



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112096** (13) **C2**  
(51) МПК  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

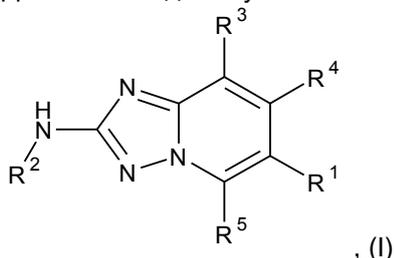
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 07687	(72) Винахідник(и):	Шульце Фолькер (DE), Коземунд Дірк (DE), Венгнер Антьє Маргрет (DE), Зімайстер Герхард (DE), Штьоккігт Детлеф (DE), Брюнінг Міхаель (DE)
(22) Дата подання заявки:	10.12.2012	(73) Власник(и):	БАЙЕР ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ, Alfred-Nobel-Strasse 10, 40789 Monheim am Rhein, Germany (DE), БАЙЕР ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, Müllerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.07.2016	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11193011.1	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011/063907 A1, 03.06.2011 WO 2011/063908 A1, 03.06.2011
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12.12.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.10.2014, Бюл.№ 19		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.07.2016, Бюл.№ 14		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/074978, 10.12.2012		

## (54) ЗАМІЩЕНІ ТРИАЗОЛОПІРИДИНИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ ТТК

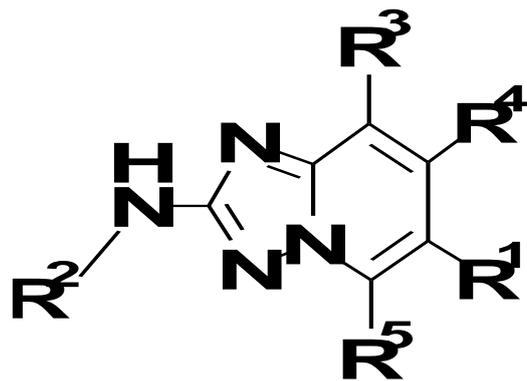
(57) Реферат:

Даний винахід стосується заміщених сполук триазолопіридину загальної формули (I):



де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> мають значення, які вказані в описі і пунктах формули, способів одержання зазначених сполук, фармацевтичних композицій і комбінацій, які містять зазначені сполуки, способу використання зазначених сполук для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювань, а також проміжних сполук, які є корисні при одержанні зазначених сполук.

UA 112096 C2



Даний винахід відноситься до заміщених сполук триазолопіридину загальної формули (I), як описано і визначено в даному описі, до способів одержання зазначених сполук, до фармацевтичних композицій, і комбінацій, які містять зазначені сполуки, до способу використання зазначених сполук для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювань, а також до проміжних сполук, які є корисні при одержанні зазначених сполук.

Передумови створення винаходу

Винахід відноситься до хімічних сполук, які інгібують Mps-1 (монополярне веретено 1) кіназу (також відома як тирозин треонін-кіназа, ТТК). Mps-1 є кіназою із подвійною специфічністю Ser/Thr, яка грає ключову роль в активації мітотичної контрольної точки (також відома як контрольна точка веретена, контрольна точка збірки веретена), таким чином, забезпечуючи належну розбіжність хромосом під час мітозу [Abrieu A et al., Cell, 2001, 106, 83-93]. Кожна клітина при поділі має забезпечити рівний поділ реплікованих хромосом у дві дочірні клітини. Після вступу в мітоз хромосоми приєднуються при їх кінетохорах до мікротрубочок апарату веретена. Мітотична контрольна точка є механізмом спостереження, що є активним, поки не приєднані кінетохори присутні і не дає мітотичним клітинам входити в анафазу і тим самим завершуючи поділ клітин з не приєднаними хромосомами [Suijkerbuijk SJ і Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A і Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Після того, як всі кінетохори приєднані в правильному амфіталічному, тобто біполярному, режимі з мітотичним веретеном, контрольна точка задоволена і клітина вступає в анафазу, йде далі шляхом мітозу. Мітотична контрольна точка складається з комплексу мережі ряду основних білків, в тому числі членів MAD (неповна затримка при мітозі, MAD 1-3) і Bub (брунькування, не інгібоване за допомогою бензімідозолу, Bub 1-3) сімей, моторного білка CENP-E, Mps-1-кінази, а також інших компонентів, багато з яких є надекспресовані в проліферативних клітинах (наприклад, ракових клітинах) і тканинах [Yuan B et al., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. Істотна роль Mps-1 кіназної активності в мітотичній контрольній точці сигналізації демонструється ShRNA-пригніченням, хімічними генетичними агентами, а також хімічними інгібіторами Mps-1-кінази [Jelluma N et al., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH et al., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK et al., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M et al., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72]. Існує достатньо доказів, що зв'язують знижену, але неповну функцію мітотичної контрольної точки з анеуплоїдією і туморогенезом [Weaver BA і Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. На відміну від цього, повне інгібуння мітотичної контрольної точки було визнано як те, що приводить до серйозного не розщеплення хромосом і індукції апоптозу в пухлинних клітинах [Kops GJ et al., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M і Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M і Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81].

Таким чином, скасування мітотичної контрольної точки через фармакологічне інгібуння Mps-1-кінази або інші компоненти мітотичної контрольної точки представляє собою новий підхід для лікування проліферативних розладів, включаючи тверді пухлини, такі як карциноми і саркоми, і лейкози, і лімфоїдні злякисні новоутворення або інших розладів, пов'язаних з неконтрольованою клітинною проліферацією.

Були розкриті різні сполуки у попередньому рівні техніки, що демонструють інгібуючу дію на Mps-1 кіназу:

WO 2009/024824 A1 розкриває 2-анілінопурин-8-они як інгібітори Mps-1 для лікування проліферативних порушень. WO 2010/124826 A1 розкриває заміщені сполуки імідазохіноксаліну як інгібітори Mps-1 кінази. WO 2011/026579 A1 розкриває заміщені амінохіноксаліни як Mps-1 інгібітори.

Були розкриті заміщені сполуки триазолопіридину для лікування або профілактики різних захворювань:

WO 2008/025821 A1 (Cellzome (UK) Ltd) відноситься до похідних триазолу, як інгібіторів кінази, особливо до інгібіторів ІТК або PI3K, для лікування або профілактики імунних, запальних або алергічних порушень. Зазначені похідні триазолу наводять як приклади, що містять амідний, сечовинний або аліфатичний амінний замісник у положенні 2.

WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology Limited) відноситься до сполук [1,2,4]-триазоло-[1,5-а]-піридину і [1,2,4]-триазоло-[1,5-с]-піримідину, які інгібують дію AXL рецептора тирозин кінази, і до лікування захворювань і станів, які опосередковуються AXL рецептором тирозин кінази, що підвищують інгібунням дії AXL рецептора тирозин кінази і т.п., включаючи проліферативні стани, такі як рак, і т.п. Зазначені сполуки наводять як приклади, які містять замісник у 5-положенні і замісник у 2-положенні.

WO 2009/010530 A1 розкриває біциклічні сполуки гетероарилу і їхнє застосування як

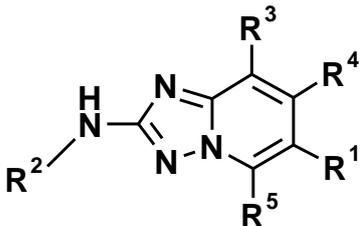
фосфатиділіносітол (PI) 3-кінази. Серед інших сполук також зазначені заміщені триазолопіридини.

5 WO 2009/027283 A1 розкриває сполуки триазолопіридину і їхнє застосування як ASK (апоптоз, опосередкований сигнально-контрольованою кіназою) інгібіторів для лікування аутоімунних захворювань та нейродегенеративних захворювань.

10 WO 2010/092041 A1 (Fovea Pharmaceuticals SA) відноситься до [1,2,4]-триазоло-[1,5-а]-піридинів, які вважаються корисними як селективні інгібітори кінази, до способів одержання таких сполук і способів для лікування або покращення порушення, опосередкованого кіназою. Зазначені похідні триазолу наводять як приклади, що містять замісник 2-хлор-5-гідроксифенілу в 6-положенні [1,2,4]-триазоло-[1,5-а]-піридину.

WO 2011/064328 A1, WO 2011/063907 A1, і WO 2011/063908 A1 (Bayer Pharma AG) відносяться до [1,2,4]-триазоло-[1,5-а]-піридинів і їхнього застосування для інгібування Mps-1 кінази.

WO 2011/064328 A1 розкриває сполуки формули S2:



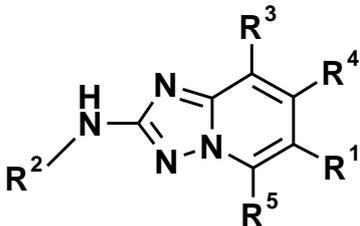
15

S2

де

20 R<sup>1</sup> представляє собою арильну- або гетероарильну- групу; де арильна- або гетероарильна- група може бути заміщена серед іншого за допомогою -N(H)C(=O)R<sup>6</sup> або -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>; де R<sup>6</sup> представляє собою водень або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну- групу; причому C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна- група необов'язково є заміщена за допомогою галогену-, гідрокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу, R<sub>7</sub>O-. WO 2011/064328 A1 не розкриває сполуки відповідно до даного винаходу, як описано вище.

WO 2011/063907 A1 розкриває сполуки формули S1:



25

S1

де

30 R<sup>1</sup> представляє собою арильну групу, яка є заміщена щонайменше один раз; де щонайменше один замісник серед іншого може являти собою -N(H)C(=O)R<sup>6</sup> або -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>; де R<sup>6</sup> представляє собою групу, вибрану із C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілу, від 3- до 10-членного гетероциклілу-, арилу-, гетероарилу-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(від 3- до 10-членного гетероциклілу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-арилу, або -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-гетероарилу, де R<sup>6</sup> є необов'язково заміщений, і q представляє собою 0, 1, 2 або 3;

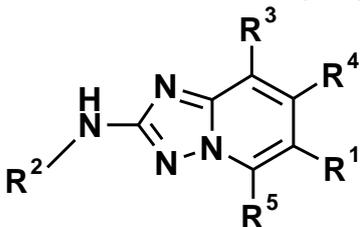
R<sup>2</sup> представляє собою заміщену або не заміщену арильну- або гетероарильну- групу;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> серед іншого можуть представляти собою водень; і

35

R<sup>5</sup> представляє собою заміщену або не заміщену C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну групу.

WO 2011/063908 A1 розкриває сполуки формули S3:



S3

де

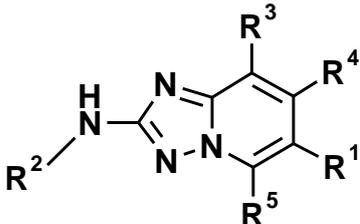
R<sup>1</sup> представляє собою арильну групу, яка є заміщена щонайменше один раз; де щонайменше один замісник серед іншого може представляти собою -N(H)C(=O)R<sup>6</sup> або -C(=O)N(H)R<sup>6</sup>; де R<sup>6</sup> серед іншого представляє собою групу, вибрану із C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілу, від 3- до 10-членного гетероциклілу-, арилу-, гетероарилу-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкілу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(від 3- до 10-членного гетероциклілу), -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-арилу, і -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-гетероарилу, де R<sup>6</sup> є необов'язково заміщений, і q представляє собою 0, 1, 2 або 3;

R<sup>2</sup> представляє собою заміщену або не заміщену арильну- або гетероарильну- групу;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> серед іншого можуть представляти собою водень; і

R<sup>5</sup> представляє собою водень.

Існують заявки на патенти, які відносяться до [1,2,4]-триазоло-[1,5-а]-піридинів та їх використання для інгібування Mps-1 кінази, але які ще не були опубліковані на момент подачі цієї заявки на патент: Предметом EP заявок No. 11167872.8, і No. 11167139.2 також як і заявки на патент PCT/EP2011/059806 є сполуки формули S4:



S4

де

R<sup>1</sup> представляє собою серед іншого фенільну- групу, яка є заміщена щонайменше один раз; де щонайменше один замісник серед іншого може представляти собою -N(H)C(=O)R<sup>6</sup>; де R<sup>6</sup> серед іншого може представляти собою -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-арил, де R<sup>6</sup> є необов'язково заміщений, і q представляє собою 0, 1, 2 або 3;

R<sup>2</sup> представляє собою заміщену або не заміщену арильну- або гетероарильну- групу;

R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> серед іншого може представляти собою водень; і

R<sup>5</sup> представляє собою водень.

Тим не менше, рівень техніки, як описано вище, конкретно не розкриває заміщені сполуки триазолопіридину загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш, як описано і визначається в даному документі, і надалі згадується як "сполуки відповідно до даного винаходу", або їх фармакологічну активність.

Зазначені патентні заявки, які пов'язані з [1,2,4]-триазоло-[1,5-а]-піридинами в основному зосереджені на ефективності сполук в інгібуванні Mps-1 кінази, що виражається напівмаксимальною переважною концентрацією (IC<sub>50</sub>) сполук.

Наприклад, в WO 2011/063908 A1 ефективність в інгібуванні Mps-1 кінази була виміряна в аналізі Mps-1 кінази з концентрацією 10 мкМ аденозинтрифосфату (АТФ).

Клітинна концентрація АТФ в організмі ссавців знаходиться в мілімолярному діапазоні. Тому важливо, щоб лікарська речовина була також ефективною в інгібуванні Mps-1 кінази в аналізі кінази з концентрацією АТФ в мілімолярному діапазоні, наприклад 2 мМ АТФ, для того, щоб потенційно досягти антипроліферативний ефект в клітинному аналізі.

Крім того, як відомо звичайному спеціалісту з рівня техніки, існує багато інших чинників, що визначають подібність сполуки до препарату. Мета доклінічної розробки є оцінка, наприклад, параметрів безпеки, токсичності, фармакокінетики і метаболізму до клінічних випробуваннях на людях.

Одним з важливих факторів для оцінки подібності сполуки до препарату є метаболічна стабільність. Метаболічна стабільність сполуки може бути визначена наприклад шляхом інкубації сполуки з суспензією мікросом печінки від, наприклад, щура, собаки і/або людини (більш докладно див. експериментальний розділ).

Ще одним важливим фактором для оцінки подібності сполуки до препарату для лікування раку є інгібування проліферації клітин, які можуть бути визначені наприклад в аналізі проліферації клітин HeLa (докладніше див. експериментальний розділ).

Несподівано було виявлено, що сполуки відповідно до даного винаходу характеризуються наступним:

- IC<sub>50</sub> нижче, ніж або дорівнює 1 нМ (більш потужно, ніж 1 нМ) в аналізі Mps-1 кінази з концентрацією 10 мкМ АТФ, і

- IC<sub>50</sub> нижче, ніж 10 нМ (більш потужно, ніж 10 нМ) в аналізі Mps-1 кінази з концентрацією 2

мМ АТФ, і

- максимальна біодоступність при пероральному прийомі ( $F_{max}$ ) у щурів, що вище, ніж 50 % визначеного за допомогою мікросом печінки щурів, як описано нижче, і

5 - максимальна біодоступність при пероральному прийомі ( $F_{max}$ ) у собак, що вище, ніж 45 % визначеного за допомогою мікросом печінки собаки, як описано нижче, і

- максимальна біодоступність при пероральному прийомі ( $F_{max}$ ) у людини, що вище, ніж 45 % визначеного за допомогою мікросом печінки людини, як описано нижче, і

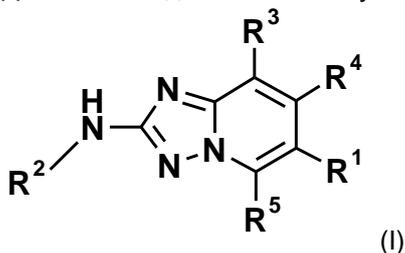
-  $IC_{50}$  нижче, ніж 600 нМ в аналізі клітинної проліферації HeLa, як описано нижче.

10 Отже, сполуки відповідно до даного винаходу мають несподівані та вигідні властивості. Ці несподівані результати приводять до вибору даного винаходу. Сполуки відповідно до даного винаходу цілеспрямовано вибирають із згаданого вище рівня техніки відповідно до їх кращих властивостей.

15 Зокрема, зазначені сполуки відповідно до даного винаходу таким чином можуть бути використані для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого росту клітин, проліферації і/або виживання, невідповідних клітинних імунних реакцій, або невідповідних клітинних запальних реакцій або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим ростом клітин, проліферацією і/або виживанням, невідповідними клітинними імунними реакціями, або невідповідними клітинними запальними реакціями, в особливості де неконтрольований ріст клітин, проліферація і/або виживання, невідповідні клітинні імунні реакції, або невідповідні клітинні запальні реакції опосередковуються Mps-1 кіназою, такі як, наприклад, гематологічна пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад лейкози і МДС, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини мозку і метастази головного мозку, пухлини грудної клітки, включаючи недрібноклітинний або дрібноклітинний рак, шлунково-кишкові пухлини, ендокринні пухлини, гінекологічні пухлини і пухлини молочної залози, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і простати, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

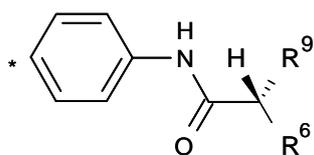
Опис винаходу

Даний винахід включає сполуки загальної формули (I):

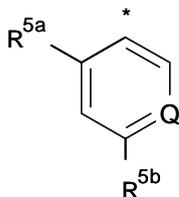


30

де:  
R<sup>1</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



35

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

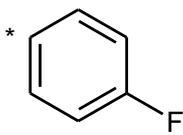
R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5</sup> представляє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- групу;

40

R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

R<sup>5b</sup> представляє собою групу, вибрану із:  
 $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ,  $R^7-S(=O)_2$ ;  
 R<sup>6</sup> представляє собою



групу;

5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
 де зазначена група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, однаково або по  
 різному, за допомогою атома галогену або групи метилу-;

R<sup>7</sup> представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- або циклопропільну- групу;

R<sup>8</sup> представляє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільну- групу;

10 де зазначена C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільна- група є необов'язково заміщеною,  
 один або більше разів, за допомогою атома галогену;  
 або

R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані, представляють собою  
 від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше  
 15 разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, галоген-C<sub>1</sub>-  
 C<sub>3</sub>-алкілу- або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-;

R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-,  $-N(H)R^8$ ;  
 $-N(R^7)R^8$ ,  $N(H)(R^8)-C_1-C_3$ -алкілу-,  $N(R^7)(R^8)-C_1-C_3$ -алкілу-;

i

20 Q представляє собою СН або N;  
 або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміші.

Даний винахід також відноситься до способів одержання сполук загальної формули (I), до  
 фармацевтичних композицій, і комбінацій, які містять зазначені сполуки, до способу  
 використання зазначених сполук для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування  
 25 або профілактики захворювань, а також до проміжних сполук, корисних в одержання зазначених  
 сполук.

Детальний опис винаходу

Терміни, як зазначені в цьому тексті переважно мають такі значення:

30 Термін "атом галогену" або "галоген-" слід розуміти, як той, що означає атом фтору, хлору,  
 бром і йоду.

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" слід розуміти як той, що переважно означає розгалужену або із прямим  
 ланцюгом насичену, моновалентну вуглеводневу групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів  
 вуглецю, наприклад, групу метилу, етилу, пропілу, бутилу, пентилу, гексилу, ізо-пропілу, ізо-  
 35 бутилу, втор-бутилу, трет-бутилу, ізо-пентилу, 2-метилбутилу, 1-метилбутилу, 1-етилпропілу,  
 1,2-диметилпропілу, нео-пентилу, 1,1-диметилпропілу, 4-метилпентилу, 3-метилпентилу, 2-  
 метилпентилу, 1-метилпентилу, 2-етилбутилу, 1-етилбутилу, 3,3-диметилбутилу, 2,2-  
 диметилбутилу, 1,1-диметилбутилу, 2,3-диметилбутилу, 1,3-диметилбутилу, або 1,2-  
 диметилбутилу, або їх ізомер. В особливості, зазначена група містить 1, 2, 3 або 4 атомів  
 вуглецю ("C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл"), наприклад група метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізо-пропілу, ізо-бутилу,  
 40 втор-бутилу, трет-бутилу, більш особливо 1, 2 або 3 атомів вуглецю ("C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл"), наприклад  
 група метилу, етилу, н-пропілу- або ізо-пропілу.

