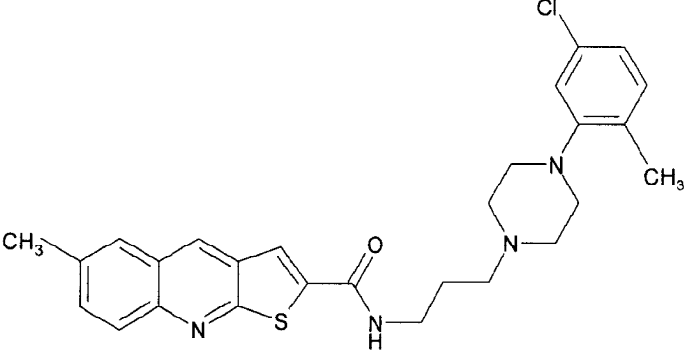
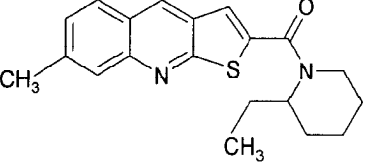
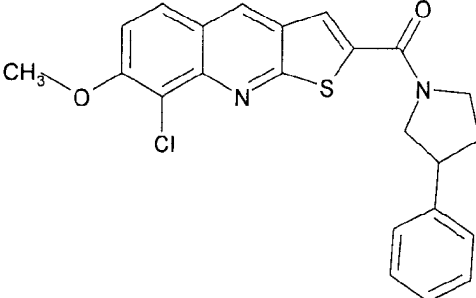
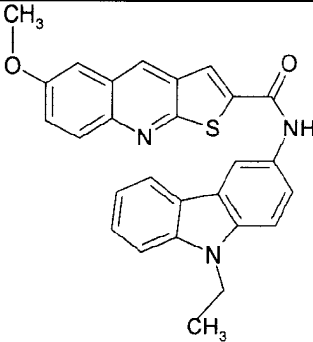
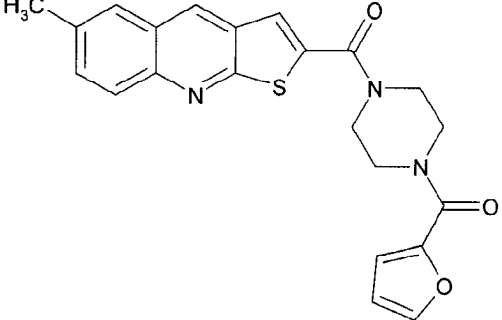
5 4{22}		427.32	428
10 15 4{23}		512.05	513
20 25 4{24}		344.44	345
30 35 4{25}		413.50	414
40 4{26}		375.47	376
45 50 4{27}		376.86	378

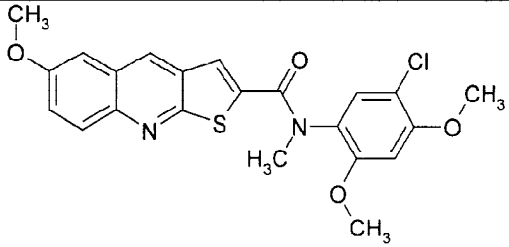
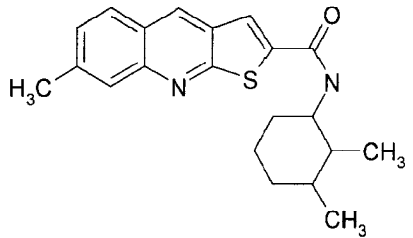
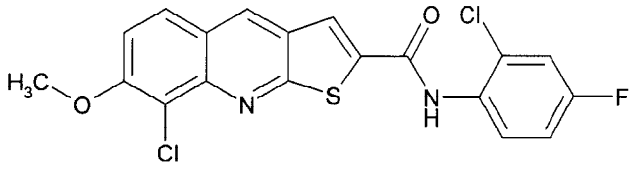
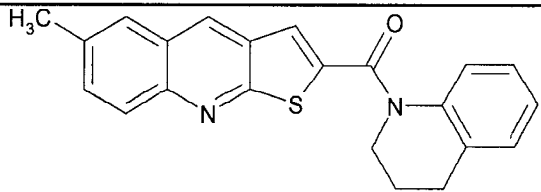
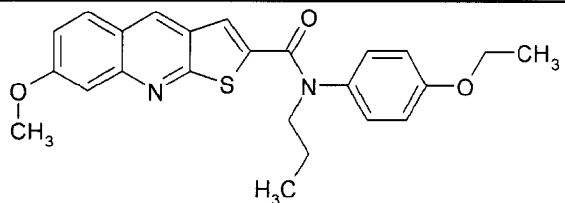
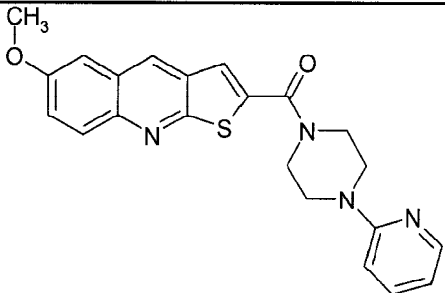
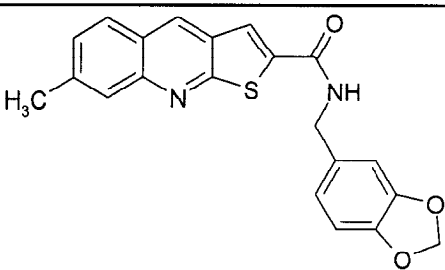
5	4{28}		388.49	389
10	4{29}		447.34	448
15	4{30}		415.56	417
20	4{31}		448.50	450
25	4{32}		414.45	415
30	4{33}		429.59	431
35	4{34}		398.48	399
40				
45				
50				