Термін "галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" слід розуміти як той, що переважно означає розгалужену або із  
 прямим ланцюгом насичену, моновалентну вуглеводневу групу, де термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" має  
 значення, зазначене вище, і де один або більше атом водню є замінений, однаково або по  
 45 різному, атомом галогену. В особливості, зазначений атом галогену представляє собою F.  
 Зазначена галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна група представляє собою, наприклад,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-$   
 $CF_2CF_3$ , або  $-CH_2CF_3$ .

Термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси" слід розуміти як той, що переважно означає розгалужену або із  
 прямим ланцюгом насичену, моновалентну групу формули  $-O-(C_1-C_6\text{-алкілу})$ , де термін "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 50 алкіл" має значення, зазначене вище, наприклад групу метокси, етокси, н-пропокси, ізо-  
 пропокси, н-бутокси, ізо-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, пентокси, ізо-пентокси, або н-  
 гексокси, або їх ізомер.

Термін "галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси" слід розуміти як той, що переважно означає розгалужену або  
 із прямим ланцюгом насичену, моновалентну C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групу, як визначено вище, де один  
 55 або більше атом водню є замінений, однаково або по різному, атомом галогену. В особливості,  
 зазначений атом галогену представляє собою F. Зазначена галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси група

представляє собою, наприклад,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ , або  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ .

Термін " $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкіл" слід розуміти як той, що переважно означає розгалужену або із прямим ланцюгом насичену, моновалентну  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкільну група, як визначено вище, де один або більше атом водню є замінений, однаково або по різному, за допомогою  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси групи, як визначено вище, наприклад групи метоксіалкілу, етоксіалкілу, пропілоксіалкілу, ізопропоксіалкілу, бутоксіалкілу, ізобутоксіалкілу, трет-бутоксіалкілу, втор-бутоксіалкілу, пентилоксіалкілу, ізопентилоксіалкілу, гексилоксіалкілу, або їх ізомери.

Термін "галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкіл" слід розуміти як той, що переважно означає розгалужену або із прямим ланцюгом насичену, моновалентну  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкільну група, як визначено вище, де один або більше атом водню є замінений, однаково або по різному, на атом галогену. В особливості, зазначений атом галогену представляє собою F. Зазначена галоген- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкокси- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкільна група представляє собою, наприклад,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{CF}_3$ , або  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$ .

Термін " $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкеніл" слід розуміти як той, що переважно означає розгалужену або із прямим ланцюгом насичену, моновалентну вуглеводневу групу, що містить один або більше подвійний зв'язок, і що містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, в особливості 2 або 3 атомів вуглецю (" $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ -алкеніл"), причому слід розуміти, що у випадку, коли зазначена алкенільна група містить більше ніж один подвійний зв'язок, то зазначені подвійні зв'язки можуть бути відділені, або кон'юговані одне з одним. Зазначена алкенільна група представляє собою, наприклад, групу вінілу, алілу, (E)-2-метилвінілу, (Z)-2-метилвінілу, гомоалілу, (E)-бут-2-енілу, (Z)-бут-2-енілу, (E)-бут-1-енілу, (Z)-бут-1-енілу, пент-4-енілу, (E)-пент-3-енілу, (Z)-пент-3-енілу, (E)-пент-2-енілу, (Z)-пент-2-енілу, (E)-пент-1-енілу, (Z)-пент-1-енілу, гекс-5-енілу, (E)-гекс-4-енілу, (Z)-гекс-4-енілу, (E)-гекс-3-енілу, (Z)-гекс-3-енілу, (E)-гекс-2-енілу, (Z)-гекс-2-енілу, (E)-гекс-1-енілу, (Z)-гекс-1-енілу, ізопропенілу, 2-метилпроп-2-енілу, 1-метилпроп-2-енілу, 2-метилпроп-1-енілу, (E)-1-метилпроп-1-енілу, (Z)-1-метилпроп-1-енілу, 3-метилбут-3-енілу, 2-метилбут-3-енілу, 1-метилбут-3-енілу, 3-метилбут-2-енілу, (E)-2-метилбут-2-енілу, (Z)-2-метилбут-2-енілу, (E)-1-метилбут-2-енілу, (Z)-1-метилбут-2-енілу, (E)-3-метилбут-1-енілу, (Z)-3-метилбут-1-енілу, (E)-2-метилбут-1-енілу, (Z)-2-метилбут-1-енілу, (E)-1-метилбут-1-енілу, (Z)-1-метилбут-1-енілу, 1,1-диметилпроп-2-енілу, 1-етилпроп-1-енілу, 1-пропілвінілу, 1-ізопропілвінілу, 4-метилпент-4-енілу, 3-метилпент-4-енілу, 2-метилпент-4-енілу, 1-метилпент-4-енілу, 4-метилпент-3-енілу, (E)-3-метилпент-3-енілу, (Z)-3-метилпент-3-енілу, (E)-2-метилпент-3-енілу, (Z)-2-метилпент-3-енілу, (E)-1-метилпент-3-енілу, (Z)-1-метилпент-3-енілу, (E)-4-метилпент-2-енілу, (Z)-4-метилпент-2-енілу, (E)-3-метилпент-2-енілу, (Z)-3-метилпент-2-енілу, (E)-2-метилпент-2-енілу, (Z)-2-метилпент-2-енілу, (E)-1-метилпент-2-енілу, (Z)-1-метилпент-2-енілу, (E)-4-метилпент-1-енілу, (Z)-4-метилпент-1-енілу, (E)-3-метилпент-1-енілу, (Z)-3-метилпент-1-енілу, (E)-1-метилпент-1-енілу, (Z)-1-метилпент-1-енілу, 3-етилбут-3-енілу, 2-етилбут-3-енілу, 1-етилбут-3-енілу, (E)-3-етилбут-2-енілу, (Z)-3-етилбут-2-енілу, (E)-2-етилбут-2-енілу, (Z)-2-етилбут-2-енілу, (E)-1-етилбут-2-енілу, (Z)-1-етилбут-2-енілу, (E)-3-етилбут-1-енілу, (Z)-3-етилбут-1-енілу, 2-етилбут-1-енілу, (E)-1-етилбут-1-енілу, (Z)-1-етилбут-1-енілу, 2-пропілпроп-2-енілу, 1-пропілпроп-2-енілу, 2-ізопропілпроп-2-енілу, 1-ізопропілпроп-2-енілу, (E)-2-пропілпроп-1-енілу, (Z)-2-пропілпроп-1-енілу, (E)-1-пропілпроп-1-енілу, (Z)-1-пропілпроп-1-енілу, (E)-2-ізопропілпроп-1-енілу, (Z)-2-ізопропілпроп-1-енілу, (E)-1-ізопропілпроп-1-енілу, (Z)-1-ізопропілпроп-1-енілу, (E)-3,3-диметилпроп-1-енілу, (Z)-3,3-диметилпроп-1-енілу, 1-(1,1-диметилетил)етенілу, бута-1,3-дієнілу, пента-1,4-дієнілу, гекса-1,5-дієнілу, або метилгексадієнілу. В особливості, зазначена група представляє собою групу вінілу або алілу.

Термін " $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкініл" слід розуміти як той, що переважно означає розгалужену або із прямим ланцюгом насичену, моновалентну вуглеводневу групу, яка містить один або більше потрійних зв'язків, і що містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, в особливості 2 або 3 атомів вуглецю (" $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ -алкініл"). Зазначена  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -алкінільна група представляє собою, наприклад, групу етинілу, проп-1-інілу, проп-2-інілу, бут-1-інілу, бут-2-інілу, бут-3-інілу, пент-1-інілу, пент-2-інілу, пент-3-інілу, пент-4-інілу, гекс-1-інілу, гекс-2-інілу, гекс-3-інілу, гекс-4-інілу, гекс-5-інілу, 1-метилпроп-2-інілу, 2-метилбут-3-інілу, 1-метилбут-3-інілу, 1-метилбут-2-інілу, 3-метилбут-1-інілу, 1-етилпроп-2-інілу, 3-метилпент-4-інілу, 2-метилпент-4-інілу, 1-метилпент-4-інілу, 2-метилпент-3-інілу, 1-метилпент-3-інілу, 4-метилпент-2-інілу, 1-метилпент-2-інілу, 4-метилпент-1-інілу, 3-метилпент-1-інілу, 2-етилбут-3-інілу, 1-етилбут-3-інілу, 1-етилбут-2-інілу, 1-пропілпроп-2-інілу, 1-ізопропілпроп-2-інілу, 2,2-диметилбут-3-інілу, 1,1-диметилбут-3-інілу, 1,1-диметилбут-2-інілу, або 3,3-диметилбут-1-інілу. В особливості, зазначена алкінільна група представляє собою групу етинілу, проп-1-інілу, або проп-2-інілу.

Термін " $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкіл" слід розуміти як той, що переважно означає насичене,

моновалентне, моно-, або біциклічне вуглеводневе кільце, що містить 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Зазначена C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільна група представляє собою наприклад, моноциклічне вуглеводневе кільце, наприклад циклопропільне, циклобутильне, циклопентильне, або циклогексильне або біциклічне вуглеводневе кільце. Зазначене циклоалкільне кільце може

5 необов'язково містити один або більше подвійний зв'язок наприклад циклоалкеніл, наприклад, група циклопропенілу, циклобутенілу, циклопентенілу або циклогексенілу, де зв'язок між зазначеним кільцем і рештою молекули може бути будь-яким атомом вуглецю зазначеного кільця, чи воно насичене, чи ненасичене.

Термін "гетероциклічне кільце", як використовується в терміні "4-, 5- або 6- членне гетероциклічне кільце", або "від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце" або "від 4- до 5-членне гетероциклічне кільце", наприклад, як використовується у визначенні сполук загальної формули (I) як зазначено в даному описі, слід розуміти, як той, що означає насичене або частково ненасичене, моноциклічне кільце, що містить атом азоту, причому зазначений атом азоту є точкою приєднання зазначеного гетероциклічного кільця до решти молекули. Зазначене кільце,

10 15 що містить атом азоту, необов'язково додатково містить 1 або 2 групи, що містять гетероатом, вибрані із O і C(=O). В особливості, без зазначення обмеження, зазначене кільце, що містить атом азоту може представляти собою 4-членне кільце, наприклад, азетидинільне кільце, наприклад, або 5-членне кільце, таке як піролідинільне кільце або оксазолідинільне кільце, наприклад, або 6-членне кільце, таке як піперидинільне або морфолінільне кільце, наприклад;

20 причому знову ні одне із вищезазначених кілець, що містять атом азоту може додатково 1 або 2 групи, що містять гетероатоми, вибрані із O і C(=O).

Як зазначено вище, вказане кільце, яке містить атом азоту, може бути частково ненасиченим, крім того, воно може містити один або більше подвійний зв'язок, такий як без надання обмеження, 2,5-дигідро-1H-піролільне кільце, наприклад.

Термін "від 3- до 10-членний гетероциклоалкіл" слід розуміти як той, що переважно означає насичене або частково ненасичене, моновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, або 9 атомів вуглецю, і одна або більше групи, які містять гетероатом, вибрані із C(=O), O, S, S(=O), S(=O)<sub>2</sub>, NH, NR", де R" представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, -C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл) або -C(=O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл). В особливості,

25 30 зазначене кільце може містити 2, 3, 4, або 5 атомів вуглецю, і одну або більше вищезазначену групу, що містить гетероатом ("від 3- до 6-членний гетероциклоалкіл"), більш особливо зазначене кільце, яке може містити 4 або 5 атомів вуглецю, і одну або більше вищезазначену групу, що містить гетероатом ("від 5- до 6-членний гетероциклоалкіл"). Зазначене гетероциклоалкільне кільце, наприклад, представляє собою моноциклічне гетероциклоалкільне

35 кільце, таке як група оксиранілу, оксетанілу, азиридинілу, азетидинілу, тетрагідрофуранілу, піролідинілу, імідазолідинілу, піразолідинілу, піролінілу, тетрагідропіранілу, піперидинілу, морфолінілу, дитіанілу, тіоморфолінілу, піперазинілу, тритіанілу, або хінуклідинілу. Необов'язково, зазначене гетероциклоалкільне кільце може містити один або більше подвійний зв'язок, наприклад, групу 4H-піранілу, 2H-піранілу, 3H-діазаранілу, 2,5-дигідро-1H-піролілу, [1,3]діоксолілу, 4H-[1,3,4]тіадіазинілу, 2,5-дигідрофуранілу, 2,3-дигідрофуранілу, 2,5-дигідротіофенілу, 2,3-дигідротіофенілу, 4,5-дигідро-1,3-оксазолілу, 4,4-диметил-4,5-дигідро-1,3-оксазолілу, або 4H-[1,4]тіазинілу, або, воно також може бути конденсоване.

Термін "арил" слід розуміти як той, що переважно означає а моновалентне, ароматичне або частково ароматичне, моно-, або бі- або трициклічне вуглеводневе кільце, що містить 6, 7, 8, 9,

45 10, 11, 12, 13 або 14 атомів вуглецю ("C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-арильна" група), в особливості кільце, що містить 6 атомів вуглецю ("C<sub>6</sub>-арильна" група), наприклад фенільна група, або біфенільна група, або кільце, що містить 9 атомів вуглецю ("C<sub>9</sub>-арильна" група), наприклад інданільна або інденільна група, або кільце, що містить 10 атомів вуглецю ("C<sub>10</sub>-арильна" група), наприклад тетралінільна, дигідронафтильна, або нафтильна група, або кільце, що містить 13 атомів вуглецю, ("C<sub>13</sub>-арильна" група), наприклад флуоренільна група, або кільце, що містить 14 атомів вуглецю, ("C<sub>14</sub>-арильна" група), наприклад антранільна група.

Термін "гетероарил" слід розуміти, як той, що означає моновалентну, ароматичну, моно- або біциклічну ароматичну кільцеву систему, що містить 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 кільцевих атомів ("від 5- до 14-членна гетероарильна" група), в особливості 5 або 6 або 9 або 10 атомів, і

55 що містить один або декілька гетероатомів, які можуть бути однаковими або різними, причому вказаний гетероатом представляє собою, наприклад, кисень, азот або сірку, і може бути моноциклічним, біциклічним або трициклічним, і додатково у кожному випадку може бути бензоконденсованим. В особливості, гетероарил являється вибраним із тіенілу, фуранілу, піролілу, оксазолілу, тіазолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, оксадіазолілу,

60 триазолілу, тіадіазолілу, тіа-4H-піразолілу і т.п., і їх бензо похідних, таких як, наприклад,

бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, індазоліл, індоліл, ізоіндоліл, і т.п.; або піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, і т.п., і їх бензо похідних, таких як, наприклад, хінолініл, хіназолініл, ізохінолініл, і т.п.; або азоциніл, індолізиніл, пуриніл, і т.п., і їх бензо похідних; або цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтіпідиніл, птеридиніл, карбазоліл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл, ксантеніл, або оксепініл, і т.п. Більш особливо, гетероарил являється вибраним із піридилу, бензофуранілу, бензізоксазолілу, індазолілу, хіназолінілу, тієнілу, хінолінілу, бензотієнілу, піразолілу, або фуранілу.

Термін "алкілен" слід розуміти, як той, що переважно означає необов'язково заміщений вуглеводневий ланцюг (або "ланка") що містить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів вуглецю, тобто необов'язково заміщену  $-\text{CH}_2-$  ("метилен" або "одночленна ланка" або, наприклад  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ),  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ("етилен", "диметилен", або "дво-членна ланка", наприклад  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ),  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ("пропілен", "триметилен", або "три-членна ланка", наприклад  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ ),  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ("бутилен", "тетраметилен", або "чотири-членна ланка"),  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ("пентилен", "пентаметилен" або "пяти-членна ланка"), або  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ("гексилен", "гексаметилен", або шести-членна ланка") групу. В особливості, зазначена алкіленова ланка містить 1, 2, 3, 4, або 5 атомів вуглецю, більш особливо 1 або 2 атомів вуглецю.

Термін " $\text{C}_1-\text{C}_6$ ", як використовується в даному описі, наприклад в контексті визначення " $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкіл", " $\text{C}_1-\text{C}_6$ -галогеналкіл", " $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкокси", або " $\text{C}_1-\text{C}_6$ -галогеналкокси" слід розуміти, як той, що означає алкілну групу, що містить визначену кількість атомів вуглецю від 1 до 6, тобто 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Також слід розуміти, що зазначений термін " $\text{C}_1-\text{C}_6$ " має значення підгрупи, що включається, наприклад  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  $\text{C}_2-\text{C}_5$ ,  $\text{C}_3-\text{C}_4$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_2$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_5$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ; в особливості  $\text{C}_1-\text{C}_2$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_3$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_5$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ; більш особливо  $\text{C}_1-\text{C}_4$ ; у випадку " $\text{C}_1-\text{C}_6$ -галогеналкілу" або " $\text{C}_1-\text{C}_6$ -галогеналкокси" навіть більш в особливості  $\text{C}_1-\text{C}_2$ .

Подібним чином, як використовується в даному описі, термін " $\text{C}_2-\text{C}_6$ ", що використовується по всьому тексту, наприклад в контексті визначень " $\text{C}_2-\text{C}_6$ -алкеніл" і " $\text{C}_2-\text{C}_6$ -алкініл", слід розуміти, як той, що означає алкенільну групу або алкінільну групу, що містить визначену кількість атомів вуглецю від 2 до 6, тобто 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Слід також розуміти, що зазначений термін " $\text{C}_2-\text{C}_6$ " має значення підгрупи, що включається, наприклад  $\text{C}_2-\text{C}_6$ ,  $\text{C}_3-\text{C}_5$ ,  $\text{C}_3-\text{C}_4$ ,  $\text{C}_2-\text{C}_3$ ,  $\text{C}_2-\text{C}_4$ ,  $\text{C}_2-\text{C}_5$ ; в особливості  $\text{C}_2-\text{C}_3$ .

Крім того, як використовується в даному описі, термін " $\text{C}_3-\text{C}_6$ ", що використовується по всьому тексту, наприклад в контексті визначення " $\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкіл", слід розуміти, як той, що означає циклоалкілну групу що містить визначену кількість атомів вуглецю від 3 до 6, тобто 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Слід також розуміти, що зазначений термін " $\text{C}_3-\text{C}_6$ " має значення підгрупи, що включається, наприклад  $\text{C}_3-\text{C}_6$ ,  $\text{C}_4-\text{C}_5$ ,  $\text{C}_3-\text{C}_5$ ,  $\text{C}_3-\text{C}_4$ ,  $\text{C}_4-\text{C}_6$ ,  $\text{C}_5-\text{C}_6$ ; в особливості  $\text{C}_3-\text{C}_6$ .

Як використовується в даному описі, термін "відхідна група" відноситься до атому або групи атомів, що зміщується в хімічній реакції, у вигляді стабільних частинок, що беруть із собою електрони зв'язку. Переважно, відхідна група являється вибраною із групи, що містить: галоген, в особливості хлор, бром або йод, метансульфонілокси, п-толуолсульфонілокси, трифторметансульфонілокси, нафторбутансульфонілокси, (4-бром-бензол)сульфонілокси, (4-нітро-бензол)сульфонілокси, (2-нітро-бензол)-сульфонілокси, (4-ізопропіл-бензол)сульфонілокси, (2,4,6-три-ізопропіл-бензол)-сульфонілокси, (2,4,6-триметил-бензол)сульфонілокси, (4-третбутил-бензол)сульфонілокси, бензолсульфонілокси, і (4-метокси-бензол)сульфонілокси.

Як використовується в даному описі, термін " $\text{PG}^1$ " відноситься до захисної групи для гідрокси груп, наприклад групи TMS або групи TBDPS як описано, наприклад в T.W. Greene і P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley 1999 (TMS = триметилсиліл, TBDPS = трет-бутилдифенілсиліл).