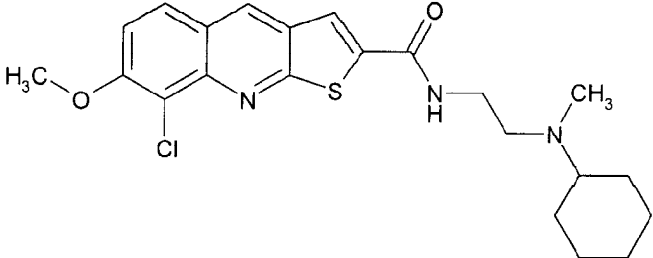
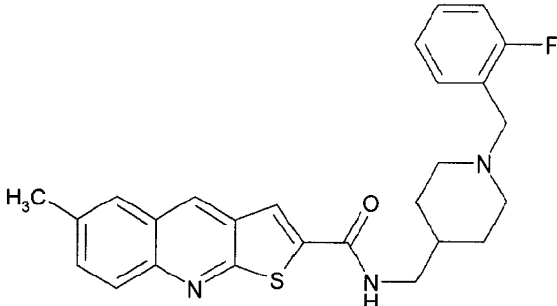
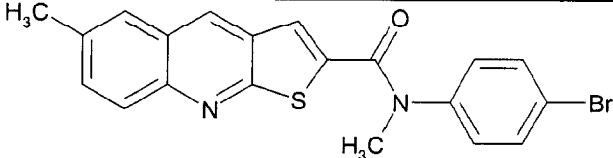
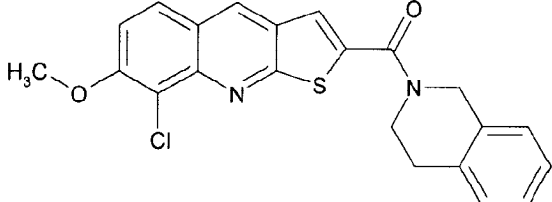
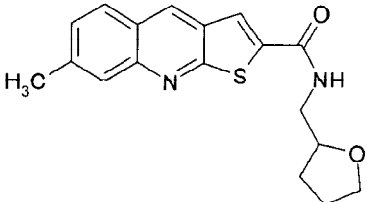
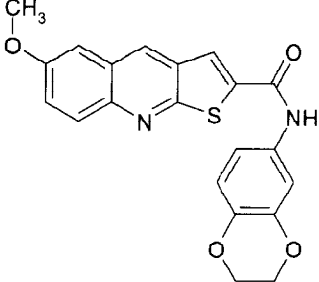
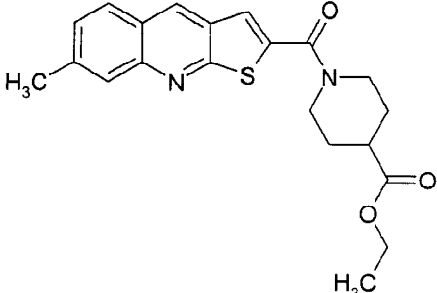
5	4{35}		386.86	388
10	4{36}		376.44	377
15	4{37}		400.86	402
20	4{38}		461.54	463
25	4{39}		353.49	354
30	4{40}		391.47	392
35	4{41}		382.49	383
40				
45				
50				

5	4{42}		400.86	402
10	4{43}		372.49	373
15	4{44}		501.10	502
20	4{45}		405.48	406
25	4{46}		420.49	421
30	4{47}		447.58	449

4{48}		380.49	381
4{49}		510.06	511
4{50}		411.32	412
4{51}		366.49	367
4{52}		375.47	376
4{53}		429.54	431
4{54}		383.86	385

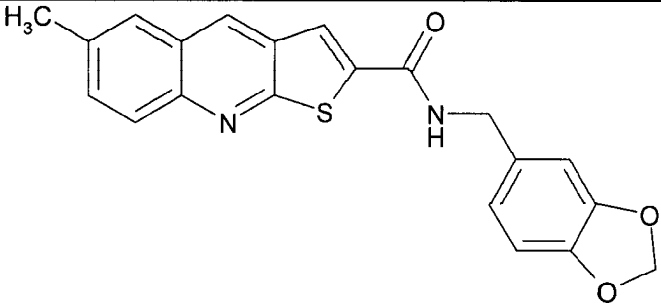
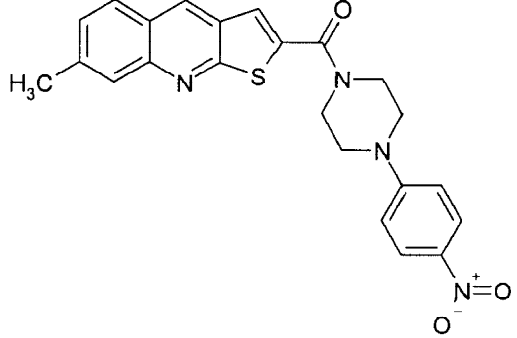
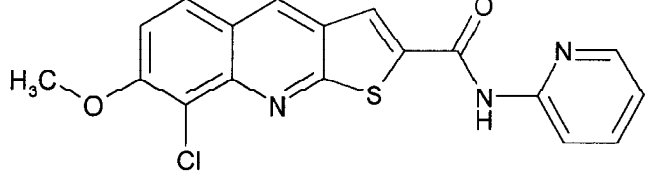
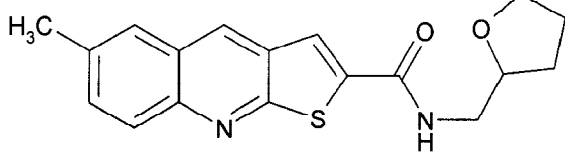
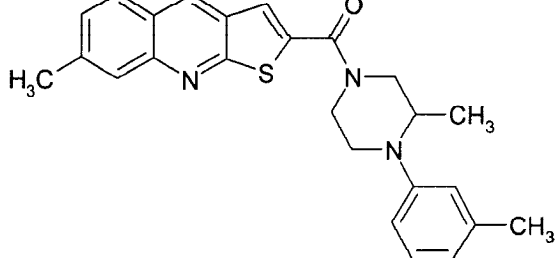
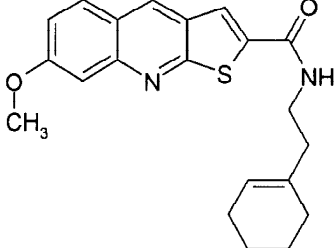
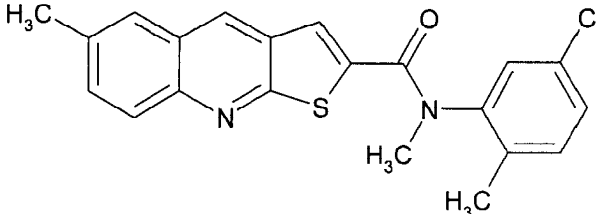
5	4{55}		406.46	407
10	4{56}		493.08	494
15	4{57}		338.48	339
20	4{58}		422.94	424
25	4{59}		451.55	453
30	4{60}		405.48	406
35				
40				
45				
50				

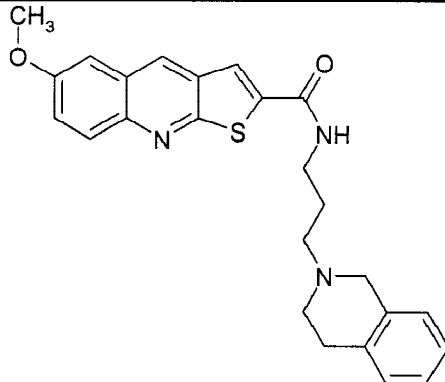
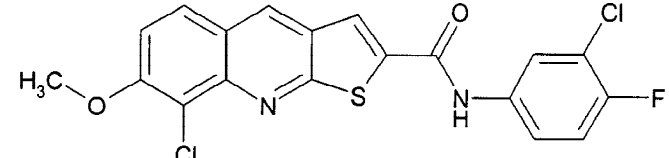
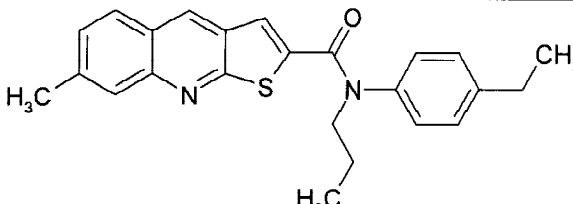
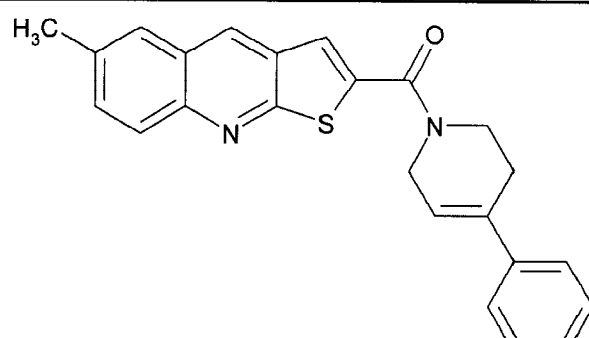
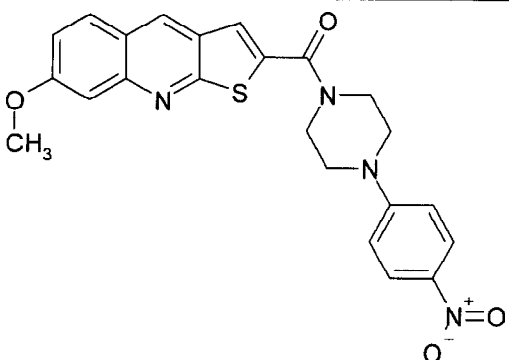
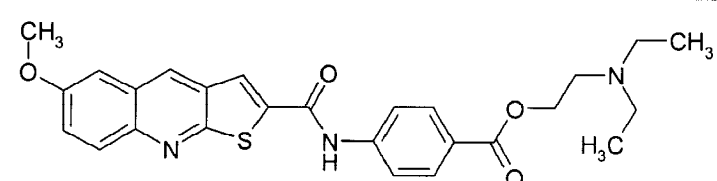
5	4{61}		442.92	444
10	4{62}		352.50	354
15	4{63}		421.28	422
20	4{64}		358.47	359
25	4{65}		420.53	422
30	4{66}		404.49	405
35	4{67}		376.44	377
40				
45				
50				