Як використовується в даному описі, термін " $\text{PG}^2$ " відноситься до захисної групи для аміно груп, наприклад групи Boc як описано, наприклад в T.W. Greene і P.G.M. Wuts in Protective groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley 1999 (Boc = трет-бутилоксикарбоніл).

Як використовується в даному описі, термін "один або більше разів", наприклад у значенні замісників сполук загальних формул відповідно до даного винаходу, слід розуміти, як той, що означає "один, два, три, чотири або п'ять разів, в особливості один, два, три або чотири рази, більш особливо один, два або три рази, навіть більш особливо один або два рази".

У разі, якщо множинна форма слова сполуки, солі, поліморфи, гідрати, сольвати і т.п., як використовується в даному описі, слід розуміти також як одну сполуку, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват або тому подібне.

Сполуки відповідно до даного винаходу містять один або більше асиметричний центр, в залежності від місця розташування і природи різних бажаних замісників. Асиметричні атоми вуглецю можуть бути присутніми в (S) або (R) конфігурації. В деяких випадках, асиметрія може також бути присутньою в результаті обмеженого обертання навколо заданого зв'язку,

наприклад, центрального зв'язку, що з'єднує два заміщені ароматичні кільця зазначених сполук. Замісники на кільці, можуть також бути присутніми в будь-якій цис або транс-формі. Передбачається, що всі такі конфігурації включені в об'єм даного винаходу.

Переважаючими сполуками є ті, які володіють більш бажаною біологічною активністю. Розділені, чисті або частково очищені ізомери і стереоізомери або рацемичні або діастереомерні суміші сполук відповідно до даного винаходу також включені в об'єм даного винаходу. Очищення і виділення таких речовин може бути здійснено за допомогою стандартних методик, відомих в даній галузі техніки.

Оптичні ізомери можуть бути одержані за допомогою розщеплення рацемічних сумішей відповідно до звичайних способів, наприклад, утворенням діастереоізомерних солей з використанням оптично активної кислоти або основи, утворенням ковалентних діастереомерів. Прикладами відповідних кислот є винна, діацетилтартарова, дитолуоїлвинна і камфорсульфонова кислоти. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені на їх індивідуальні діастереоізомери на основі їх фізико- і/або-хімічних відмінностей за допомогою способів, відомих в даному рівні техніки, наприклад, за допомогою хроматографії або фракційної кристалізації. Оптично активні основи або кислоти потім звільняють від розділених діастереомерних солей. Інший спосіб розділення оптичних ізомерів включає використання хіральної хроматографії (наприклад, хіральних ВЕРХ колонок), з або без звичайної дериватизації, оптимально підібраної, щоб максимально збільшити розділення енантіомерів. Придатні хіральні ВЕРХ колонки виробляються фірмою Diacel, наприклад, Chiracel OD і Chiracel OJ серед багатьох інших, всі зазвичай вибираються. Ферментні розділення, з або без дериватизації, також можуть бути використані. Оптично активні сполуки відповідно до даного винаходу може бути також одержані шляхом хірального синтезу з використанням оптично активних вихідних речовин.

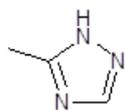
Для того щоб обмежити різні типи ізомерів один від одного, посилання наводиться до IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976)...

Даний винахід також включає всі придатні ізотопні варіанти сполуки за даним винаходом. Ізотопна варіація сполуки за даним винаходом визначається як одна, де щонайменше один атом замінений на атом, що має один і той же атомний номер, але атомну масу, яка відрізняється від атомної маси, як правило, або переважно в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуку за даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, бромю і йоду, такі як  $^2\text{H}$  (дейтерій),  $^3\text{H}$  (тритій),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  і  $^{131}\text{I}$ , відповідно.

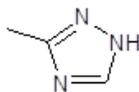
Деякі ізотопні варіанти сполуки відповідно до винаходу, наприклад, ті де один або більше радіоактивні ізотопи введені, такі як  $^3\text{H}$  або  $^{14}\text{C}$ , є корисні у дослідженні препарату і/або розподілу субстрату в тканинах. Тритировані і вуглець-14, тобто  $^{14}\text{C}$ , є в особливості переважними завдяки легкості їх одержання і виявлення. Крім того, заміщення ізотопами, такими як дейтерій, може давати певні терапевтичні переваги в результаті вищої метаболічної стабільності, наприклад, збільшений *in vivo* напіврозпад або потреби зменшених лікарських доз, і отже, може бути кращим в деяких обставинах. Ізотопні варіанти сполуки за винаходом, як правило, можуть бути одержані звичайними способами, відомими спеціалісту в даній області техніки, наприклад, за допомогою ілюстративних способів або методиками одержання, описаними в прикладах далі з використанням відповідних ізотопних варіантів підходящих реагентів.

Даний винахід включає всі можливі стереоізомери сполук відповідно до даного винаходу у формі окремих стереоізомерів, або у формі будь-якої суміші зазначених стереоізомерів, в будь-якому співвідношенні. Відділення окремого стереоізомеру, наприклад окремого енантіомеру або окремого діастереомеру, сполуки відповідно до даного винаходу може бути досягнуто будь-яким підходящим способом з відомого рівня техніки, таким як хроматографія, особливо хіральна хроматографія, наприклад.

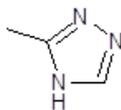
Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати у формі таутомерів. Наприклад, будь-яка сполука, відповідно до даного винаходу, яка містить піразольний фрагмент як гетероарильну групу, наприклад, може існувати як 1Н таутомер, або 2Н таутомер, або навіть суміш в будь-якій кількості двох таутомерів, або триазольний фрагмент, наприклад, може існувати як 1Н таутомер, 2Н таутомер, або 4Н таутомер, або навіть суміш в будь-якій кількості зазначених 1Н, 2Н і 4Н таутомерів, а саме:



1Н- таутомер



2Н- таутомер



4Н- таутомер

Даний винахід включає в себе всі можливі таутомери сполук відповідно до даного винаходу як окремі таутомери, або як будь-яку суміш зазначених таутомерів, в будь-якому співвідношенні.

Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати як N-оксиди, які визначаються в тому, що щонайменше один азот сполук відповідно до даного винаходу окислюється. Даний винахід включає всі такі можливі N-оксиди.

Даний винахід також відноситься до корисних форм сполук, як описано тут, таких як метаболіти, гідрати, сольвати, проліки, солі, зокрема фармацевтично прийнятні солі, і співосади.

Сполуки відповідно до даного винаходу може існувати як гідрат, або як сольват, де сполуки відповідно до даного винаходу містять полярні розчинники, зокрема воду, метанол або етанол, наприклад в якості структурного елемента в кристалічній решітці сполук. Кількість полярних розчинників, зокрема води, може існувати в стехіометричному або не-стехіометричному співвідношенні. У разі стехіометричних сольватів, наприклад гідрату, гемі-, (напів-), моно-, сескві-, ди-, три-, тетра-, пента- і т.п. сольватів або гідратів, відповідно, можливі. Даний винахід включає всі такі гідрати або сольвати.

Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати у вільній формі, наприклад у формі вільної основи, або у формі вільної кислоти, або у формі цвіттер-іона, або можуть існувати у формі солі. Зазначена сіль може бути будь-якою сіллю, або органічно або неорганічно адитивною сіллю, в особливості будь-якою фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною адитивною сіллю, зазвичай використовуваною в фармації.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до відносно нетоксичної, неорганічної або адитивної солі органічної кислоти сполуки відповідно до даного винаходу. Наприклад, див. S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Придатна фармацевтично прийнятна сіль сполук відповідно до даного винаходу може представляти собою, наприклад, кислотно-адитивну сіль сполуки відповідно до даного винаходу, що несе атом азоту, в ланцюзі або в кільці, наприклад, який є досить основним, наприклад кислотно-адитивна сіль з неорганічною кислотою, такою як соляна, бромистоводнева, йодоводнева, сірчана, фосфорна, бісірчана, або азотна кислота, наприклад, або з органічною кислотою, такою як мурашина, оцтова, ацетооцтова, піровиноградна, трифтороцтова, пропіонова, масляна, капронова, гептанова, ундеканова, лауринова, бензойна, саліцилова, 2-(4-гідроксибензоіл)-бензойна, камфорна, корична, циклопентанпропіонова, диглюконова, 3-гідрокси-2-нафтоїна, ніотинова, пामова, пектинова, персірчана, 3-фенілпропіонова, пікринова, півалінова, 2-гідроксіетансульфонатна, ітаконова, сульфамінова, тріфторметансульфонова, додецилсірчана, етансульфонова, бензолсульфонова, паратолуолсульфонова, метансульфонова, 2-нафталінсульфонова, нафталіндисульфоронова, камфорсульфонова кислота, лимонна, винна, стеаринова, молочна, щавлева, малюнова, янтарна, яблучна, адипінова, альгінова, малеїнова, фумарова, D-глюконова, мигдальна, аскорбінова, глюклетанова, гліцерофосфорна, аспарагінова, сульфосаліцилова, гемісірчана, або тіоціанова кислота, наприклад.

Крім того, ще однією відповідною фармацевтично прийнятною сіллю сполуки відповідно до даного винаходу, яка є досить кислою, є сіль лужного металу, наприклад сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад кальцію або магнію, амонієва сіль або сіль з органічною основою, яка забезпечує фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль з N-метилглюкаміном, диметилглюкаміном, етилглюкаміном, лізином, дидиклогексиламіном, 1,6-гексadiaміном, етаноламіном, глюкозаміном, саркозином, серінолом, тріс-гідрокси-метиламінометаном, амінопропандіолом, основою совака, 1-аміно-2,3,4-бутантріолом. Крім того, основний азот, що містить групи може бути кватернізованим такими агентами, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил, етил, пропіл, і бутил хлориди, броміди і йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил, діетил, і дибутіл сульфат; і діамілсульфати, галогеніди з довгим ланцюгом, такі як децил, лауріл, мірістіл і стеарил хлориди, броміди і йодиди, аралкіл галогеніди, такі як бензил і фенетил броміди та інші.

Спеціалістам у цій області техніки також буде зрозуміло, що кислотно-адитивні солі заявлених сполук можуть бути одержані за допомогою реакції сполук з відповідною неорганічною або органічною кислотою за допомогою будь-якого з безлічі відомих способів.

Крім того, солі лужних і лужно-земельних металів з кислих сполук за даним винаходом одержують шляхом взаємодії сполук за даним винаходом з відповідною основою за допомогою безлічі відомих способів.

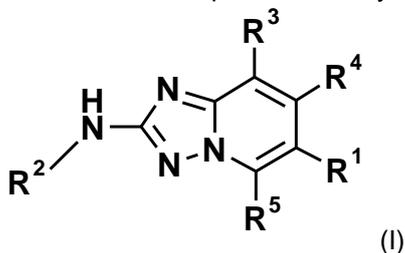
Даний винахід включає всі можливі солі сполук відповідно до даного винаходу, такі як окремі солі, або як будь-які суміші зазначених солей, в будь-якому співвідношенні.

Як використовується в даному описі, термін "in vivo гідролізований складний ефір" слід розуміти, як то, що означає in vivo гідролізований складний ефір сполуки відповідно до даного винаходу, що містить карбокси або гідрокси групу, наприклад, фармацевтично прийнятний складний ефір, який гідролізується в тілі людини або тварини для виробництва спирту або вихідної кислоти. Придатні фармацевтично прийнятні складні ефіри для карбокси включають, наприклад алкіл, циклоалкіл і необов'язково заміщений фенілалкіл, зокрема складні ефіри бензилу, складні ефіри C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксиметилу, наприклад метоксиметил, складні ефіри C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алканоліоксиметилу, наприклад півалоїлоксиметил, фталідилові складні ефіри, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкокси-карбонілоксіетил; 1,3-діоксолен-2-онілметиліові складні ефіри, наприклад 1-циклогексилкарбонілоксіетил; 1,3-діоксолен-2-онілметил; і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонілоксіетиліові складні ефіри, наприклад 1-метоксикарбонілоксіетил, і можуть бути утворені на будь-якій карбокси групі в сполуках за даним винаходом.

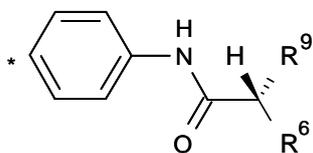
In vivo гідролізований складний ефір сполуки відповідно до даного винаходу, що містить гідрокси групу включає неорганічні складні ефіри, такі як фосфатні ефіри і [альфа]-ацилоксіалкілові ефіри і пов'язані сполуки які в результаті in vivo гідролізу пробою складного ефіру з одержанням вихідної гідрокси групи. Приклади [альфа]-ацилоксіалкілових ефірів включають ацетоксиметокси і 2,2-диметилпропіонілоксиметокси. Підбірка груп, що утворюють in vivo гідролізований складний ефір для гідрокси включають алканолі, бензоїл, фенілацетил і заміщений бензоїл і фенілацетил, алкоксикарбоніл (з одержанням складних ефірів алкіл гідрату), діалкілкарбамоїл і N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїл (з одержанням карбаматів), діалкіламіноацетил і карбоксіацетил. Даний винахід охоплює всі такі складні ефіри.

Крім того, даний винахід включає в себе всі можливі кристалічні форми, або поліморфи сполук відповідно до даного винаходу, або у формі окремих поліморфів, або у вигляді суміші більш ніж одного поліморфу, в будь-якому співвідношенні.

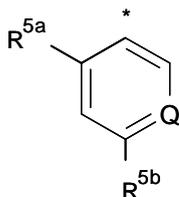
Відповідно до першого аспекту, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I):



де:  
R<sup>1</sup> представляє собою



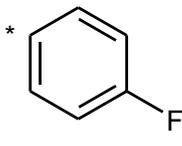
де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;  
R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

$R^5$  представляє собою атом водню або  $C_1$ - $C_3$ -алкільну- групу;  
 $R^{5a}$  представляє собою групу, вибрану із:  $C_1$ - $C_4$ -алкокси-, галоген- $C_1$ - $C_4$ -алкокси-,  $C_1$ - $C_4$ -алкілу;

5  $R^{5b}$  представляє собою групу, вибрану із:  
 $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ,  $R^7-S(=O)_2$ ;  
 $R^6$  представляє собою



групу;

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
де зазначена група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, однаково або по  
10 різному, за допомогою атома галогену або метильної- групи;

$R^7$  представляє собою  $C_1$ - $C_3$ -алкільну- або циклопропілну- групу;  
 $R^8$  представляє собою атом водню або  $C_1$ - $C_6$ -алкільну- або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкільну- групу;  
де зазначена  $C_1$ - $C_6$ -алкільна- або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкільна- група є необов'язково заміщеною,  
15 один або більше разів, за допомогою атома галогену;

або  
 $R^7$  і  $R^8$  разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані, представляють собою  
від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше  
разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену,  $C_1$ - $C_3$ -алкільної-, галоген- $C_1$ - $C_3$ -  
алкільної- або  $C_1$ - $C_3$ -алкокси- групи;

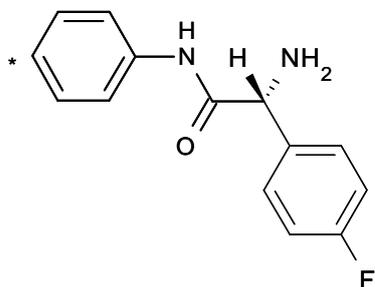
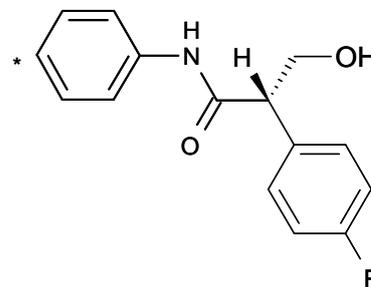
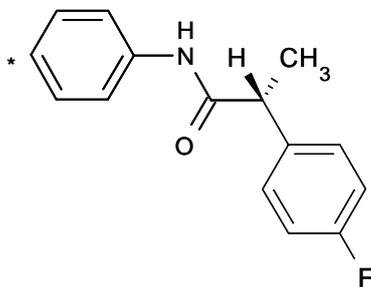
20  $R^9$  представляє собою групу, вибрану із:  $C_1$ - $C_3$ -алкілу-, гідрокси- $C_1$ - $C_3$ -алкілу-,  $-N(H)R^8$ ;  
 $-N(R^7)R^8$ ,  $N(H)(R^8)$ - $C_1$ - $C_3$ -алкілу-,  $N(R^7)(R^8)$ - $C_1$ - $C_3$ -алкілу-;

i

Q представляє собою  $CH$  або  $N$ ;

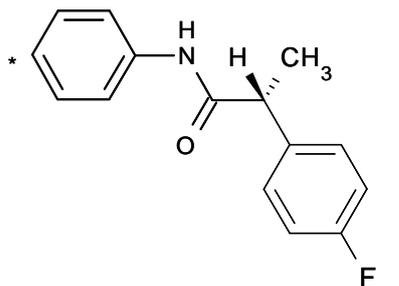
або їх таутомер,  $N$ -оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

25 У переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^1$   
представляє собою групу, вибрану із:



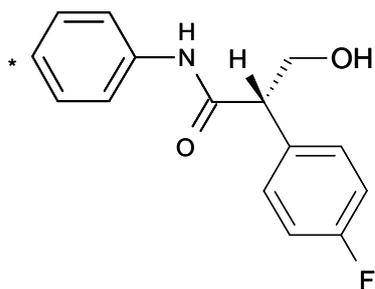
де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

30 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I),  
вище, де  $R^1$  представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

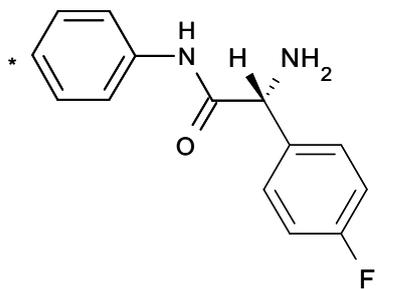
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>1</sup> представляє собою



5

де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

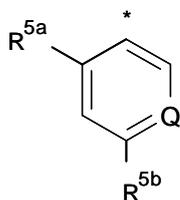
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>1</sup> представляє собою



10

де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

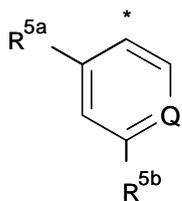
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>2</sup> представляє собою



15

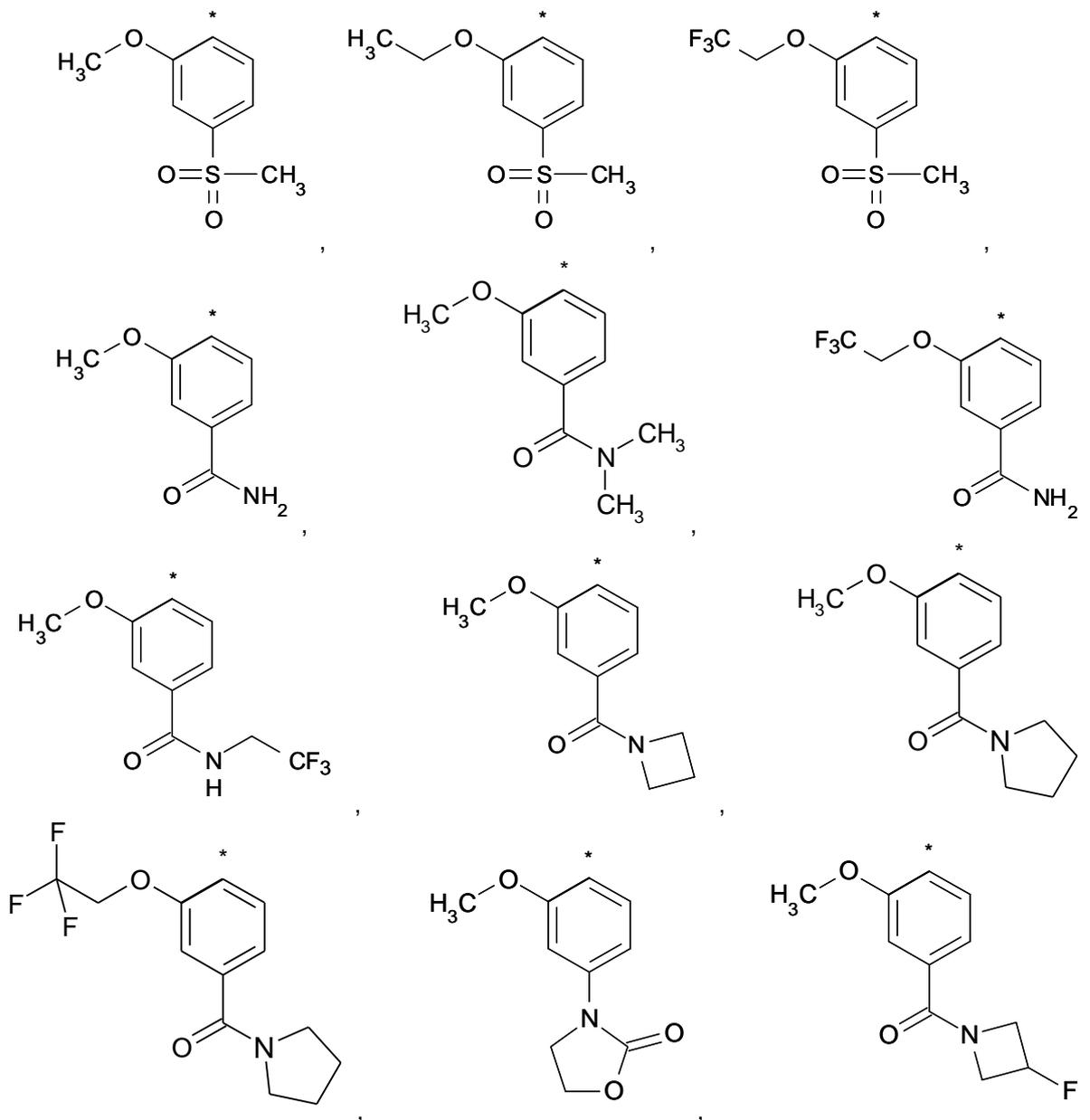
де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули і де R<sup>5a</sup> представляє собою метокси-. Q переважно представляє собою СН.