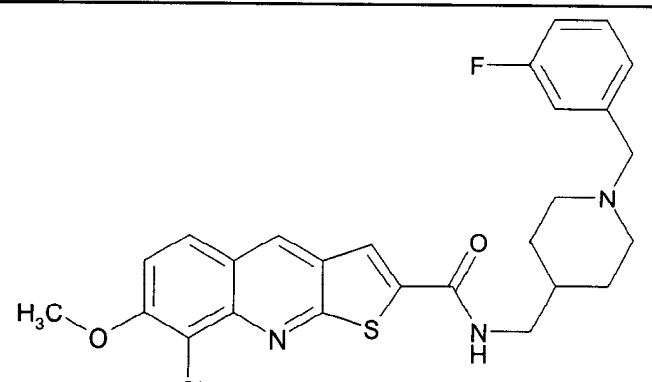
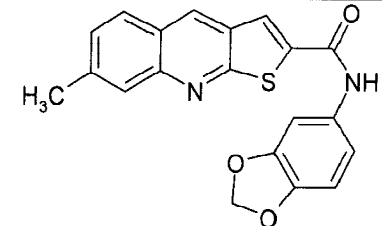
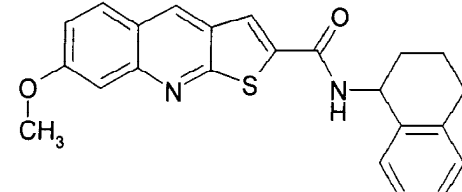
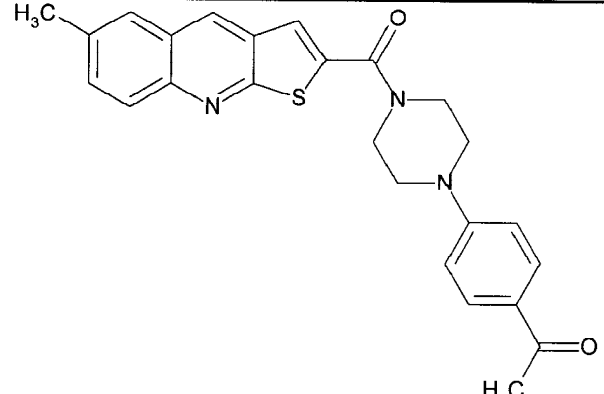
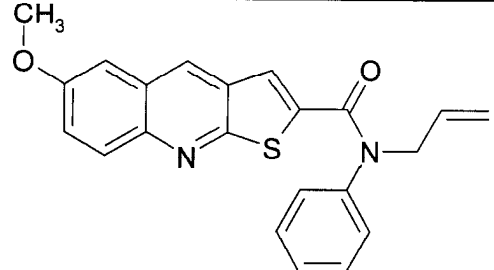
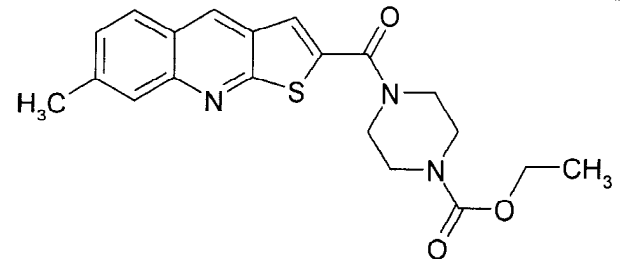
5	4{68}		431.99	433
10	4{69}		447.58	449
15	4{70}		411.32	412
20	4{71}		408.91	410
25	4{72}		326.42	327
30	4{73}		392.44	393
35	4{74}		382.49	383
40				
45				
50				