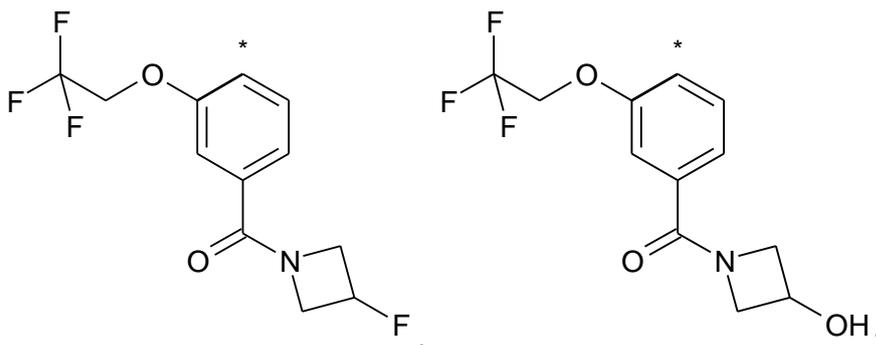
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), де R<sup>2</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули і де R<sup>5a</sup> представляє собою F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-. Q переважно представляє собою CH.

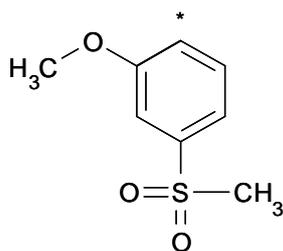
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I),  
5 вище, де R<sup>2</sup> представляє собою групу, вибрану із:





де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

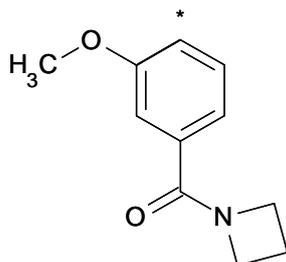
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>2</sup> представляє собою



5

де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

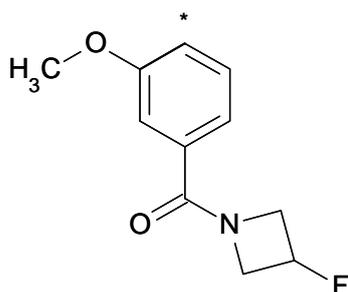
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>2</sup> представляє собою



10

де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

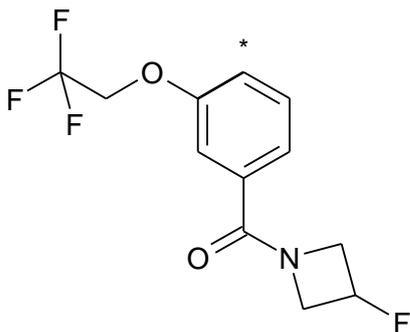
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>2</sup> представляє собою



15

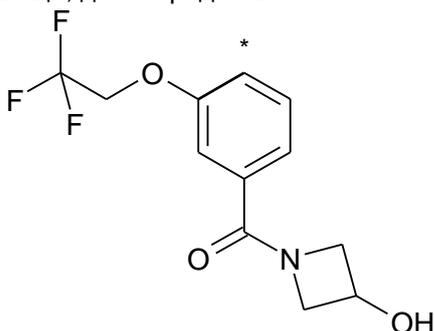
де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>2</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

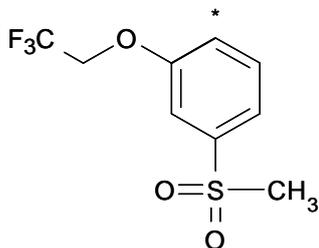
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>2</sup> представляє собою



5

де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>2</sup> представляє собою



10

де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>5</sup> представляє собою атом водню або метильну- групу.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>5</sup> представляє собою атом водню.

15

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із:

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із:

20

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкілу-.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із:

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-.

25

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із:

C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>5a</sup> представляє собою метокси- або етоксигрупу, яка є необов'язково заміщеною, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену. Переважний атом галогену представляє собою F.

30

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: метокси-, етоксигрупу-, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5a}$  представляє собою групу, вибрану із: метокси-,  $F_3C-CH_2-O-$ .

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5a}$  представляє собою метокси-.

5 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5a}$  представляє собою  $F_3C-CH_2-O-$ .

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $R^7-S(=O)_2-$ ; де  $R^7$  представляє собою  $C_1-C_3$ -алкільну- групу.

10 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $R^7-S(=O)_2-$  групу; де  $R^7$  представляє собою метильну- групу.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $-C(=O)N(H)R^8$ ; де  $R^8$  представляє собою атом водню або  $C_1-C_3$ -алкільну- або  $C_3-C_6$ -циклоалкільну- групу, де зазначена  $C_1-C_3$ -алкільна- або  $C_3-C_6$ -циклоалкільна- група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за допомогою атом галогену. Переважний атом галогену представляє собою F.

15 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $-C(=O)N(H)R^8$ ; де  $R^8$  представляє собою атом водню або  $C_1-C_3$ -алкільну- групу, де зазначена  $C_1-C_3$ -алкільна- група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за допомогою атома галогену. Переважний атом галогену представляє собою F.

20 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $-C(=O)N(H)R^8$ ; де  $R^8$  представляє собою групу, вибрану із:  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-CH_2CF_3$ .

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $-C(=O)NR^8R^7$ ; де  $R^7$  і  $R^8$  разом із атомом N, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщене, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену,  $C_1-C_3$ -алкільної- або галоген- $C_1-C_3$ -алкільної- групи.

25 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $-C(=O)NR^8R^7$ ; де  $R^7$  і  $R^8$  разом із атомом N, до якого вони приєднані означають 4-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену,  $C_1-C_3$ -алкільної- або галоген- $C_1-C_3$ -алкільної- групи.

30 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $-C(=O)NR^8R^7$ ; де  $R^7$  і  $R^8$  разом із атомом N, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену.

35 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $-C(=O)NR^8R^7$ ; де  $R^7$  і  $R^8$  разом із атомом N, до якого вони приєднані означають 4-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, за допомогою атома фтору.

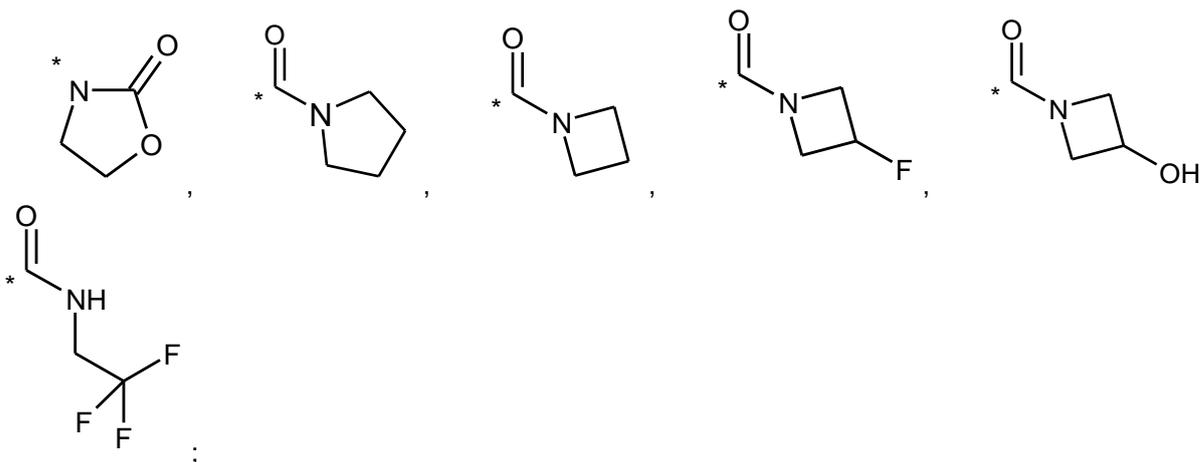
40 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ; де  $R^7$  і  $R^8$  разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену,  $C_1-C_3$ -алкільної- або галоген- $C_1-C_3$ -алкільної- групи.

45 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ; де  $R^7$  і  $R^8$  разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають 5-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену,  $C_1-C_3$ -алкільної- або галоген- $C_1-C_3$ -алкільної- групи.

50 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  представляє собою  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ; де  $R^7$  і  $R^8$  разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають 5-членне гетероциклічне кільце.

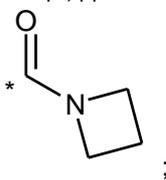
55 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^{5b}$  являється вибраним із:



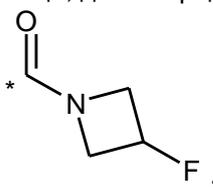


де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.  
 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I),  
 5 вище, де R<sup>5b</sup> представляє собою H<sub>3</sub>C-S(O)<sub>2</sub>-.

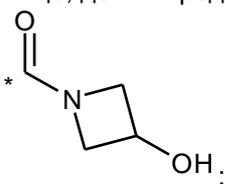
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I),  
 вище, де R<sup>5b</sup> представляє собою



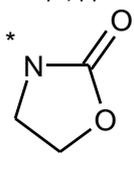
де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.  
 10 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I),  
 вище, де R<sup>5b</sup> представляє собою



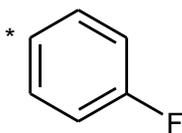
де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.  
 15 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I),  
 вище, де R<sup>5b</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.  
 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I),  
 вище, де R<sup>5b</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули.  
 20 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I),  
 вище, де R<sup>6</sup> представляє собою



групу;

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^7$  представляє собою  $C_1$ - $C_3$ -алкільну- групу.

5 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^7$  представляє собою метильну- групу.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^8$  представляє собою атом водню або  $C_1$ - $C_6$ -алкільну- групу, де зазначена  $C_1$ - $C_6$ -алкільна- група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за допомогою атома галогену.

10 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^8$  представляє собою атом водню або  $C_1$ - $C_3$ -алкільну- групу, де зазначена  $C_1$ - $C_3$ -алкільна- група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за допомогою атома галогену.

15 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^9$  представляє собою групу, вибрану із:  $C_1$ - $C_3$ -алкілу-, гідрокси- $C_1$ - $C_3$ -алкілу-,  $-N(H)R^8$ ,  $N(H)(R^8)$ - $C_1$ - $C_3$ -алкілу-.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^9$  представляє собою групу, вибрану із:  $C_1$ - $C_3$ -алкілу-, гідрокси- $C_1$ - $C_3$ -алкілу-,  $-N(R^{10})R^{10}$ ,  $-C_1$ - $C_2$ -алкіл- $N(R^{10})R^{10}$ ; де  $R^{10}$  представляє собою атом водню або метильну- групу.

20 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^9$  представляє собою групу, вибрану із: метилу-, гідрокси- $C_1$ - $C_2$ -алкілу-,  $-N(R^{10})R^{10}$ ,  $-C_1$ - $C_2$ -алкіл- $N(R^{10})R^{10}$ ; де  $R^{10}$  представляє собою атом водню або метильну- групу.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^9$  представляє собою групу, вибрану із: метилу-,  $HO-CH_2$ -,  $H_2N-CH_2$ -,  $-NH_2$ .

25 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^9$  представляє собою групу, вибрану із: метилу-,  $HO-CH_2$ -,  $-NH_2$ .

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^9$  представляє собою метильну- групу.

30 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^9$  представляє собою  $HO-CH_2$ - групу.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де  $R^9$  представляє собою  $-NH_2$  групу.

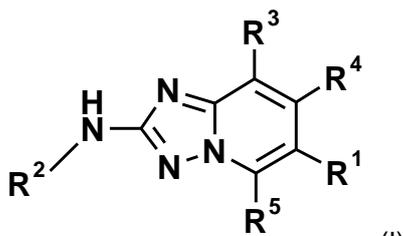
35 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де Q представляє собою  $CH$ .

Як відомо одному із спеціалістів в даній галузі техніки, молекулярна маса сполуки дуже часто впливає на біодоступність; див, наприклад Lipinski's Rule of five (Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J.; Adv. Drug Deliver. Rev. 1997, 23, 3). Як експериментально доведено, не існує чіткого зрізу при молекулярній масі 500, розділяючи сполуки з поганою біодоступністю із тими, що мають допустимі значення - проте, доведено, що висока біодоступність, дійсно пов'язана з більш низькою молекулярною масою (див. наприклад Veber et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 2615-2623). У переважному варіанті здійснення, таким чином винахід відноситься до сполук формули (I), вище, де молекулярна маса менше 655. В іншому переважному варіанті здійснення, молекулярна маса сполуки формули (I), вище, менше ніж 630, більше переважно менше ніж 600, найбільш переважно менше ніж 590.

45 Слід розуміти, що даний винахід відноситься також до будь-якої комбінації переважних варіантів здійснення, описаних вище.

Деякі приклади комбінацій подані в даному описі далі. Тим не менш, винахід не обмежується цими комбінаціями.

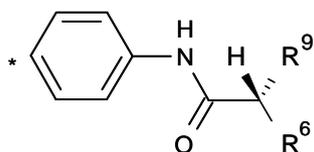
50 У переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)



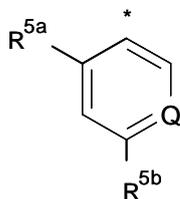
(I)

де:

R<sup>1</sup> представляє собою



5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

10 R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

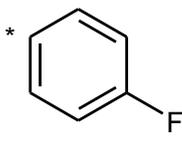
R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

R<sup>5b</sup> представляє собою групу, вибрану із:

15 -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>, R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;

R<sup>6</sup> представляє собою



групу;

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

20 де зазначена група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену або метильної- групи;

R<sup>7</sup> представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- або циклопропільну- групу;

R<sup>8</sup> представляє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільну- групу;

де зазначена C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільна- група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за допомогою атома галогену;

25 або

R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу- або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-;

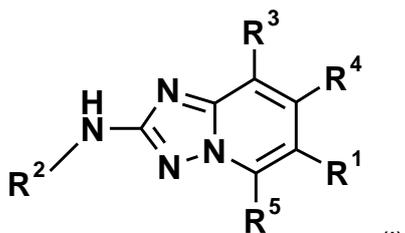
30 R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, -N(H)R<sup>8</sup>; -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, N(H)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-;

i

Q представляє собою СН або N;

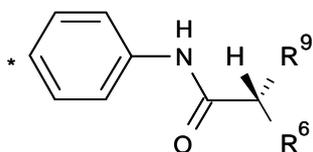
або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

35 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)

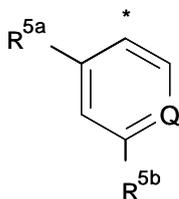


(I)

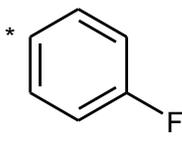
де:

R<sup>1</sup> представляє собою

5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;10 R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;R<sup>5b</sup> представляє собою групу, вибрану із:15 -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>, R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;R<sup>6</sup> представляє собою

групу;

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

20 де зазначена група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену або метильної- групи;

R<sup>7</sup> представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- або циклопропільну- групу;R<sup>8</sup> представляє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільну- групу,де зазначена C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільна- група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за допомогою атома галогену;

25 або

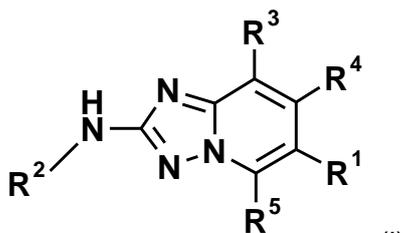
R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу- або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-;30 R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, -N(H)R<sup>8</sup>;  
-N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, N(H)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-;

і

Q представляє собою CH;

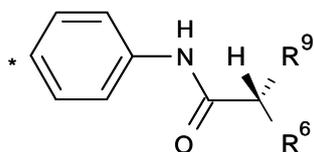
або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

35 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)

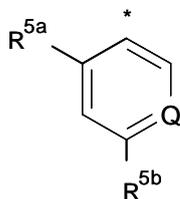


(I)

де:

R<sup>1</sup> представляє собою

- 5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



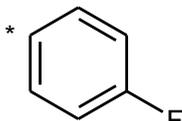
де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

- 10 R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-;R<sup>5b</sup> представляє собою групу, вибрану із:-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>, R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;

- 15 R<sup>6</sup> представляє собою



групу;

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

де зазначена група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену або метильної- групи;

- 20 R<sup>7</sup> представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- або циклопропільну- групу;

R<sup>8</sup> представляє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільну- групу,

де зазначена C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільна- група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за допомогою атома галогену;

або

- 25 R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу- або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-;

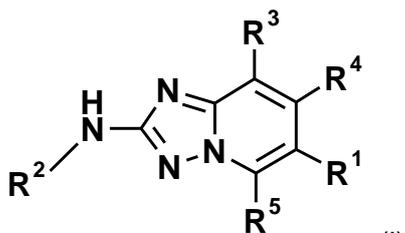
- 30 R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, -N(H)R<sup>8</sup>; -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, N(H)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-;

і

Q представляє собою CH;

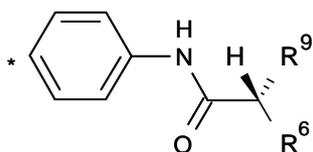
або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)

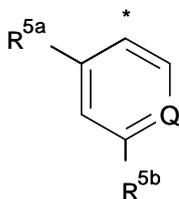


(I)

де:

R<sup>1</sup> представляє собою

- 5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



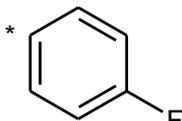
де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

- 10 R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-;R<sup>5b</sup> представляє собою групу, вибрану із:-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>, R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;

- 15 R<sup>6</sup> представляє собою



групу;

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>7</sup> представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- або циклопропільну- групу;R<sup>8</sup> представляє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільну- групу,

- 20 де зазначена C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільна- група є необов'язково заміщеною,  
один або більше разів, за допомогою атома галогену;

або

R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-

членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково

- 25 або по різному, за допомогою атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу- або C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>-алкокси-;