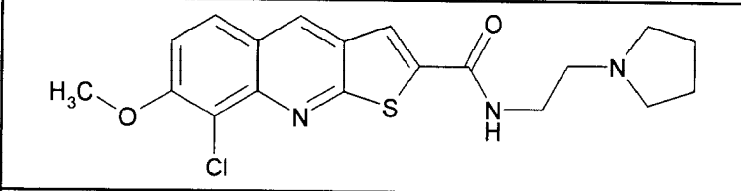
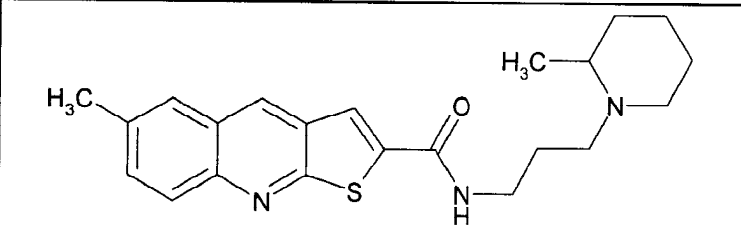
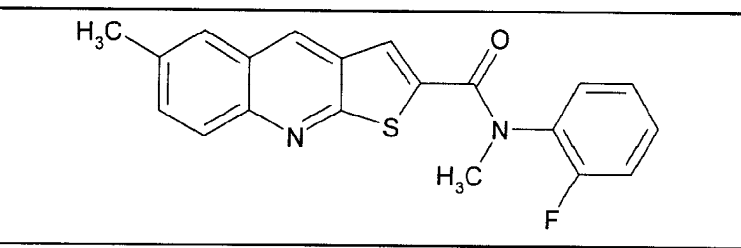
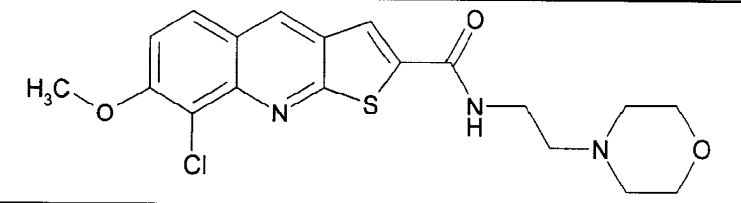
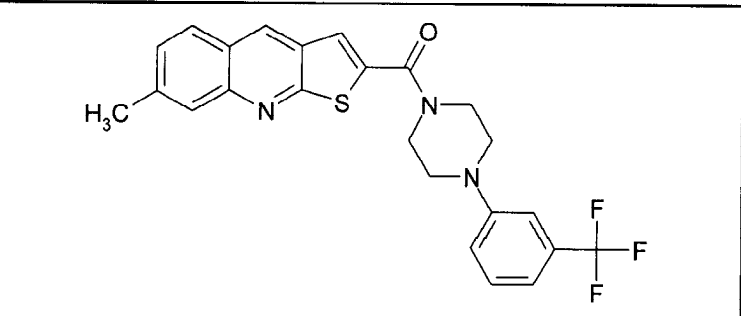
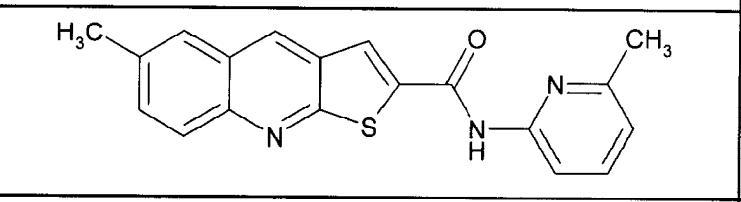
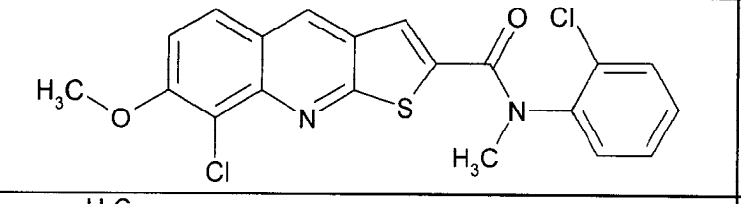
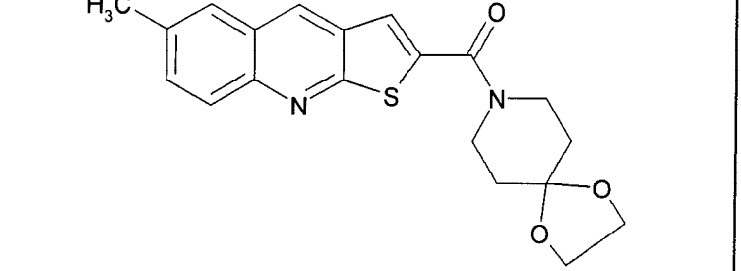
5	4{75}		501.10	502
10				
15	4{76}		364.49	365
20	4{77}		427.32	428
25	4{78}		455.51	457
30				
35	4{79}		383.86	385
40	4{80}		447.58	449
45				
50	4{81}		445.37	446

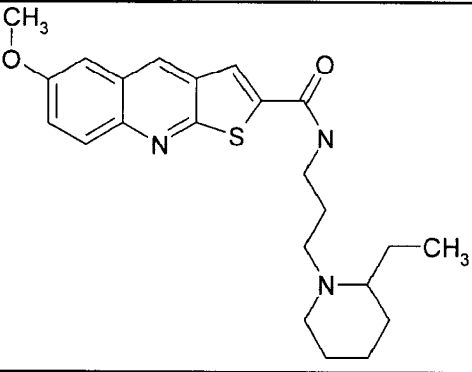
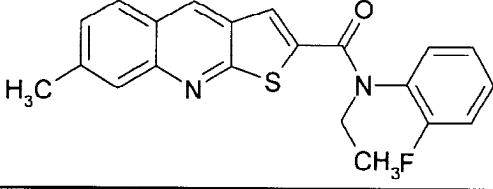
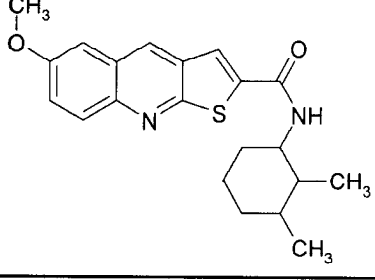
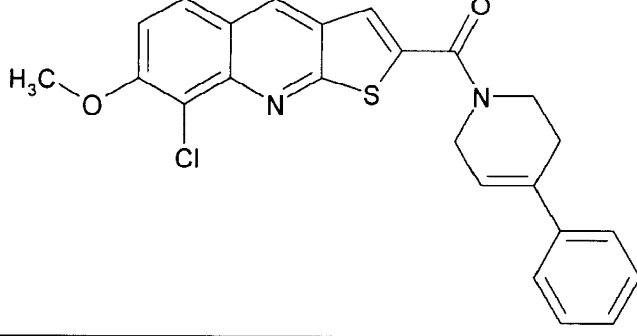
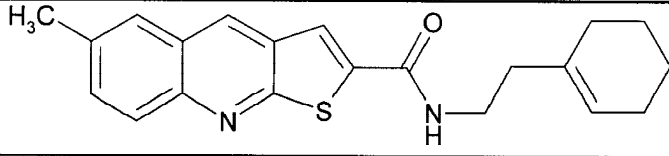
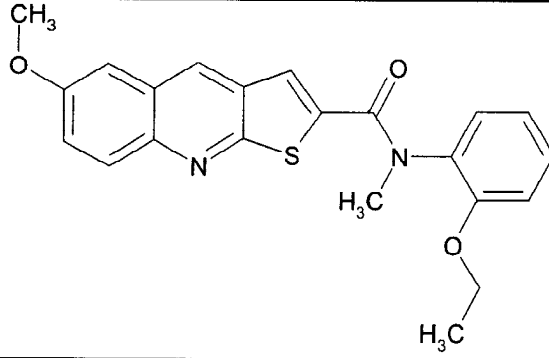
5	4{82}		384.46	385
10	4{83}		372.49	373
15	4{84}		451.55	453
20	4{85}		382.49	383
25	4{86}		404.83	406
30	4{87}		336.42	337
35	4{88}		388.92	390
40				
45				
50				

5	4{89}		376.44	377
10	4{90}		432.50	434
15	4{91}		369.83	371
20	4{92}		326.42	327
25	4{93}		415.56	417
30	4{94}		366.49	367
35	4{95}		380.90	382
40				
45				
50				

5	4{96}		431.56	433
10				
15	4{97}		421.28	422
20	4{98}		388.54	390
25	4{99}		384.50	386
30				
35	4{100}		448.50	450
40				
45	4{101}		477.59	479
50				

5 10 4{102}		498.02	499
15 4{103}		362.41	363
20 4{104}		388.49	389
25 30 4{105}		429.54	431
35 40 4{106}		374.46	375
45 50 4{107}		383.47	384

5	4{108}		389.91	391
10	4{109}		381.54	383
15	4{110}		350.42	351
20	4{111}		405.91	407
25	4{112}		455.51	457
30	4{113}		333.41	334
35	4{114}		417.32	418
40	4{115}		368.46	369
45				
50				

5 4{116}		411.57	413
10 4{117}		364.44	365
15 4{118}		368.50	369
20 4{119}		434.95	436
25 4{120}		350.49	351
30 4{121}		392.48	393

5 4{122}		411.32	412
10 4{123}		410.93	412
15 4{124}		368.46	369
20 4{125}		498.02	499
25 30 4{126}		415.56	417
35 40 4{127}		431.56	433

45
50
Пример 4. *In vitro* испытание противотуберкулезной активности синтезированных соединений общей формулы I, включающих фуру[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды 3{1-127} и тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды 4{1-127} (таблицы 1 и 2, соответственно).

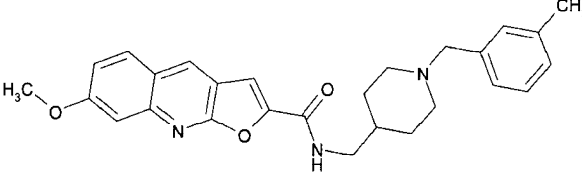
Противотуберкулезную активность полученных соединений исследуют на бактериальных штаммах *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и H37Ra. Тест заключается во внесении в лунку планшеты бактериальной культуры исследуемого компонента и флуорогенного красителя. После инкубации измеряется интенсивность флуоресценции (возбуждение при длине волны = 530 нм, регистрация при длине волны = 590 нм). В этом тесте (Collins L.A., Franzblau S.G., 1997) используют нефлуоресцирующий краситель резазурин, который при восстановлении под влиянием метаболически активных клеток превращается в высоко флуоресцентный продукт резорурфин. В присутствии размножающихся клеток возрастает интенсивность флуоресценции, которую регистрируют с помощью флуориметра. Снижение интенсивности флуоресценции в присутствии тестируемых препаратов по сравнению с контрольными образцами, не подвергавшимися воздействию исследуемых соединений, указывает на снижение метаболической активности. Изменение сигнала пропорционально количеству живых клеток и используется для оценки относительной активности препаратов. Неживые клетки не обладают метаболической активностью и не восстанавливают краситель. По интенсивности флуоресценции оценивают жизнеспособность клеток. Метод обладает хорошей воспроизводимостью и чувствительностью. Используемый краситель совместим со всеми жидкими средами, чувствителен к свету и должен храниться в темной таре.

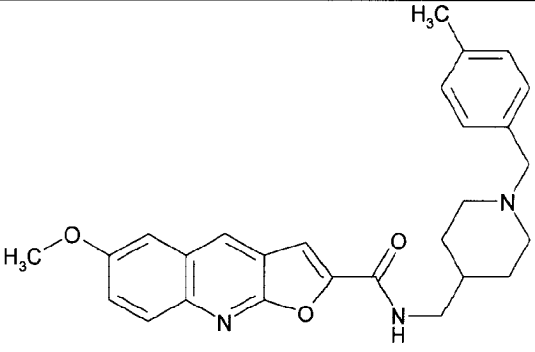
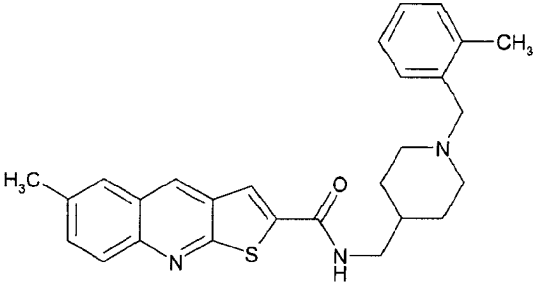
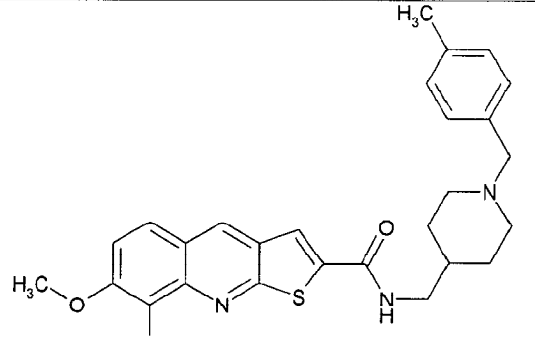
Штаммы H37Ra и H37Rv выращивают в 100 мл Middlebrook 7H9 бульона (Difco, 0713-17-9) с добавлением 10,0 % (по объему) ADS (Difco, 0714-64-0) и 0,05 % (по объему) Tween 80 (Sigma, P4780). Культуру выращивают в 500 мл колбах на качалке при 150 об/мин и 37°C до достижения оптической плотности 0,4-0,5 при 550 нм. Биологическую концентрацию клеток определяют высевом культуры на чашки со средой Middlebrook 7H10 (Difco, 0627-17-4). Биологическая концентрация клеток для штаммов H37Ra и H37Rv равна 10^8 кл/мл. Бактерии пропускают через фильтр с порами размером 8 мкм для удаления скученных клеток. Фильтрат разливают по аликвотам объемом 1,0 мл и хранят при -70°C.

Каждый эксперимент выполняют в 3 повторах. Добавляют по 100 мкл 66 мкМ раствора химических соединений (растворитель ДМСО) в экспериментальные лунки 96-луночных тарелок с оптически прозрачным дном. Готовят аликвоты тестируемых соединений путем разбавления с двукратным шагом. Размораживают эппендорфы с культурой *M. tuberculosis* и разводят бактериальные штаммы бульоном Middlebrook 7H9 в 1000 раз (1×10^5 кл/мл). В ячейки помещают суспензию *M. tuberculosis* по 100 мкл (конечная концентрация микобактерий в лунке 1×10^4 кл). В качестве

контрольного образца используют известную лекарственную субстанцию Рифампицин (каталог Sigma № r3501-1г). В контрольную лунку вносят 100 мкл Рифампицина (из расчета 40 мкг/мл) и разводят его в лунках с двукратным шагом. Затем в каждую лунку добавляют по 100 мкл суспензии *M. Tuberculosis* (конечная концентрация микобактерий в лунке 1×10^4 кл). Контроль культуры осуществляют путем внесения в лунку 100 мкл суспензии *M. tuberculosis* и 100 мкл питательной среды. Контроль осуществляют путем внесения в лунку 100 мкл суспензии *M. tuberculosis* и 100 мкл 0,33% раствора ДМСО (конечная концентрация ДМСО в лунке 0,165%). Контроль среды осуществляют путем внесения в лунку 200 мкл питательной среды. Тестируемые образцы инкубируют в течение 1 суток при 37°C. Добавляют по 20 мкл 550 мкМ раствора красителя. Полученные растворы инкубируют в течение 44 ч при 37°C. Антибактериальную активность химических соединений оценивают с использованием спектрофлуориметра "ФФМ-01". Интенсивность флуоресценции измеряют при E_{ex}/E_{em} (530 нм/595 нм). Вычисляют процент антибактериальной активности соединений по следующей формуле: $(1 - \text{ИФ}(\text{химическое соединение}) / \text{ИФ}(\text{контроль культуры})) \times 100$, где ИФ - интенсивность флуоресценции. По результатам тестирования величины противотуберкулезной активности находятся в интервале 10%-60%, что подтверждает биологическую активность соединений общей формулы I. В условиях эксперимента противотуберкулезная активность Рифампицина колеблется в интервале 70%-82%. Наибольшую активность проявляют соединения, принадлежащие хемотипу III. Некоторые конкретные примеры количественной противотуберкулезной активности тестированных соединений представлены в таблице 3.