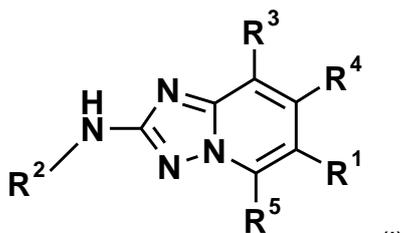
R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-  
C<sub>2</sub>-алкіл-N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>;R<sup>10</sup> представляє собою атом водню або метильну- групу;

- 30 і

Q представляє собою CH;

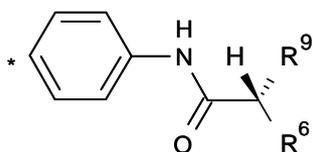
або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)

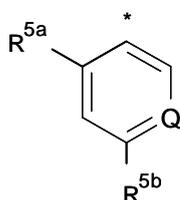


(I)

де:

R<sup>1</sup> представляє собою

- 5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



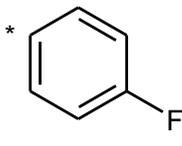
де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

- 10 R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-;R<sup>5b</sup> представляє собою групу, вибрану із:-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>, R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;

- 15 R<sup>6</sup> представляє собою



групу;

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>7</sup> представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- або циклопропільну- групу;R<sup>8</sup> представляє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільну- групу,

- 20 де зазначена C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільна- група є необов'язково заміщеною,

один або більше разів, за допомогою атома галогену;

або

R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-

членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково

- 25 або по різному, за допомогою атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу- або C<sub>1</sub>-

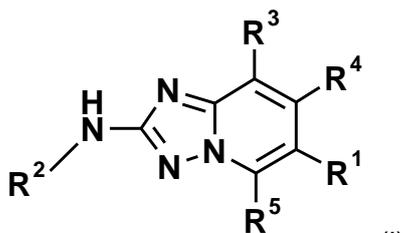
C<sub>3</sub>-алкокси-;R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: метилу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкілу-, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>;R<sup>10</sup> представляє собою атом водню або метильну- групу;

- 30 і

Q представляє собою CH;

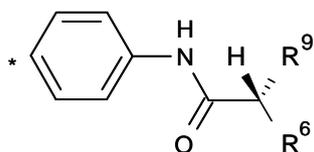
або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)

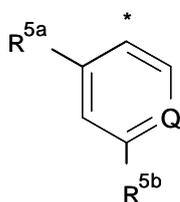


(I)

де:

R<sup>1</sup> представляє собою

- 5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



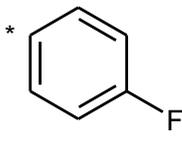
де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

- 10 R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-;R<sup>5b</sup> представляє собою групу, вибрану із:-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>, R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;

- 15 R<sup>6</sup> представляє собою



групу;

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>7</sup> представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- або циклопропільну- групу;R<sup>8</sup> представляє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільну- групу,

- 20 де зазначена C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільна- група є необов'язково заміщеною,  
один або більше разів, за допомогою атома галогену;

або

R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-

членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково

- 25 або по різному, за допомогою атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу- або C<sub>1</sub>-  
C<sub>3</sub>-алкокси-;

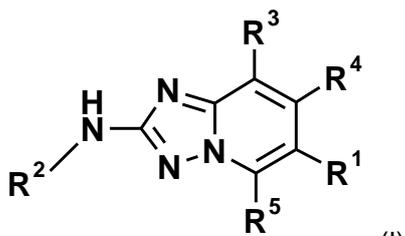
R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: метилу-, гідрокси-метилу-, -NH<sub>2</sub>;

і

Q представляє собою CH;

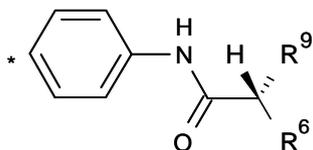
- 30 або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

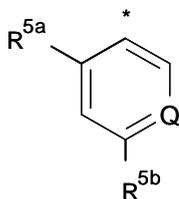


(I)

де:  
R<sup>1</sup> представляє собою



5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

10 R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

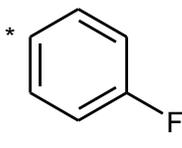
R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

R<sup>5b</sup> представляє собою групу, вибрану із:

15 -C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> представляє собою



групу;

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

20 де зазначена група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену або метильної- групи;

R<sup>7</sup> представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- групу;

R<sup>8</sup> представляє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- групу;

де зазначена C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільна- група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за допомогою атома галогену;

25 або

R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену;

30 R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>;

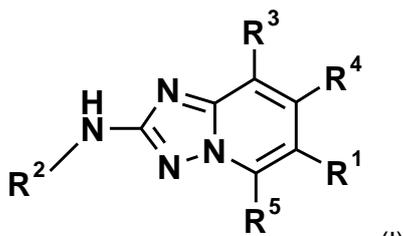
R<sup>10</sup> представляє собою атом водню або метильну- групу;

i

Q представляє собою СН або N;

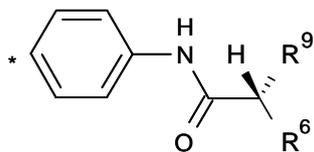
або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

35 В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)

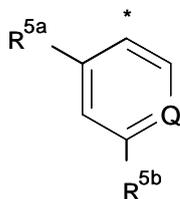


(I)

де:  
R<sup>1</sup> представляє собою



5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

10 R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

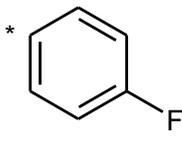
R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

R<sup>5b</sup> представляє собою -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup> групу;

15 R<sup>6</sup> представляє собою



групу;

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

де зазначена група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену або метильної- групи;

20 R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце;

R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: метилу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкілу-, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>;

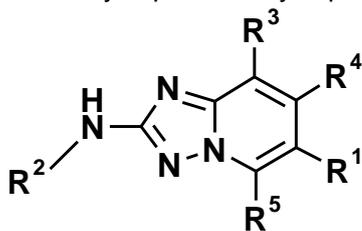
R<sup>10</sup> представляє собою атом водню або метильну- групу;

25 і

Q представляє собою CH або N;

або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

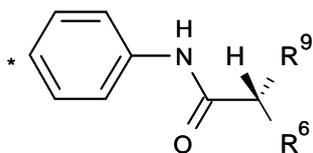
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)



(I)

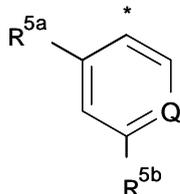
30 де:

R<sup>1</sup> представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>2</sup> представляє собою



5

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

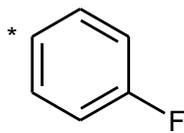
R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;

10 R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

R<sup>5b</sup> представляє собою R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>2</sub>- групу;

R<sup>6</sup> представляє собою



групу;

15

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

де зазначена група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, однаково або по різному, за допомогою атома галогену або метильної- групи;

R<sup>7</sup> представляє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- групу;

20

R<sup>8</sup> представляє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільну- групу,

де зазначена C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільна- група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за допомогою атома галогену;

R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: метилу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкілу-, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> представляє собою атом водню або метильну- групу;

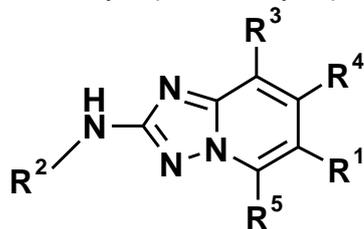
25

i

Q представляє собою CH або N;

або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)

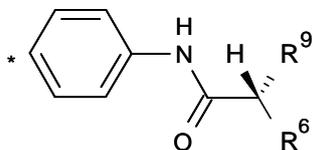


(I)

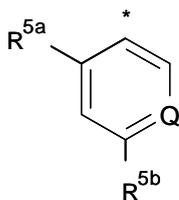
30

де:

R<sup>1</sup> представляє собою

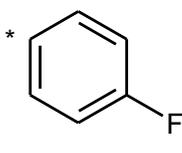


де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
 $R^2$  представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

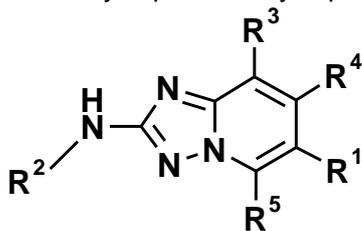
- 5  $R^3$  представляє собою атом водню;  
 $R^4$  представляє собою атом водню;  
 $R^5$  представляє собою атом водню;  
 $R^{5a}$  представляє собою групу, вибрану із:  $C_1$ - $C_2$ -алкокси-, галоген- $C_1$ - $C_2$ -алкокси-;  
 $R^{5b}$  представляє собою групу, вибрану із:  
10  $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ,  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ ,  $R^7-S(=O)_2$ ;  
 $R^6$  представляє собою



групу;

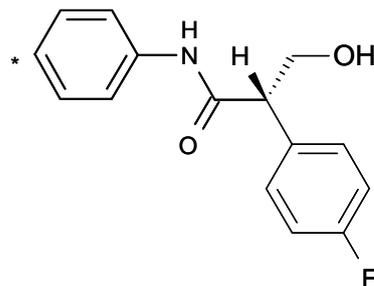
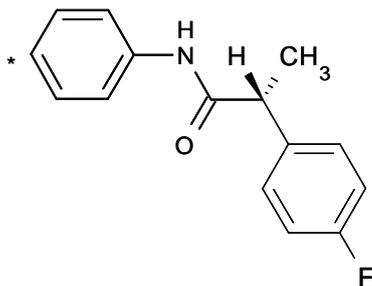
де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

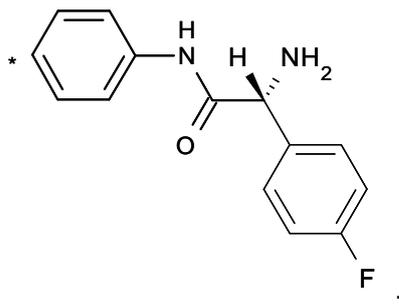
- 15  $R^7$  представляє собою  $C_1$ - $C_3$ -алкільну- групу;  
 $R^8$  представляє собою атом водню або  $C_1$ - $C_3$ -алкільну- групу,  
де зазначена  $C_1$ - $C_3$ -алкільна- група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за  
допомогою атома галогену;  
або  
20  $R^7$  і  $R^8$  разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані означають від 4- до 6-  
членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково  
або по різному, за допомогою атома галогену;  
 $R^9$  представляє собою групу, вибрану із: метилу-, гідрокси- $C_1$ - $C_2$ -алкілу-,  $-N(R^{10})R^{10}$ ,  $-C_1$ - $C_2$ -  
алкіл- $N(R^{10})R^{10}$ ;  
25  $R^{10}$  представляє собою атом водню або метильну- групу;  
і  
Q представляє собою CH або N;  
або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.  
В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)



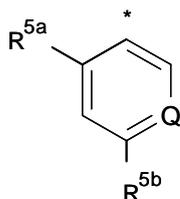
(I)

- 30 де:  
 $R^1$  представляє собою групу, вибрану із:





де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою



5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

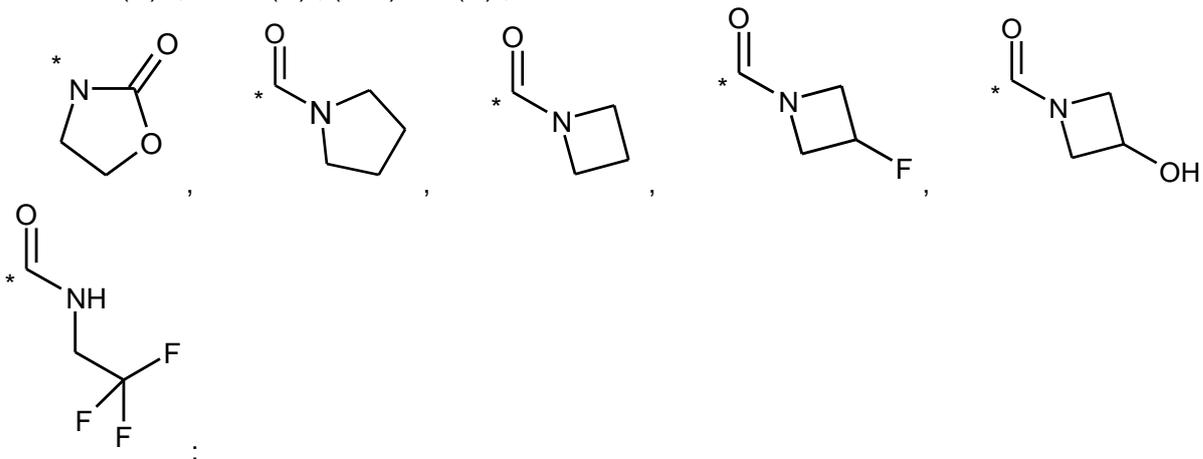
R<sup>4</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;

R<sup>5a</sup> представляє собою групу, вибрану із: метокси-, етокси-, F<sub>3</sub>C-CH<sub>2</sub>-O-;

10 R<sup>5b</sup> представляє собою групу, вибрану із:

H<sub>3</sub>C-S(O)<sub>2</sub>-, H<sub>2</sub>N-C(O)-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C(O)-,



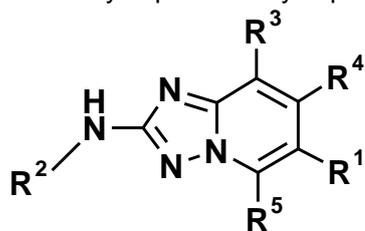
де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

15 і

Q представляє собою CH;

або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

В іншому переважному варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I)

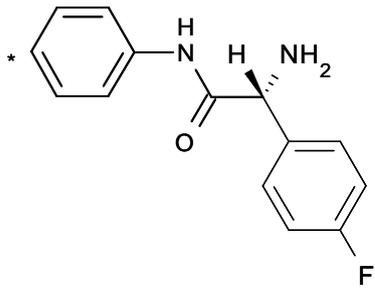
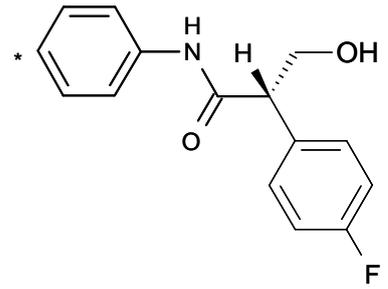
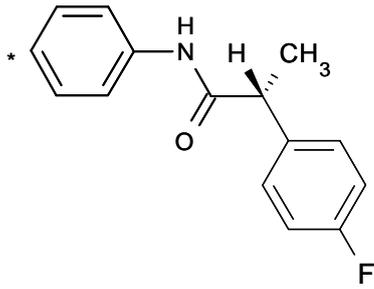


(I)

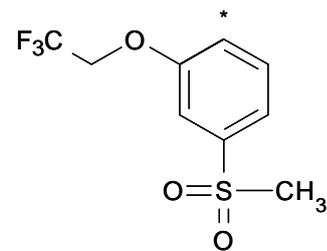
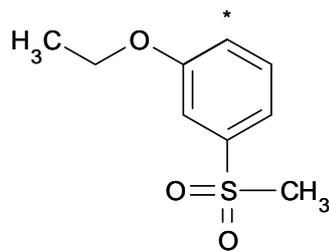
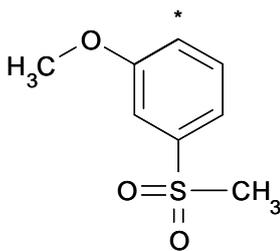
20

де:

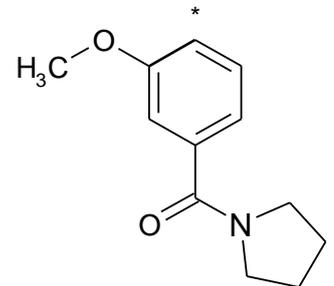
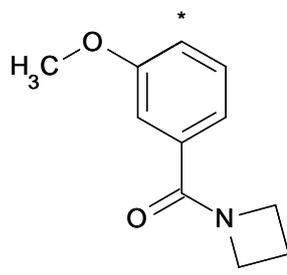
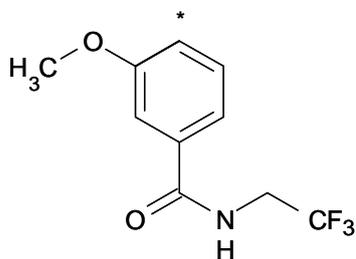
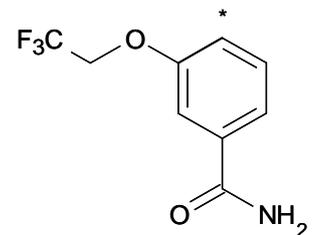
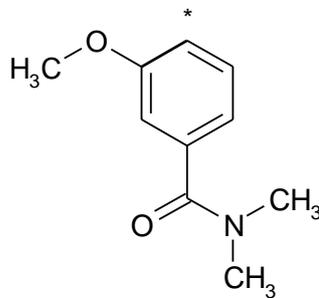
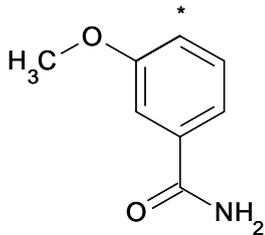
R<sup>1</sup> представляє собою групу, вибрану із:

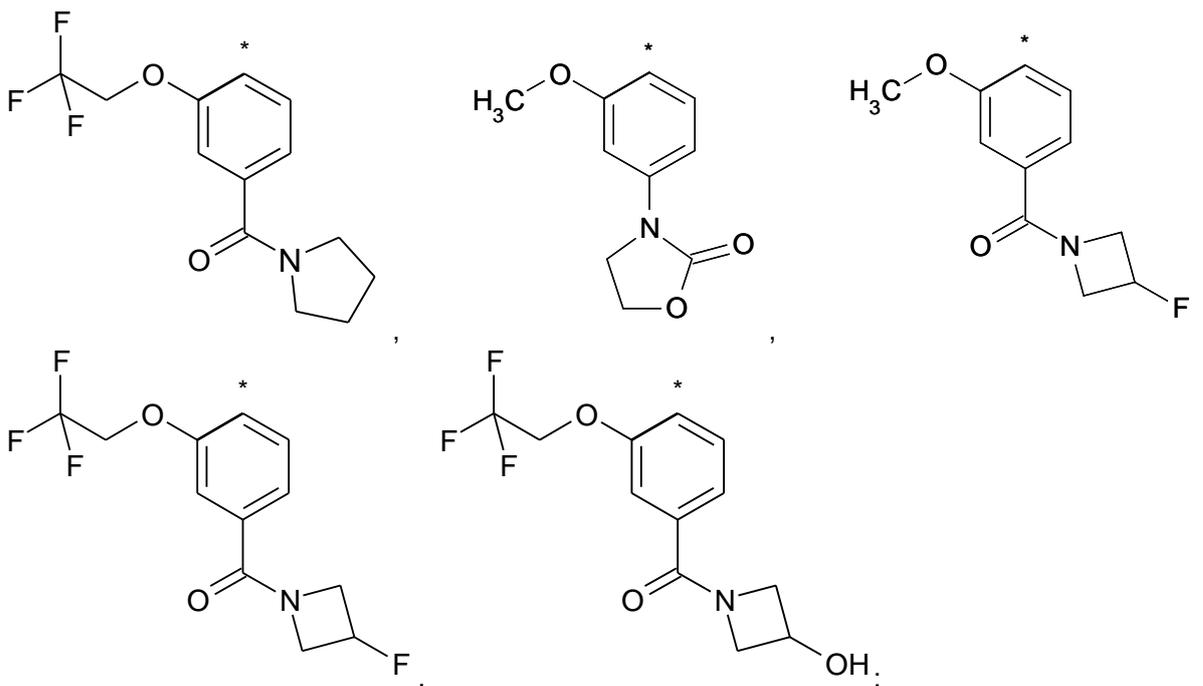


де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  
R<sup>2</sup> представляє собою групу, вибрану із:



5





де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> представляє собою атом водню;

5 R<sup>4</sup> представляє собою атом водню; і

R<sup>5</sup> представляє собою атом водню;

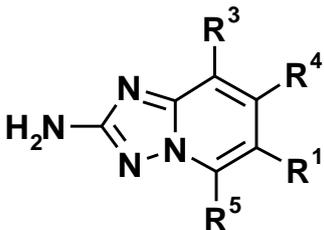
або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

Слід розуміти, що даний винахід відноситься до будь-якої суб-комбінації в межах будь-якого варіанта здійснення відповідно до даного винаходу сполук загальної формули (I), вище.

10 Ще більш особливо, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I), які описані в розділі прикладів в даному описі, нижче.

Згідно з іншим аспектом, даний винахід охоплює способи одержання сполук відповідно до даного винаходу, зазначені способи включають стадії, як описано в експериментальному розділі в даному документі.

15 У переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до способу одержання сполук загальної формули (I), вище, де спосіб одержання проміжної сполуки загальної формули (5):



(5)

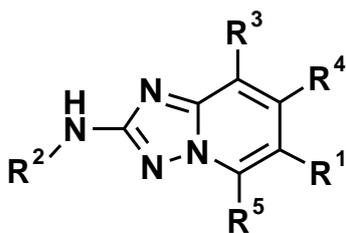
20 де R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, і R<sup>5</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, піддають реакції із сполукою арилу загальної формули (5a):

R<sup>2</sup>-Y

(5a)

25 де R<sup>2</sup> має значення, як визначено для сполук загальної формули (I), вище, і Y представляє собою відхідну групу, наприклад атом галогену або групу трифторметилсульфонілокси або нафтафторбутилсульфонілокси, наприклад,

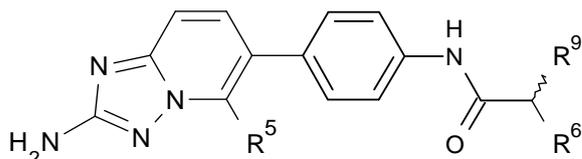
таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I):



(I)

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище.

В іншому переважному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполук загальної формули (I), вище, де спосіб одержання проміжної сполуки загальної формули (5):



(5)

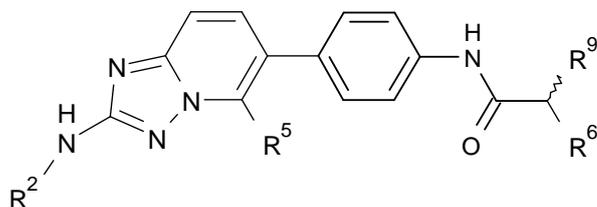
де  $R^5$ ,  $R^6$ , і  $R^9$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, піддають реакції із сполукою арилу загальної формули (5a):

 $R^2-Y$ 

(5a)

де  $R^2$  має значення, як визначено для сполук загальної формули (I), вище, і  $Y$  представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену або групу трифторметилсульфоніокси або нонафторбутилсульфоніокси, наприклад,

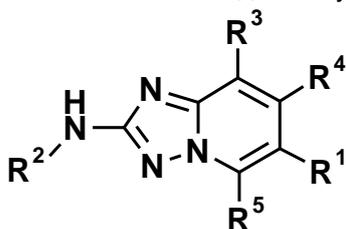
таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (Ia):



(Ia)

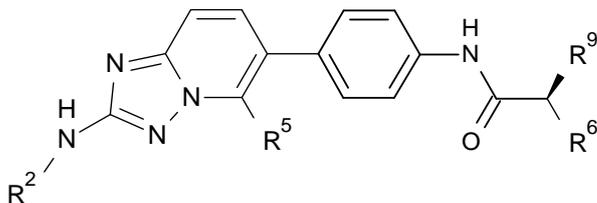
де  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , і  $R^9$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище;

і необов'язково: де сполуку формули (I):



(I)

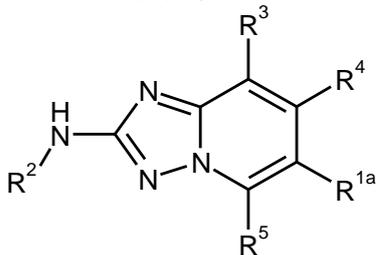
де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, відділяють від сполуки формули (Ib):



(Ib)

де  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , і  $R^9$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище.

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки загальної формули (I), вище, де спосіб одержання проміжної сполуки загальної формули (7):



5

(7)

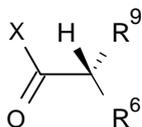
де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, і  $R^{1a}$  представляє собою фенільну групу, до якої  $-NH_2$  замісник приєднаний в пара положенні, і піддають реакції із сполукою загальної формули (7a):

10

$R^{1b}-X$

(7a)

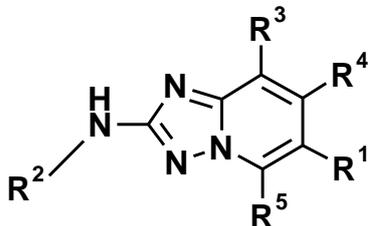
де  $R^{1b}-X$  представляє собою



15

де  $R^9$  і  $R^6$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, і  $X$  представляє собою придатну функціональну групу (наприклад,  $-OH$ ,  $-O-C_1-C_6$ -алкільну групу, або атом галогену), через яку  $R^{1b}$  сполуки  $R^{1b}-X$  (7a) можна сполучати за допомогою реакції сполучення, такої як реакція сполучення амідів, наприклад, на зв'язку  $-NH_2$  замісника і фенільної групи  $R^{1a}$  сполуки (7),

таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I):



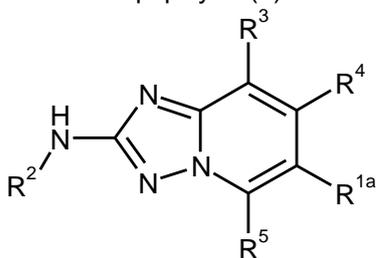
20

(I)

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище.

В іншому переважному варіанті здійснення, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки загальної формули (I), вище, де спосіб одержання проміжної сполуки загальної формули (7):

25



(7)

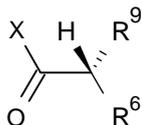
де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, і  $R^{1a}$  представляє собою фенільну групу, до якої  $-NH_2$  замісник приєднаний в пара положенні, і піддають реакції із сполукою загальної формули (7a):

30

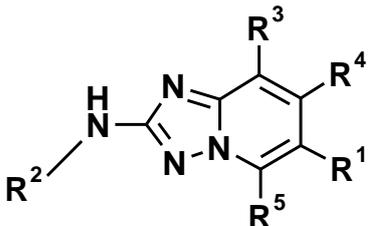
$R^{1b}-X$

(7a)

де  $R^{1b}-X$  представляє собою



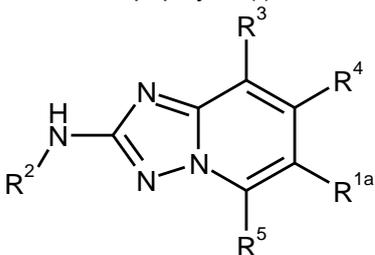
- де  $R^9$  і  $R^6$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, і X представляє собою придатну функціональну групу (наприклад –OH), через яку  $R^{1b}$  сполуки  $R^{1b}$ -X (7a) можна сполучати, за допомогою реакції сполучення, наприклад, за допомогою реакції сполучення амідів, з використанням реагенту сполучення, наприклад, НАТУ, і основи, такої як, наприклад дигідрат натрію в інертному розчиннику, такому як, наприклад ТГФ, ДМФА, DCM, NMP або їх суміші, на зв'язку –NH<sub>2</sub> замісника до фенільної групи  $R^{1a}$  сполуки (7), таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I):



10

(I)

- де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище. В іншому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки загальної формули (I), вище, де спосіб одержання проміжної сполуки загальної формули (7):



15

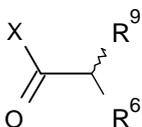
(7)

- де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, і  $R^{1a}$  представляє собою фенільну групу, до якої –NH<sub>2</sub> замісник приєднаний в пара положенні, і піддають реакції із сполукою загальної формули (7a):

 $R^{1b}$ -X

20

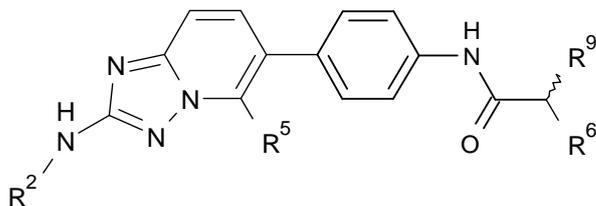
(7a)

де  $R^{1b}$ -X представляє собою

25

- де  $R^9$  і  $R^6$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, і X представляють собою придатну функціональну групу (наприклад, –OH, –O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну групу, або атом галогену), через яку  $R^{1b}$  сполуки  $R^{1b}$ -X (7a) можна сполучати, за допомогою реакції сполучення, такої як реакція сполучення амідів наприклад, на зв'язку –NH<sub>2</sub> замісника до фенільної групи  $R^{1a}$  сполуки (7),

таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (Ia):

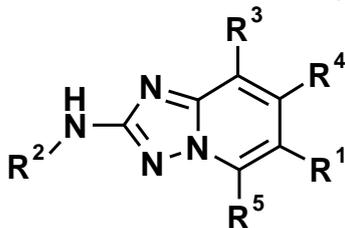


(la)

де  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , і  $R^9$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище;

і

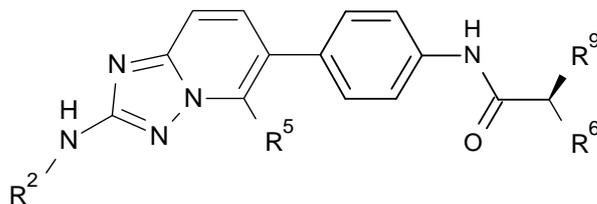
необов'язково: де сполуку формули (I):



5

(l)

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, відділяють від сполуки формули (lb):

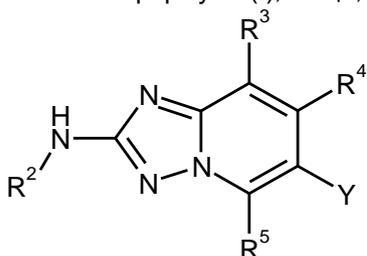


10

(lb)

де  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , і  $R^9$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки загальної формули (I), вище, де спосіб одержання проміжної сполуки загальної формули (4):



15

(4)

де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I), вище, і Y представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену або групу трифторметилсульфонілокси або нонафторбутилсульфонілокси, наприклад,

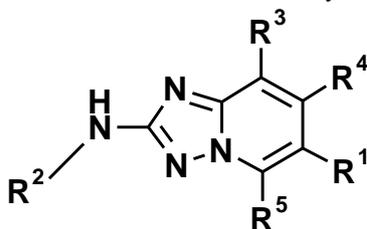
і піддають реакції із сполукою загальної формули:

20

 $R^1-Z$ 

де  $R^1$  має значення, як визначено для сполук загальної формули (I), вище, і Z представляє собою придатну функціональну групу, таку як, наприклад борна кислота або складний ефір борної кислоти,

таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I):

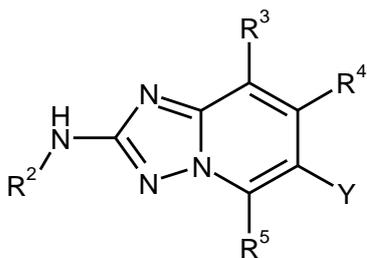


25

(l)

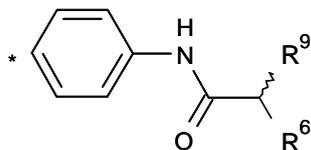
де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище.

В іншому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до способу одержання сполуки загальної формули (I), вище, де спосіб одержання проміжної сполуки загальної формули (4):



(4)

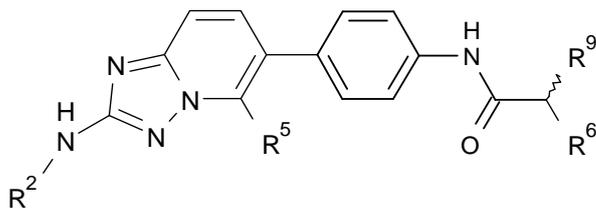
де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, як визначено для сполуки загальної формули (I), вище, і  $Y$  представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену або групу трифторметилсульфонілокси або нонафторбутилсульфонілокси, наприклад, і піддають реакції із сполукою загальної формули:

 $R^1-Z$ де  $R^1$  представляє собою

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули,  $R^6$  і  $R^9$  мають значення, як визначено для сполук загальної формули (I), вище, і

$Z$  представляє собою придатну функціональну групу, таку як наприклад борна кислота або складний ефір борної кислоти,

таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (Ia):

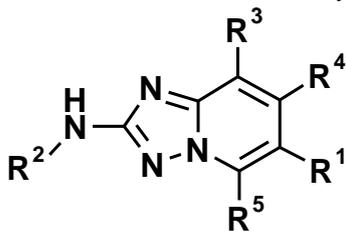


15

(Ia)

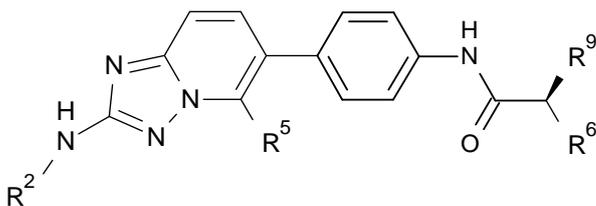
де  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , і  $R^9$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище; і

необов'язково: де сполуку формули (I):



20

(I)

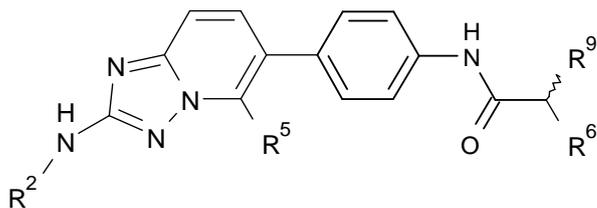
де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, відділяють від сполуки формули (Ib):

25

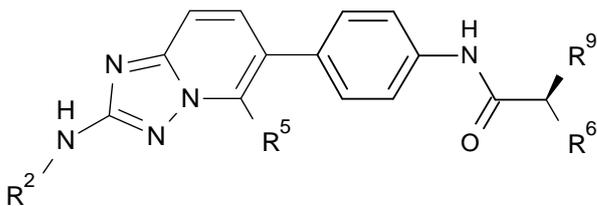
(Ib)

де  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , і  $R^9$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище.

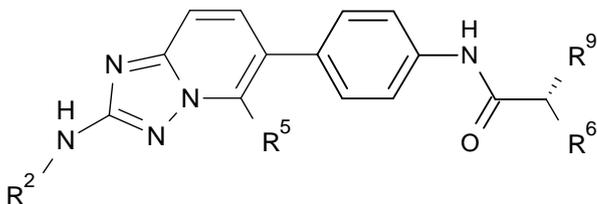
Для цілей з'ясування:  
сполука формули (Ia)



(Ia)  
5 представляє собою суміш сполуки формули (Ib)



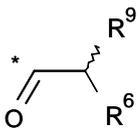
(Ib)  
і сполуки формули (Ic)



(Ic)  
10 у будь-яких співвідношеннях.

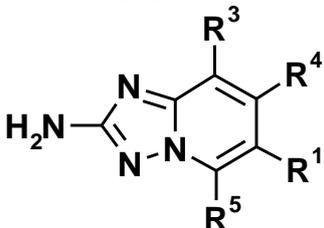
Як правило, сполука формули (Ia) є рацемічною сумішшю, що означає, що вона містить рівні кількості сполуки формули (Ib) і сполуки формули (Ic). Тим не менш, не повинно бути обмеження у вигляді рацемічної суміші, але можуть бути будь-якої пропорції.

15 Те ж саме відноситься і до інших сполук, що містять фрагмент:



; де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули, і R<sup>6</sup> і R<sup>9</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище.

20 Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які є корисні при одержанні сполук відповідно до даного винаходу загальної формули (I), в особливості в описаному тут способі. Зокрема, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (5):

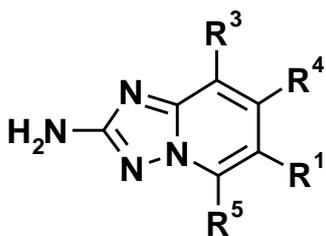


(5)

де R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, і R<sup>5</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, або їх стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, або їх суміш.

25 Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює спосіб використання проміжних сполук:

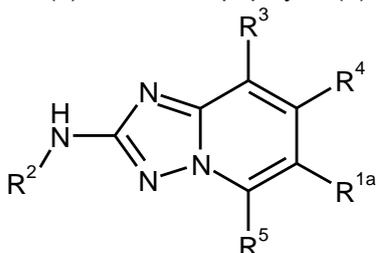
(а) загальної формули (5):



(5)

де  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, або

5 (b) загальної формули (7):

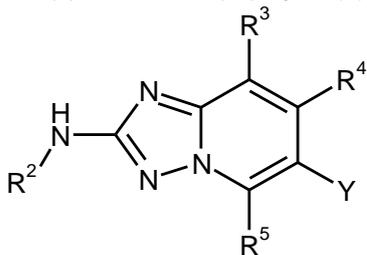


(7)

де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, і  $R^{1a}$  представляє собою фенільну групу, до якої  $-NH_2$  замісник приєднаний в пара положенні, або

10

(c) загальної формули (4):



(4)

де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, і Y представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену або група трифторметилсульфонілокси або нонафторбутилсульфонілокси, наприклад, для одержання сполук загальної формули (I).

15

Як відомо спеціалісту в даній області техніки, способи, описані вище, можуть включати додаткові стадії, такі як, наприклад, введення захисної групи і розщеплення захисної групи. В особливості, якщо  $R^1$  або  $R^9$  містить  $H_2N$ -групу або  $HO$ -групу, ці групи зазвичай будуть захищені підходящими захисними групами  $PG^1$  і  $PG^2$ , як описано тут, до відповідних реакцій сполучення. Захисна група буде видалена після реакції сполучення.

20

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ

У наступній таблиці перераховані скорочення, що використовуються в цьому пункті, і в розділі Прикладів. Форми ЯМР піків визначаються по мірі того, як вони з'являються в спектрах, можливі ефекти вищого порядку не були розглянуті.