Таблица 3. Противотуберкулезная активность соединений комбинаторных библиотек, включающих в себя фуоро[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды 3{1-127} и тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды 4{1-127}.

Структура	Противотуберкулезная активность (% , усред.)	Противотуберкулезная активность Рифампицина (% , усред.)
 <p style="text-align: center;">3{1}</p>	36,40%	72,91%

5	 <p style="text-align: center;">3{2}</p>	36,36%	72,88%
10			
15	 <p style="text-align: center;">4{1}</p>	52,06%	73,3%
20			
25	 <p style="text-align: center;">4{2}</p>	29,21%	82%
30			
35			

Пример 5. *In vivo* испытание противотуберкулезной активности синтезированных соединений общей формулы I, включающих фуру[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды **3{1-127}** и тиено[2,3-*b*]хинолин-2-карбоксамиды **4{1-127}** (таблицы 1 и 2, соответственно). Биологическое тестирование осуществляют с использованием классической модели гематогенно-диссеминированного туберкулеза у мышей BALB/c (самки, вес 20-23 г). В ходе эксперимента определяют учет выживаемости (по дням) и количество микобактерий в легких и селезенке, а также оценивают состояние внутренних органов (наличие туберкулезных очагов в легких). В качестве контрольного образца используют известную лекарственную субстанцию Рифампицин (лечебная доза Рифампицина - 25 мг/кг веса животного). Экспериментальных животных разбивают на несколько групп; количество животных в каждой группе – 10 штук (две

экспериментальных группы и три контрольные группы) (Таблица 4). Заражение животных осуществляют 2-недельной вирулентной культурой *M.tuberculosis* H37Rv, выращенной в жидкой питательной среде Middlebrook 7H9 с добавлением глицерина и tween-80, путем введения 0,25 мл суспензии микобактерий в дозе $5 \cdot 10^6$ КОЕ (колониобразующих единиц) в хвостовую вену.

Таблица 4. Распределение экспериментальных животных по группам

№ группы	Тестируемый образец	Доза тестируемого образца (мг/кг)	Количество животных
1	4{1}	5	10
2	4{1}	15	10
3	Рифампицин	25	10
4	Контроль	(заражение без лечения)	10
5	Контроль	(без заражения и без лечения)	10

Лечение животных 1-4 групп начинают на следующий день после заражения. Химиотерапию проводят внутривенно 2 раза в сутки ежедневно в течение 30 дней. Изучаемое вещество ежедневно перед введением растворяют в Твин-80. Эвтаназию животных осуществляют с помощью CO₂.

С целью определения эффективности исследуемого препарата учитывают макроскопические изменения в легких и селезенке, высеваемость микобактерий туберкулеза из легких и селезенки, учитывают также выживаемость животных и их вес. Результаты биологического тестирования представлены в табл. 5-7 и на рис. 1.

Таблица 5. Влияние тестируемых образцов на выживаемость мышей

Характеристика	4{1} (5 мг/кг)	4{1} (15 мг/кг)	Рифампицин (25 мг/кг)	Контроль (заражение без лечения)	Контроль (без заражения и без лечения)
Выжившие мыши/общее количество мышей	1/10	3/10	10/10	0/10	10/10

Средний срок жизни мышей (сутки)	24,6	25,5	30,0*	21,8	30,0*
----------------------------------	------	------	-------	------	-------

* На 31 сутки животные были эвтаназированы.

Таблица 6. Характеристика внутренних органов животных

Группы	№ мыши	Срок гибели животного (сутки)	Легкие	Селезенка	Обсемененность легких (КОЕ)	Обсемененность селезенки (КОЕ)
4{1} (5 мг/кг)	1	21	множественные гранулемы	увеличена	$2,2 \times 10^9$	$4,0 \times 10^6$
	2	21	множественные гранулемы	увеличена	$2,3 \times 10^9$	$3,9 \times 10^6$
	3	22	множественные гранулемы	увеличена	$2,4 \times 10^9$	$4,1 \times 10^6$
	4	23	множественные гранулемы	увеличена	$2,3 \times 10^9$	$4,0 \times 10^6$
	5	23	множественные гранулемы	увеличена	$2,6 \times 10^9$	$4,2 \times 10^6$
	6	24	множественные гранулемы	увеличена	$2,3 \times 10^9$	$4,3 \times 10^6$
	7	27	множественные гранулемы	увеличена	$7,3 \times 10^8$	$3,5 \times 10^3$
	8	27	множественные гранулемы	увеличена	$7,2 \times 10^8$	$5,0 \times 10^3$
	9	28	гиперемия	дряблая, не увеличена	$7,3 \times 10^8$	$1,4 \times 10^4$
	10	30*	бугристость	норма	$7,4 \times 10^8$	$3,5 \times 10^3$
4{1} (15 мг/кг)	1	21	множественные гранулемы	увеличена	$7,5 \times 10^8$	$2,5 \times 10^6$
	2	21	множественные гранулемы	увеличена	$7,3 \times 10^8$	$1,5 \times 10^6$

	3	22	множественные гранулемы	увеличена	$7,0 \times 10^8$	$2,3 \times 10^6$
5	4	23	множественные гранулемы	увеличена	$7,5 \times 10^8$	$2,5 \times 10^6$
	5	24	множественные гранулемы	увеличена	$7,8 \times 10^8$	$2,0 \times 10^6$
10	6	24	множественные гранулемы	увеличена	$6,5 \times 10^8$	$2,4 \times 10^6$
	7	30	множественные гранулемы	увеличена	$7,0 \times 10^7$	$3,0 \times 10^3$
15	8	30*	гиперемия	увеличена	$7,1 \times 10^7$	$1,4 \times 10^4$
	9	30*	множественные гранулемы	норма	$6,5 \times 10^7$	$2,5 \times 10^3$
20	10	30*	бугристость	норма	$1,5 \times 10^4$	$4,5 \times 10^3$
	1	30*	бугристость	норма	0	0
25	2	30*	бугристость	норма	0	0
	3	30*	бугристость	норма	0	0
	4	30*	бугристость	норма	0	0
30	5	30*	бугристость	норма	0	0
	6	30*	бугристость	норма	0	0
	7	30*	бугристость	норма	0	0
35	8	30*	бугристость	норма	0	0
	9	30*	бугристость	норма	0	0
	10	30*	бугристость	норма	0	0
	1	18	множественные гранулемы	увеличена	$1,5 \times 10^9$	$1,5 \times 10^7$
40	2	18	множественные гранулемы	увеличена	$1,2 \times 10^9$	$1,5 \times 10^7$
	3	20	множественные гранулемы	увеличена	$1,5 \times 10^9$	$1,5 \times 10^7$
45	4	20	множественные гранулемы	увеличена	$1,7 \times 10^9$	$1,3 \times 10^7$
	5	20	множественные гранулемы	увеличена	$1,3 \times 10^9$	$1,7 \times 10^7$
50						

5 10 15	6	23	множественные гранулемы	увеличена	$1,5 \times 10^9$	$1,7 \times 10^7$
	7	23	множественные гранулемы	увеличена	$1,8 \times 10^9$	$1,7 \times 10^7$
	8	24	множественные гранулемы	увеличена	$1,4 \times 10^9$	$1,5 \times 10^7$
	9	24	множественные гранулемы	увеличена	$1,5 \times 10^9$	$1,5 \times 10^7$
	10	28	множественные гранулемы	увеличена	$1,5 \times 10^9$	$1,5 \times 10^7$
20 25 30	1	30*	норма	норма	0	0
	2	30*	норма	норма	0	0
	3	30*	норма	норма	0	0
	4	30*	норма	норма	0	0
	5	30*	норма	норма	0	0
	6	30*	норма	норма	0	0
	7	30*	норма	норма	0	0
	8	30*	норма	норма	0	0
	9	30*	норма	норма	0	0
	10	30*	норма	норма	0	0

* На 31 сутки животные были эвтаназированы.