25

Скорочення	Значення
Ac	ацетил
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
Boc	трет-бутилоксикарбоніл
br	широкий
Brett-Phos	2-(дициклогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три-і-пропіл-1,1'-біфеніл
c-	цикло-
d	дуплет
dd	дуплет дуплетів
DCM	дихлорметан

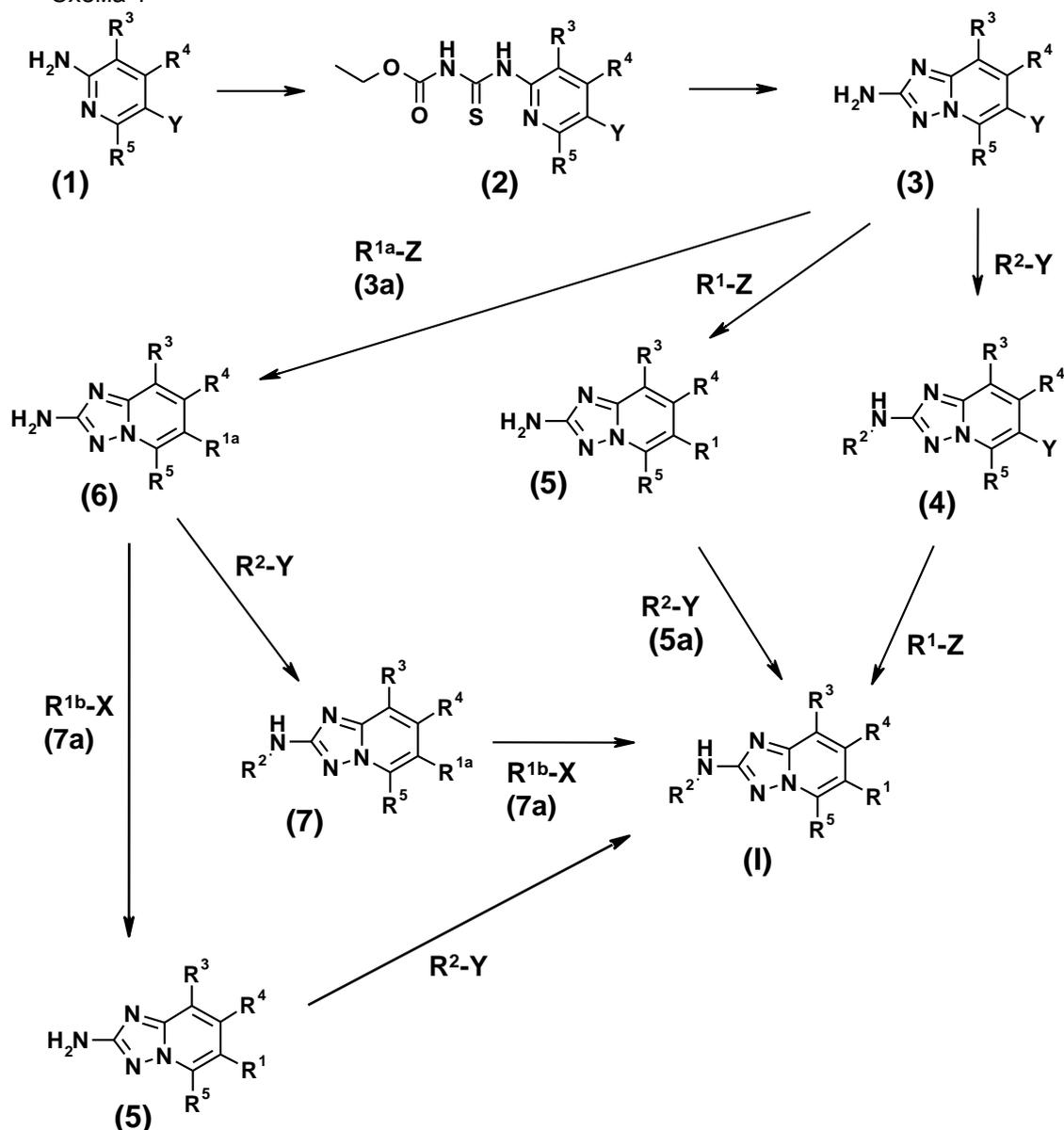
Скорочення	Значення
DME	1,2-диметоксіетан
DIPE	діізопропілефір
DIPEA	N, N-діізопропілетиламін
DMFA	N, N-диметилформахід
DMCO	диметил сульфоксид
Dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
екв	еквівалент
ESI	іонізація електророзпиленням
HATU	N-[(диметиламіно)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метилєн]-N-метилметанаміній гексафторфосфат
основа Хюніга	N, N-діізопропілетиламін
m	мультиплет
т.к.	температура кипіння в °C
МС	мас спектрометрія
MW	молекулярна маса
NaOtBu	трет-бутоксид натрію; 2-метилпропан-2-олат натрію
NMP	N-метилпіролідинон
ЯМР	спектроскопія ядерного магнітного резонансу: хімічні зрушення ( $\delta$ ) наведені в м.д.
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II)
Pd(dba) <sub>2</sub>	біс-(добензіліденацетон)паладій(0) комплекс
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	тріс-(добензіліденацетон)дипаладій(0) хлороформ комплекс
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> . CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	адукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) -дихлорметан
Pd-Brett-Phos-pre-cat	хлор[2-(біциклогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл][2-(2-аміноєтил)феніл]паладій(II)
Pd-tBu-X-Phos-pre-cat	хлор(2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноєтил)феніл] паладій(II),
Pd-X-Phos-pre-cat	адукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноєтил)феніл] паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір
PPh <sub>3</sub>	трифенілфосфін
P(oTol) <sub>3</sub>	три-о-толілфосфін
q	квартет
quin	квінтет
Rac	рацемат
КТ	кімнатна температура
к.т.	кімнатна температура
ЧУ	час утримання в хвилиах
s	синглет
t	триплет
TBAF	тетрабутиламоній фторид
tBu-X-Phos	2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл
TBDPS	трет-бутилдифенілсиліл
TBTU	N-[(1H-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метилєн]-N-метилметанаміній тетрафторборат
TEA	триєтиламін
ТФО	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
TMS	триметилсиліл
Ts	пара толуолсульфоніл; (тосіл)
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
X-Phos	2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл

Схеми і методики, описані нижче, ілюструють загальні синтетичні маршрути до сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу і не призначені для обмеження. Спеціалісту в даній області техніки очевидно, що порядок перетворень, які наведені в схемах може бути модифікований різними шляхами. Порядок перетворень, приклади яких наведені в  
 5 схемах, таким чином, не призначені для обмеження. Крім того, взаємоперетворенням будь-якого із замісників, зокрема, R<sup>1</sup> або R<sup>2</sup>, може бути досягнуто перед і/або після наведених як приклади перетворень. Ці модифікації можуть бути, наприклад, введенням захисних груп, розщепленням захисних груп, зниженням або окисленням функціональних груп, галогенуванням, металуванням, заміщенням або іншими реакціями, відомими спеціалісту в  
 10 даній області техніки. Ці перетворення включають ті, які вводять функціональність, яка дозволяє подальше взаємне перетворення замісників. Відповідні захисні групи і їх введення і розщеплення добре відомі спеціалісту у цій області техніки (див. наприклад T.W. Greene і P.G.M. Wuts in Protective groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley 1999). Конкретні приклади описані в наступних пунктах.

15 Перша схема реакції викладена нижче:

Синтез сполук загальної формули (I) відповідно до даного винаходу

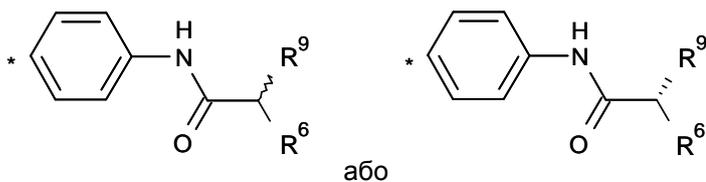
Схема 1



В схемі 1:

R<sup>1</sup> представляє собою одне з:

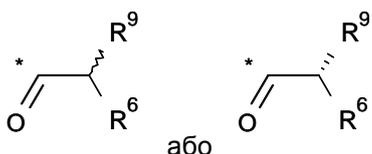
20



або

R<sup>1a</sup> представляє собою фенільну групу, до якої -NH<sub>2</sub> замісник або захищена аміно група (захист за допомогою PG<sup>2</sup> як визначено вище, наприклад за допомогою Boc групи) приєднаний в пара положенні;

5 R<sup>1b</sup> представляє собою одне з:



або

де \* означає точку приєднання зазначених груп до решти молекули;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, і R<sup>6</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище;

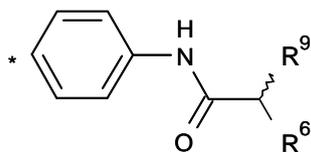
10 R<sup>9</sup> має значення, як визначено для сполук загальної формули (I), вище, де, якщо R<sup>9</sup> містить фрагмент OH або NH<sub>2</sub>, R<sup>9</sup> представляє собою відповідну захищену групу (захист за допомогою PG<sup>1</sup> або PG<sup>2</sup> як визначено в даному описі), як відомо спеціалісту в даній області техніки (див, наприклад приклади Приклад 01.10 і Приклад 01.11 так само як і проміжні сполуки Int08.143 і Int08.150);

15 X представляє собою придатну функціональну групу (наприклад -OH або -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна група, або атом галогену), через яку R<sup>1b</sup> групу R<sup>1b</sup>-X можна сполучати, за допомогою реакції сполучення на зв'язку замісника-NH<sub>2</sub> до фенільної групи R<sup>1a</sup>, таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I);

Y представляє собою відхідну групу, таку як атом галогену або група трифторметилсульфонілокси або нонафторбутилсульфонілокси наприклад; і

20 Z представляє собою придатну функціональну групу через яку R<sup>1</sup> сполуки R<sup>1</sup>-Z можна сполучати, за допомогою реакції сполучення, на атомі вуглецю, що несе Y сполуки (4), наприклад, атом галогену або група трифторметилсульфонілокси або нонафторбутилсульфонілокси, наприклад, тим часом замінюючи зазначений Y за допомогою зазначеного фрагменту R<sup>1</sup>.

25 У випадку, коли R<sup>1</sup> представляє собою



Стадія розділення може бути потрібною після стадій реакції

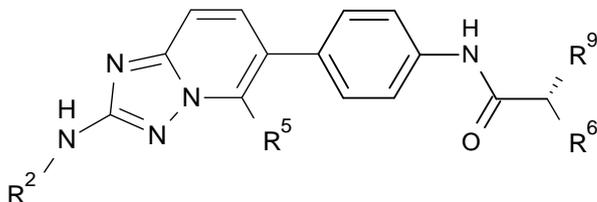
(4)  $\longrightarrow$  (I),

(5)  $\longrightarrow$  (I), i

(7)  $\longrightarrow$  (I),

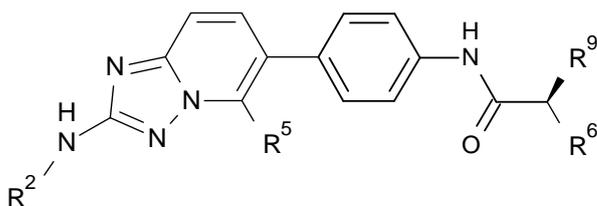
30

Для того, щоб розділити бажану сполуку формули (Ic):



(Ic)

від відповідного антиподу формули (Ib):



(Ib).

Оптичні ізомери можуть бути одержані за допомогою розщеплення рацемічних сумішей відповідно до стандартних способів, наприклад, за допомогою утворення діастереоізомерних солей з використанням оптично активної кислоти або основи або утворення ковалентних діастереомерів. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені на їх індивідуальні діастереомери на основі їх фізичних і або хімічних відмінностей способами, відомими в даній області техніки, наприклад, за допомогою хроматографії або фракційної кристалізації. Оптично активні ізомери потім звільняють від розділених діастереомерних солей або від ковалентних діастереомерів. Інший спосіб розділення оптичних ізомерів включає використання хіральної хроматографії (наприклад, хіральних колонок ВЕРХ), з або без звичайної дериватизації, оптимально підбраної, щоб максимально збільшити розділення енантіомерів. Підходящі хіральні колонки ВЕРХ наприклад представляють собою Chiracel OD і Chiracel OJ, серед багатьох інших, і вибираються звичайним чином. Ферментні розділення, з або без дериватизації, також можуть бути використані. Оптично активні сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути також одержані шляхом хірального синтезу з використанням оптично активних вихідних речовин або хіральних допоміжних речовин, як описано в літературі (наприклад Jiang, Y; Chen, CA; Lu, K; Daniewska, I; De Leon, J; Kong, R; Forray, C; Li, B; Hegde, LG; Wolinsky, TD; Craig, DA; Wetzel, JM; Andersen, K; Marzabadi, MR: J. Med. Chem. 2007, 50, 3870).

Сполуки загальної формули (I), можуть бути синтезовані відповідно до методик, зображених в схемі 1.

Багато арилгалогенідів формули R<sup>2</sup>-Y можуть бути одержані комерційним шляхом. Реагенти загальної структури R<sup>1a</sup>-Z і R<sup>1</sup>-Z можуть наприклад представляти собою арилборні кислоти або складні арилборні ефіри. Багато таких реагентів загальних структур R<sup>1a</sup>-Z і R<sup>1</sup>-Z є також комерційно доступні. Реагенти загальної структури R<sup>1a</sup>-Z і R<sup>1</sup>-Z можуть бути одержані з арилгалогенідів [див наприклад K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L Buchwald, Angew. Chem. 2007, 119, 5455 або T.Graening, Nachrichten aus der Chemie, Jan 2009, 57, 34].

Спеціалісту в даній області техніки буде зрозуміло, що існує безліч прецедентних методів для синтезу придатних 3,4,6-заміщених 5-галоген-піридин-2-іламінів загальної формули (1); деякі 3,4,6-заміщені 5-галоген-піридин-2-іламіни можуть бути одержані комерційним шляхом.

Відповідним чином проміжну сполуку заміщеного 5-галоген-піридин-2-іламіну загальної формули (1) перетворюють на відповідну проміжну сполуку загальної формули (2) за допомогою реакції з підходящим оксикарбонілізотіоціанатом, таким як, наприклад етоксикарбонілізотіоціанат при температурах в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, переважно, при кімнатній температурі [див., наприклад, M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643-1652].

Проміжні сполуки загальної формули (2) можуть бути перетворені на проміжні сполуки 6-галогено- [1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іламіну загальної формули (3) за допомогою реакції з підходящим реагентом, наприклад гідроксиламін гідрохлоридом, в присутності придатної основи, такої як, наприклад DIPEA в підходящій системі розчинника, наприклад, метанолу, етанолу, 1-пропанолу, 2-пропанолу або суміші цих розчинників при підвищених температурах, наприклад 60 °C. [див. наприклад M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, Synthesis 2003, 1643-1652].

Проміжні сполуки загальної формули (3) можуть бути перетворені на проміжні сполуки загальної формули (4) за допомогою реакції з підходящою сполукою арилу R<sup>2</sup>-Y, переважно арил бромідів, або арил йодидів або наприклад арил трифторметилсульфонатів або арил нафторбутилсульфонатів в присутності придатної основи, такої як, наприклад, NaOtBu або цезій карбонат або фосфат каляю, і придатна система каталізатор/ліганд, така як, наприклад Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/рац-BINAP, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/X-Phos, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/tBu-X-Phos, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/Brett-Phos, Pd-X-Phos-pre-cat/X-Phos, Pd-tBu-X-Phos-pre-cat/tBu-X-Phos, Pd-Brett-Phos-pre-cat/Brett-Phos в придатному розчиннику, такому як ТГФ, толуол, ксилол, DME, або NMP, або сумішах таких розчинників при температурах, які знаходяться в діапазоні від кімнатної температури до 200 °C. Спеціалісту в

даній області техніки буде зрозуміло, що відповідний вибір умов реакції, таких як температура, вибір розчинника і системи каталізатора є критичним для переважного дериватизації в аміно групі проміжних речовин загальної формули (3).

5 Проміжні сполуки загальної формули (4) можуть бути перетворені на проміжні сполуки загальної формули (1) за допомогою реакції з підходящим реагентом  $R^1-Z$ , таким як, наприклад похідне боронової кислоти, в присутності придатної каталітичної системи, як наприклад  $Pd(OAc)_2$  і  $P(oTol)_3$ , або  $PdCl_2(PPh_3)_2$  і  $PPh_3$  і придатної основи такої як, наприклад, водний карбонат калію, в підходящому розчиннику, як наприклад ТГФ, DME, етанол або 1-пропанол або суміші цих розчинників при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 200 °C, переважно при температурі кипіння використовуваного розчинника.

10 В альтернативному маршруті для синтезу сполук загальної формули (1), проміжні сполуки загальної формули (3) можуть бути піддані взаємодії з підходящим реагентом  $R^1-Z$ , як наприклад похідним боронової кислоти в присутності придатної каталітичної системи, як наприклад  $Pd(OAc)_2$  і  $P(oTol)_3$ , або  $PdCl_2(PPh_3)_2$  і  $PPh_3$  і підходящої основи, як наприклад водного карбонату калію в підходящому розчиннику, як наприклад ТГФ, DME, етанол або 1-пропанол або сумішей цих розчинників при температурі в діапазоні від кімнатної температури до 200 °C, переважно при температурі кипіння використовуваного розчинника з одержанням проміжних сполук загальної формули (5).

20 Проміжні сполуки загальної формули (5) можуть бути перетворені на проміжні сполуки загальної формули (1) за допомогою реакції з підходящою сполукою арилу  $R^2-Y$ , переважно арил бромідів, або арил йодидів або наприклад арил трифторметилсульфонатів або арил нонафторбутилсульфонатів в присутності придатної основи, такої як, наприклад,  $NaOtBu$  або цезій карбонат або фосфат каляю, і придатна система каталізатор/ліганд, така як, наприклад  $Pd_2(dba)_3/rac-BINAP$ ,  $Pd_2dba_3/X-Phos$ ,  $Pd_2dba_3/tBu-X-Phos$ ,  $Pd_2dba_3/Brett-Phos$ ,  $Pd-X-Phos-pre-cat/X-Phos$ ,  $Pd-tBu-X-Phos-pre-cat/tBu-X-Phos$ ,  $Pd-Brett-Phos-pre-cat/Brett-Phos$  в придатному розчиннику, такому як ТГФ, толуол, ксилол, DME, або NMP, або сумішах таких розчинників при температурах, які знаходяться в діапазоні від кімнатної температури до 200 °C.

25 Крім того, як показано на схемі 1, інший альтернативний маршрут для синтезу сполук загальної формули (1) є: проміжні сполуки загальної формули (3) можуть бути перетворені на проміжні сполуки загальної формули (6) шляхом реакції сполучення з реагентом  $R^{1a}-Z$  як описано вище для синтезу проміжної сполуки загальної формули (5), таким чином, виконуючи заміщення зазначеного Y проміжних сполук загальної формули (3) за допомогою фрагмента  $R^{1a}$ .

30 Проміжні сполуки загальної формули (6) потім можуть бути перетворені на проміжні сполуки загальної формули (7) шляхом реакції сполучення з реагентом  $R^2-Y$  як описано вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4), таким чином утворюючи зв'язок між NH і зазначеним фрагментом  $R^2$ .

40 Проміжні сполуки загальної формули (7) потім можуть бути перетворені на проміжні сполуки загальної формули (1) за допомогою однієї або більше додаткової реакції перетворень. Вони можуть являти собою модифікації, такі як розщеплення захисних груп, відновлення або окислення функціональних груп, галогенування, металування, заміщення або інших реакцій, відомих спеціалісту в даній області техніки, наприклад, утворення амідного зв'язку, таким чином перетворюючи  $R^{1a}$  на зазначений фрагмент  $R^1$ .

45 Крім того, як показано на схемі 1, інший альтернативний маршрут для синтезу сполук загальної формули (1) є: проміжні сполуки загальної формули (3) можуть бути перетворені на проміжні сполуки загальної формули (6) шляхом реакції сполучення з реагентом  $R^{1a}-Z$  як описано вище для синтезу проміжної сполуки загальної формули (5), таким чином, виконуючи заміщення зазначеного Y проміжних сполук загальної формули (3) за допомогою фрагмента  $R^{1a}$ .

50 Проміжні сполуки загальної формули (6) потім можуть бути перетворені на проміжні сполуки загальної формули (5) за допомогою однієї або більше додаткової реакції перетворень. Вони можуть являти собою модифікації, такі як розщеплення захисних груп, відновлення або окислення функціональних груп, галогенування, металування, заміщення або інших реакцій, відомих спеціалісту в даній області техніки, наприклад, утворення амідного зв'язку, таким чином перетворюючи  $R^{1a}$  на зазначений фрагмент  $R^1$ .

55 Проміжні сполуки загальної формули (5) потім можуть бути перетворені на проміжні сполуки загальної формули (1) шляхом реакції сполучення з реагентом  $R^2-Y$  як описано вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4), таким чином утворюючи зв'язок між NH і зазначеним фрагментом  $R^2$ .

60 Кожна із схем 2-3, нижче, ілюструє конкретні перетворення для синтезу деяких вибраних

сполук відповідно до загальної формули (I).