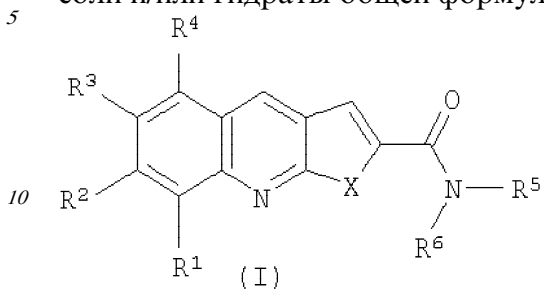
Таблица 7. Изменение веса животных во время эксперимента

Группы	Сутки	Средний вес мышей (г)
4{1} (5 мг/кг)	0	23,1
	4	24,3
	9	23,5
	14	22,8
	18	20,5
	22	19,3
	28	18,5
	30	18,8

5	4{1} (15 мг/кг)	0	22,9
		4	24,5
		9	23,3
		14	22,0
		18	20,5
		22	19,3
		28	18,7
		30	19,0
10	Рифампицин (25 мг/кг)	0	21,8
		4	21,9
		9	21,9
		14	21,9
		18	22,5
		22	22,6
		28	22,0
		30	22,3
15	Контроль (заражение без лечения)	0	22,7
		4	22,4
		9	20,3
		14	18,4
		18	17,7
		22	15,1
		28	-
		30	-
20	Контроль (без заражения и без лечения)	0	20,1
		4	21,2
		9	21,8
		14	22,5
		18	22,3
		22	23,0
		28	23,1
		30	23,0
25			
30			
35			
40			
45			
50			

Формула изобретения

1. Азагетероциклические соединения, представляющие собой замещенные фууро[2,3-b]хинолин-2-карбоксамиды и замещенные тиено[2,3-b]хинолин-2-карбоксамиды, или их рацематы, или их оптические изомеры, а также их фармацевтически приемлемые соли и/или гидраты общей формулы (I)



15 где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 представляет собой заместитель циклической системы, выбранный из водорода, галогена, C_1 - C_6 -алкила; C_1 - C_6 -алкоксигруппы;

X представляет собой гетероатом, выбранный из кислорода или серы;

R^5 и R^6 независимо друг от друга представляют собой заместители аминогруппы, выбранные из водорода, возможно замещенного C_1 - C_6 -алкила;

20 возможно замещенного C_3 - C_6 -циклоалкила, который может быть аннелирован с бензольным кольцом;

возможно замещенного фенила, который может быть аннелирован с диоксолом, диоксином, с группой $-(CH_2)_n$, где $n=4-6$, или с 5-6-членным возможно замещенным и

25 возможно конденсированным азагетероциклилом;

возможно замещенного насыщенного или ненасыщенного 5-6-членного гетероциклила, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода, серы и возможно конденсированного с бензольным кольцом,

30 или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенный 5-6-членный азагетероцикл, возможно содержащий дополнительно гетероатом, выбранный из азота, и возможно аннелированный с бензольным кольцом или спироконденсированный с диоксолом,

35 при этом заместители в указанном алкиле, циклоалкиле, фениле и гетероциклиле выбираются из атомов галогена, возможно замещенного C_1 - C_6 -алкила, CF_3 , возможно замещенного C_3 - C_6 -циклоалкила, возможно замещенного фенила, 5-6-членного гетероциклила, нитрогруппы, замещенной аминогруппы, алкилоксикарбонила, замещенного карбонила, аминокарбонила, алкилсульфанила; исключая:

40 соединения, в которых $X=O$, $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=R^6=H$, $R^3=H$, CH_3 , OCH_3 ;

соединения, в которых $X=S$, $R^1=R^2=R^3=R^4=R^5=H$, $R^6=H$, 1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил;

соединения, в которых $X=S$, $R^1=R^3=R^4=R^5=H$, $R^2=CH_3$, $R^6=H$, CH_3 ,

2,5-диоксопирролидин-1-ил, 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил, или R^5 и R^6 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 3,5-диметил-4,5-дигидро-1H-пиразол-1-ил, 5-метил-1H-пиразол-3(2H)-оксо-2-ил;

соединения, в которых $X=S$, $R^1=R^2=R^4=R^5=H$, R^3 =трет-бутил, $R^6=H$, $(CH_2)_2NH$ Вос, $(CH_2)_2NH_2$, $(CH_2)_2NHCH_3$, $(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $(CH_2)_2CN$, CH_2CN ,

50 [1-(2,4-диметоксибензил)-2-оксо-азетидин-3-ил], 2-оксо-азетидин-3-ил,

2-амино-1-(S)-фенил-этил, 2(S)-амино-1-(3-аминофенил)этил,

2-амино-1(S)-{3-[(пиразин-2-карбонил)амино]фенил}этил,

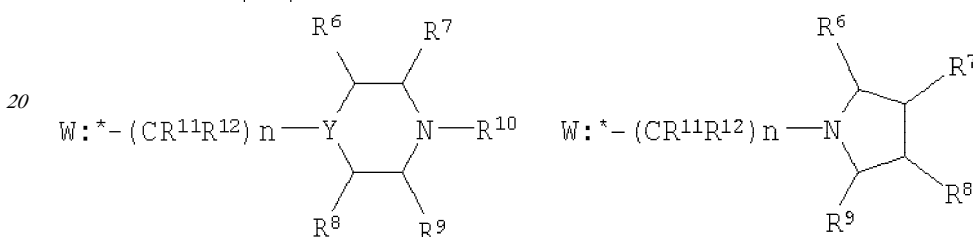
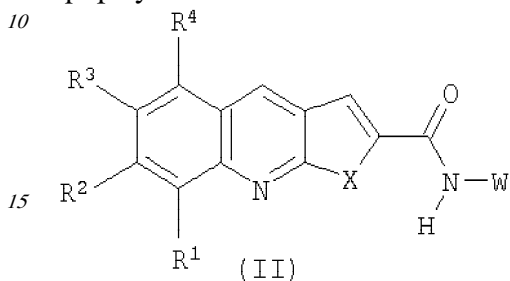
2-амино-1(S)-{3-[(3-аминопиразин-2-карбонил)амино]фенил}этил,

2-амино-1(S)-{3-[(5-метил-изоксазол-3-карбонил)амино]фенил}этил;

и соединения, в которых $X=S$, $R^1=R^2=R^4=R^5=H$, $R^3=1$ -метил-циклопентил,
 $R^6=2$ -амино-1-(S)-{3-[(фуран-2-карбонил)амино]фенил}этил,

2-амино-1(S)-{3-[(1-метил-1H-пиразол-3-карбонил)-амино]фенил}этил.

2. Соединения по п.1, представляющие собой замещенные фуро[2,3-b]хинолин-2-карбоксамиды и тиено[2,3-b]хинолин-2-карбоксамиды, содержащие пиперидиновый, пиперазиновый или пирролидиновый фрагмент, общей формулы II



25 где R^1, R^2, R^3, R^4 и X имеют вышеуказанное значение; W представляет собой замещенные пиперидин, пиперазин или пирролидин;

R^6, R^7, R^8, R^9 и R^{10} независимо друг от друга представляют собой водород, возможно замещенные C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, возможно замещенные фенил,

30 этоксикарбонил, карбамоил, оксогруппу;

n - означает число $-C(R^{11}R^{12})-$ групп и принимает значения от 0 до 3;

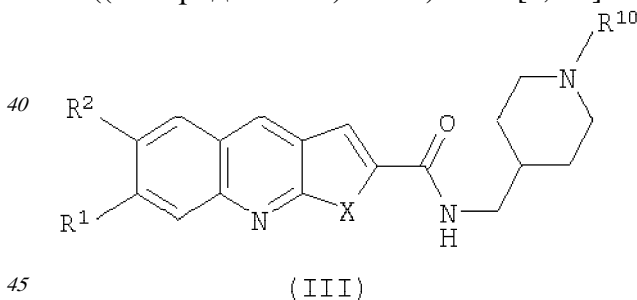
R^{11}, R^{12} представляют собой водород;

Y - представляет собой углерод или азот.

35 3. Соединения по п.1 или 2, представляющие собой замещенные

N -((пиперидин-4-ил)метил)фуро[2,3-b]хинолин-2-карбоксамиды и замещенные

N -((пиперидин-4-ил)метил)тиено[2,3-b]хинолин-2-карбоксамиды общей формулы III



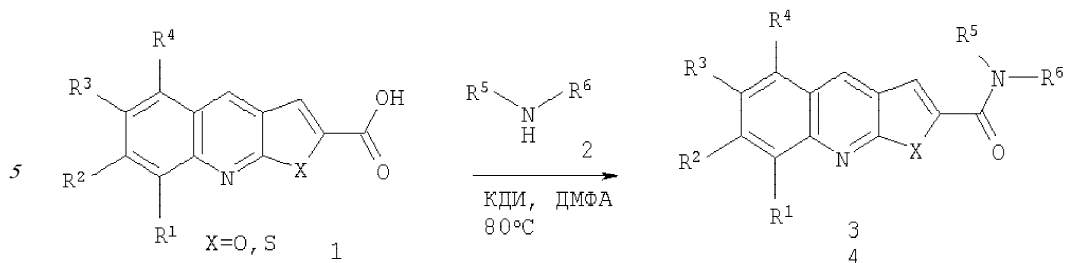
где R^1, R^2, R^{10} и X имеют вышеуказанное значение.

4. Способ получения фуро[2,3-b]хинолин-2-карбоксамидов ($X=O$) 3 и

тиено[2,3-b]хинолин-2-карбоксамидов ($X=S$) 4 по любому из пп.1-3 взаимодействием

50 замещенных карбоновых кислот 1 с подходящими аминами 2 в присутствии

1,1'-карбонилдиимдазола (КДИ) в среде органического растворителя



5. Активное начало для фармацевтических композиций и лекарственных средств, обладающее противотуберкулезной активностью и представляющее собой соединения общей формулы I по любому из пп.1, 2 или 3.

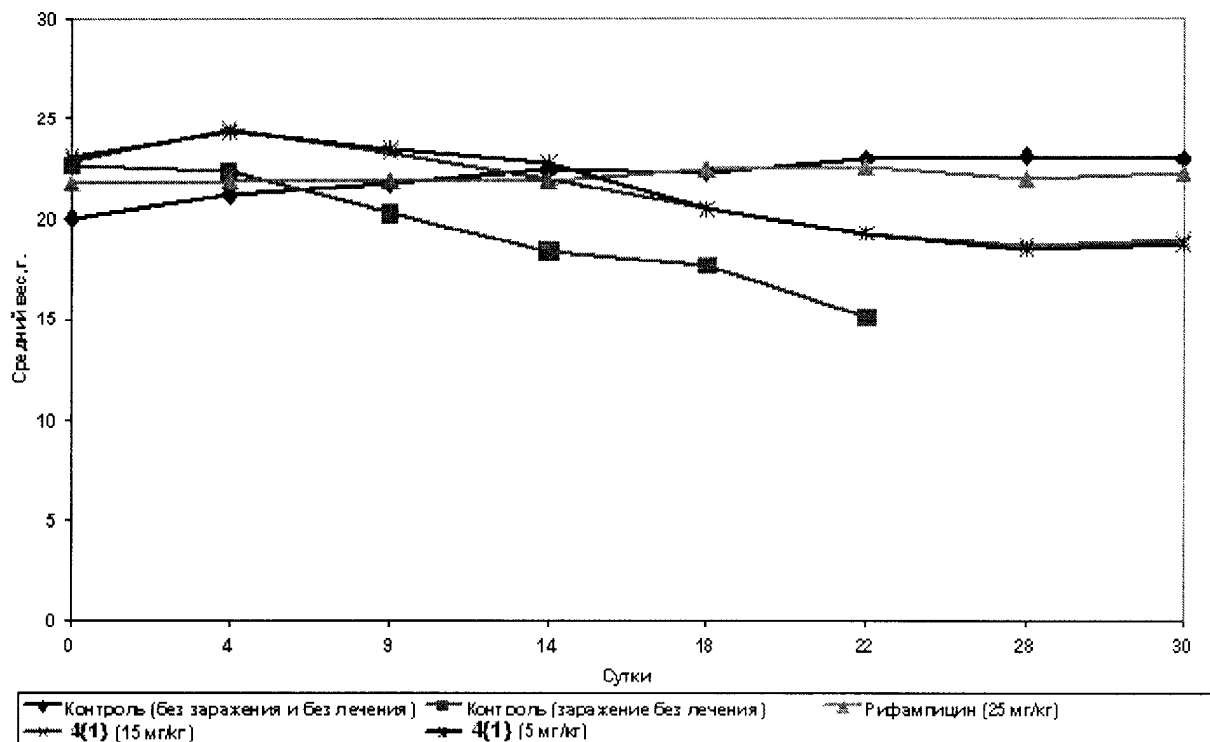
6. Фармацевтическая композиция, обладающая противотуберкулезной активностью, содержащая фармацевтически эффективное количество активного начала по п.5.

7. Способ получения фармацевтической композиции по п.6 смешением эффективного количества активного начала по п.5 с инертным наполнителем и/или растворителем.

8. Лекарственное средство в форме таблеток, капсул или инъекций, помещенных в фармацевтически приемлемую упаковку, для профилактики и лечения туберкулеза, включающее в свой состав активное начало по п.5 или фармацевтическую композицию по п.7.

9. Способ профилактики и лечения туберкулеза путем введения лекарственного средства по п.8.

**НОВЫЕ ФУРО- И ТИЕНО[2,3-б]-ХИНОЛИН-2-КАРБОКСАМИДЫ:
СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ**



Фиг. 1