Схема 2: Синтез сполук загальної формули (11)

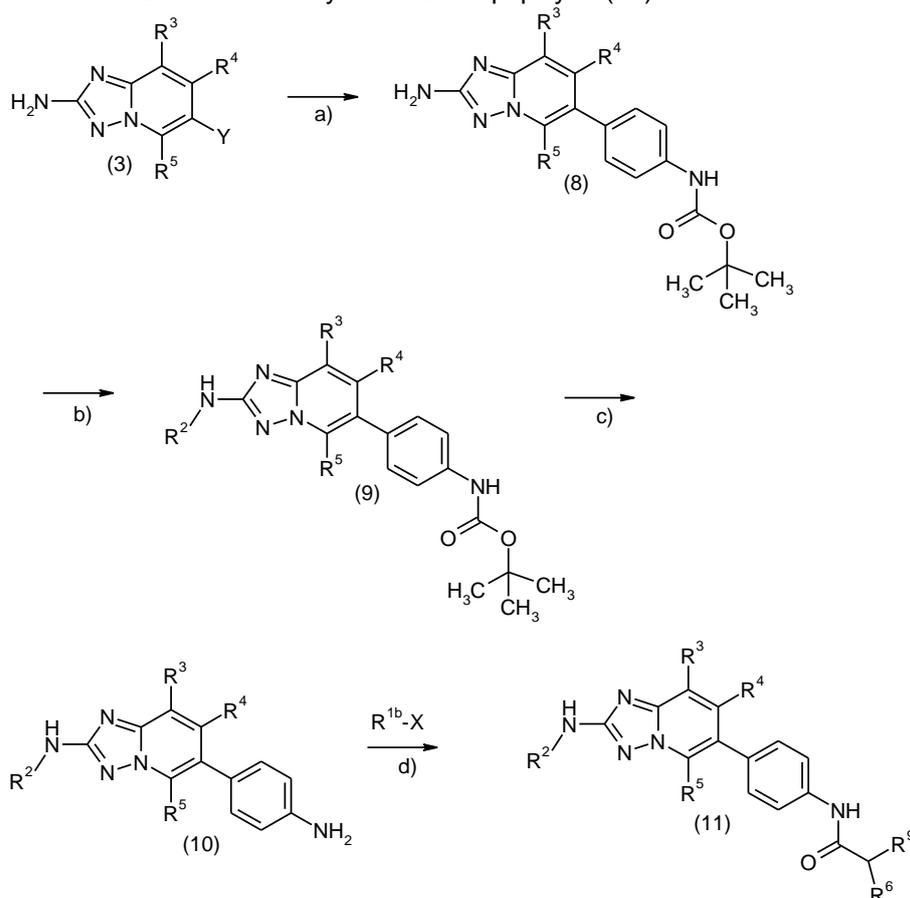


Схема 2: Синтез сполук загальної формули (11), де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  і  $R^6$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище.  $Y$  представляють собою відхідну групу, наприклад галоген.

$R^9$  представляє собою групу, вибрану із:  $C_1$ - $C_3$ -алкілу-, гідрокси- $C_1$ - $C_3$ -алкілу-,  $-N(H)R^8$ ,  $-N(R^7)R^8$ ,  $N(H)(R^8)$ - $C_1$ - $C_3$ -алкілу-,  $N(R^7)(R^8)$ - $C_1$ - $C_3$ -алкілу-,  $PG^1$ - $O$ - $C_1$ - $C_3$ -алкілу-,  $-N(PG^2)R^8$ ,  $N(PG^2)(R^8)$ - $C_1$ - $C_3$ -алкілу-.

a) реакція сполучення, як описано в даному описі для синтезу проміжних сполук загальної формули (6);

b) реакція сполучення, як описано в даному описі для синтезу проміжних сполук загальної формули (7);

c) видалення Вос-захисної групи, використовуючи умови, відомі спеціалісту в даній області техніки (див. наприклад T.W. Greene і P.G.M. Wuts in *Protective groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley 1999);

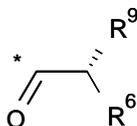
d) умови для утворення амідного зв'язку, наприклад використання реагентів сполучення, таких як, наприклад NATU або TBTU і основи, такої як, наприклад карбонат калію, бікарбонат натрію або DIPEA в інертному розчиннику, такому як наприклад ТГФ, ДМФА, DCM, NMP або сумішей. Необов'язково, видалення захисної групи, включеної до стадії d), якщо  $R^9$  представляє собою  $PG^1$ - $O$ - $C_1$ - $C_3$ -алкіл-,  $-N(PG^2)R^8$ , або  $N(PG^2)(R^8)$ - $C_1$ - $C_3$ -алкіл- (див. наприклад T.W. Greene і P.G.M. Wuts in *Protective groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley 1999).

Переважно, на стадії d) хіральна сполука формули 7a:

$R^{1b}$ -X

(7a)

в якій  $R^{1b}$  представляє собою



де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;  $R^9$

представляє собою групу, вибрану із:

C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, -N(H)R<sup>8</sup>; -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, N(H)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, PG<sup>1</sup>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, -N(PG<sup>2</sup>)R<sup>8</sup>, N(PG<sup>2</sup>)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-; і

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище, і

5 X представляє собою придатну функціональну групу (наприклад -OH або -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну групу, або атом галогену), через яку R<sup>1b</sup> групу R<sup>1b</sup>-X можна сполучати, за допомогою реакції сполучення на зв'язку замісника -NH<sub>2</sub> замісника до фенільної групи R<sup>1a</sup>, таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I), вище,

використовується для утворення амідного зв'язку.

10 В іншому випадку, стадія розділення може знадобитися для того, щоб відокремити бажану хіральну сполуку формули (I) від відповідного антипода.

Схема 3: Синтез сполук загальної формули (11)

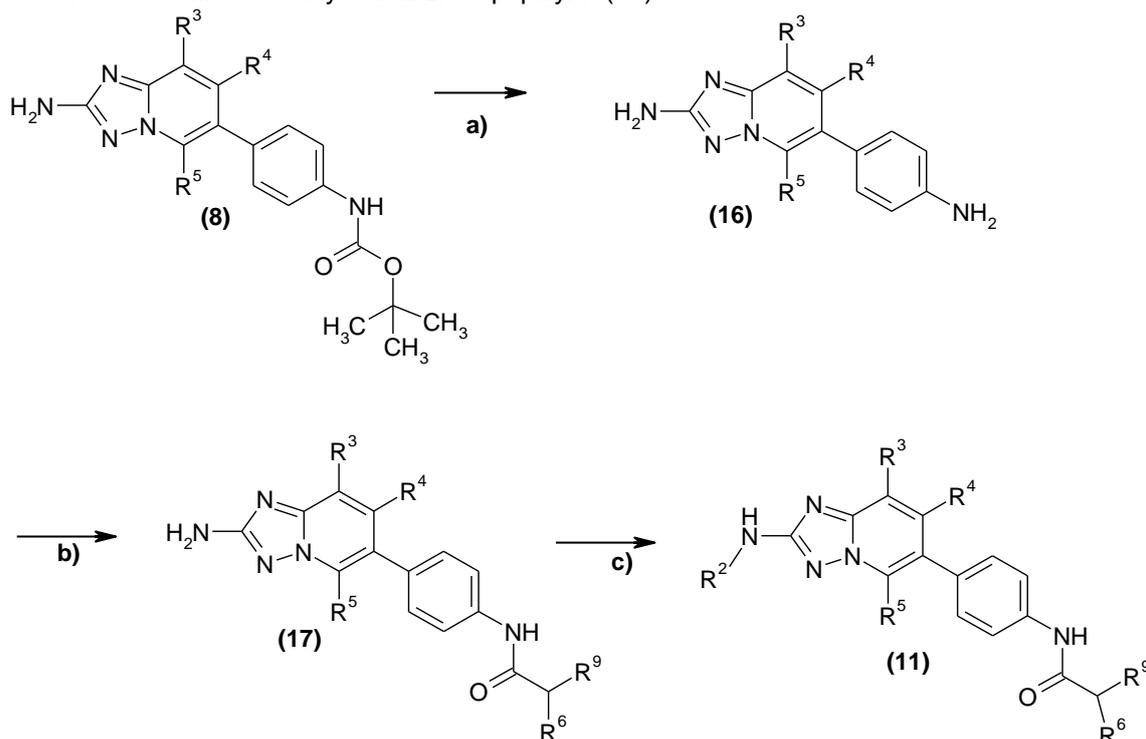


Схема 3: Синтез сполук загальної формули (11), де

15 R<sup>9</sup> представляє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, -N(H)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, N(H)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, PG<sup>1</sup>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, -N(PG<sup>2</sup>)R<sup>8</sup>, N(PG<sup>2</sup>)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-; і

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, і R<sup>8</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I), вище.

20 а) видалення Вос-захисної групи, використовуючи умови, відомі спеціалісту в даній області техніки (див. наприклад T.W. Greene і P.G.M. Wuts in Protective groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley 1999);

25 б) умови для утворення амідного зв'язку, наприклад використання реагентів сполучення, таких як, наприклад НАТУ або ТВТУ і основи, такої як, наприклад карбонат калію, бікарбонат натрію або DIPEA в інертному розчиннику, такому як наприклад ТГФ, ДМФА, DCM, NMP або сумішей;

30 с) реакція сполучення, з використанням умов, як описано вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4). Необов'язково, видалення захисної групи, включеної до стадії с) якщо R<sup>9</sup> представляє собою PG<sup>1</sup>-O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл-, -N(PG<sup>2</sup>)R<sup>8</sup>, або N(PG<sup>2</sup>)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл- (див. наприклад T.W. Greene і P.G.M. Wuts in Protective groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, Wiley 1999).

Переважно, стадії б) і с) виконані з ахіральними сполуками і розділенням бажаної хіральної сполуки формули (I) з її відповідним антиподом проводиться після реакції сполучення у відповідності зі стадією с).

35 Сполуки і проміжні сполуки, одержані відповідно до способів за винаходом, можуть потребувати очищення. Очищення органічних сполук добре відомо спеціалісту у цій області техніки і може існувати кілька способів очищення тієї ж самої сполуки. В деяких випадках, очищення не є необхідним. В деяких випадках, сполуки можуть бути очищені шляхом

кристалізації. В деяких випадках, домішки можуть бути перемішувані з використанням відповідного розчинника. В деяких випадках, сполуки можуть бути очищені за допомогою хроматографії, в особливості флеш-хроматографії з використанням наприклад, попередньо пакованих картриджів силікагелю, наприклад фірми Separtis, як Isolute® Flash silica gel (силікагель хроматографії) або Isolute® Flash NH<sub>2</sub> silica gel (амінофаза-сіліка-гель-хроматографія) в поєднанні з підходящою системою хроматографії, такою як Flashmaster II (Separtis) або системою Isolera (Biotage) і елюентів, таких як, наприклад, градієнти гексан/етилацетат або DCM/метанол. В деяких випадках, сполуки можуть бути очищені за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням, наприклад, автоочисника Waters, оснащеного діодним матричним детектором і/або он-лайн іонізацією електророзпиленням мас-спектрометра в поєднанні з підходящою попередньо упакованою обернено- фазовою колонкою і елюентами, наприклад, градієнтами води і ацетонітрилу, які можуть містити добавки, такі як трифтороцтова кислота, мурашина кислота або водний розчин аміаку.

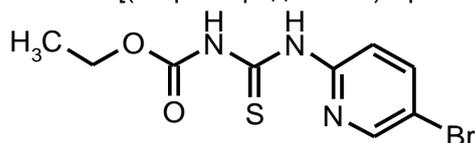
Аналітична ВЕРХ-МС проводилася наступним чином:

Спосіб А: Система: UPLC Acquity (Waters) із детектором PDA і Waters ZQ мас-спектрометром; Колонка: Acquity BEH C18 1.7мкм 2.1 × 50мм; Температура: 60 °С; Розчинник А: вода + 0.1 % мурашиної кислоти; Розчинник В: ацетонітрил; Градієнт: 99 % А → 1 % А (1.6 хв) → 1 % А (0.4 хв); Потік: 0.8 мл/хв; Об'єм інжекції: 1.0 мкл (0.1мг-1мг/мл концентрації зразка); Виявлення: PDA діапазону сканування 210-400 нм – виставлений і ESI (+), діапазон сканування 170-800 m/z

Синтез проміжних сполук

Приклад проміжної сполуки Int01.01

Етил [(5-бромпіридин-2-іл)карбамотіоїл]карбамат



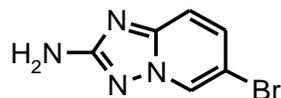
Етоксикарбонілізотіоціанат (16.7 г) додавали до перемішуваної суміші 2-аміно-5-бромпіридину (20 г) в діоксані (200 мл). Суміш перемішували протягом 2 год. при к.т. Біла тверда речовина осаджувалася. Гексан (20 мл) додавали і білу тверду речовину збирали за допомогою фільтрації.

Вихід: 30.4 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.22 (t, 3H), 4.19 (q, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.57 (br. d, 1H), 11.37-12.35 (m, 2H).

Приклад проміжної сполуки Int01.02

6-бром[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амін



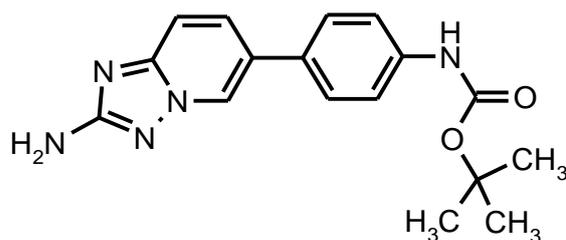
Гідроксиламонійхлорид (39.8 г) суспендували в метанолі (200 мл) і етанолі (190 мл) і основі Хюніга (59 мл) і додавали при к.т. Суміш нагрівали до 60 °С, Int01.01 (30 г) додавали по порціях, і суміш перемішували при 60 °С протягом 2 год. Розчинник видаляли у вакуумі і воду (150 мл) додавали. Тверду речовину збирали за допомогою фільтрації і промивали водою і сушили у вакуумі.

Вихід: 19.3 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 6.10 (s, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int01.03.

Трет-бутил [4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]карбамат



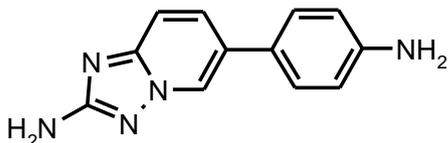
До перемішуваної суміші Int01.02 (5.82 г) в 1-пропанолі (400 мл) додавали 2М суміші карбонату калію (41 мл), {4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]феніл} боронової кислоти 8.6 г),

трифенілфосфіну (150 мг) і  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (1.9 г). Суміш нагрівали до температури кипіння із зворотнім холодильником протягом 4 год., розчинник видаляли у вакуумі, воду (150 мл) додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату (500 мл). Органічну фазу сушили (сульфат натрію), фільтрували через целіт і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали в порошок за допомогою DCM з одержанням цільової сполуки у формі білої твердої речовини.

Вихід: 7.2 г.  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.37-1.55 (m, 9H), 5.99 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.69 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.44 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int01.04

6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-амін

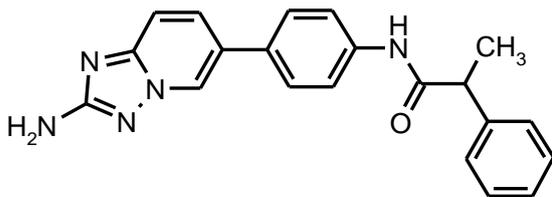


До перемішуваної суспензії Int01.03 (7.05 г) в DCM (210 мл) додавали ТФО (66 мл). Суміш перемішували при к.т. протягом 1 год. Суміш концентрували у вакуумі. Насичену суміш карбонату калію додавали, поки значення рН не доводили до 10 і суміш виділяли три рази за допомогою DCM і метанолу (10:1). Органічну фазу сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 4.6 г цільової сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 5.26 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.64 (d, 2H), 7.29-7.45 (m, 3H), 7.64 (dd, 1H), 8.60-8.70 (m, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int01.05

N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)пропанамід

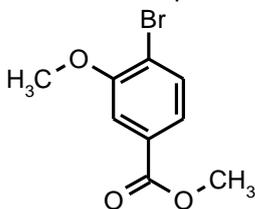


До перемішуваної суміші Int01.04 (3.80 г) в ДМФА (350 мл) додавали карбонат калію (11.6 г), Int09.02 (5.67 г) і НАТУ (12.8 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Воду додавали, суміш перемішували протягом 15 хвилин і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Сиру речовину розтирали в порошок за допомогою етил ацетату з одержанням 4.07 г цільової сполуки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.39 (d, 3H), 3.83 (q, 1H), 5.98 (s, 2H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.60-7.67 (m, 4H), 7.70 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 10.13 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int02.01

Метил 4-бром-3-метоксибензоат

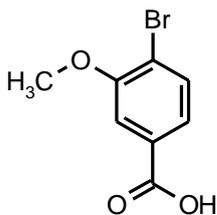


До перемішуваної суміші метил 4-бром-3-гідроксибензоату (10.0 г) в ДМФА (50 мл) додавали карбонат калію (17.9 г) і йодметан (9.2 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Етил ацетат додавали і суміш промивали водою. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 10 г цільової сполуки, що використовували без подальшої очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int02.02

4-бром-3-метоксибензойна кислота

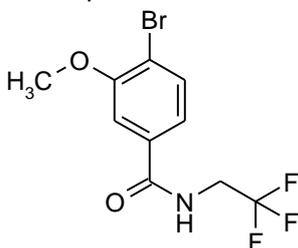


До перемішуваної суміші метил 4-бром-3-метоксибензоату (11.2 г) в ТГФ (130 мл), метанол (45 мл) і воду (45 мл) додавали 1 М суміші гідроксиду літію у воді (140 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Воду додавали і 1 н. соляної кислоти додавали їх охолодженням на ван із льодом, поки значення рН не становило 4. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали водою і сушили у вакуумі з одержанням 10.1 г цільової сполуки, що використовували без подальшої очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.87 (s, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 13.21 (br. s., 1H).

10 Приклад проміжної сполуки Int02.03

4-бром-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід

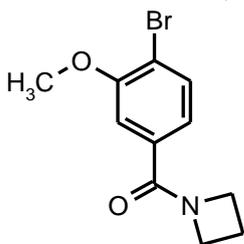


До перемішуваної суспензії 4-бром-3-метоксибензойної кислоти (2.0 г) в ТГФ (100 мл) додавали 2,2,2-трифторетиламін (1.26 г), НАТУ (3,87 г), і DIPEA (1.7 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Воду (350 мл) і насичену суміш бікарбонату натрію (350 мл) додавали. Органічну фазу відділяли і водну фазу виділяли за допомогою етилацетату. Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 2.57 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.92 (s, 3H), 4.11 (qd, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 9.19 (t, 1H).

20 Приклад проміжної сполуки Int02.04

Азетидин-1-іл(4-бром-3-метоксифеніл)метанон

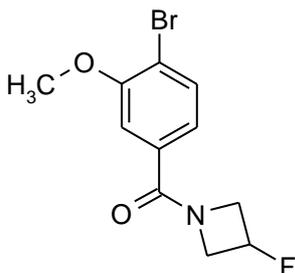


До перемішуваної суміші 4-бром-3-метоксибензойної кислоти (400 мг) в ДМФА (4.0 мл) додавали карбонат калію (720 мг), азетидин (148 мг) і ТВТУ (890 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 год. Воду додавали, суміш перемішували протягом 15 хвилин і розчинник видаляли у вакуумі. Воду додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 370 мг цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 2.15-2.27 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.61 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int02.05

(4-бром-3-метоксифеніл)(3-фторазетидин-1-іл)метанон

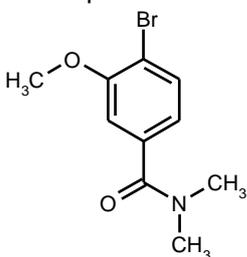


До перемішуваної суміші 4-бром-3-метоксибензойної кислоти (1.4 г) в ДМФА (15 мл) додавали карбонат калію (2.51 г), 3-фторазетидин гідрохлорид (1.01 г) і НАТУ (3.69 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Воду додавали, суміш перемішували протягом 15 хвилин і розчинник видаляли у вакуумі. Воду додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали водою, насиченою сумішшю хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі, з одержанням 1.25 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.90 (s, 3H), 3.99-4.16 (m, 1H), 4.31-4.65 (m, 3H), 5.36 (tt, 0.5H), 5.50 (tt, 0.5H), 7.14 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.66 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int02.06

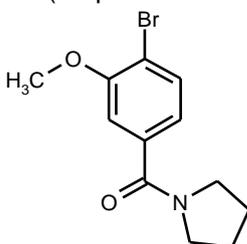
4-бром-3-метокси-N, N-диметилбензамід



Виходячи із 4-бром-3-метоксибензойної кислоти і диметил аміну, Int02.06 одержували за аналогією до методики для одержання Int02.05.

Приклад проміжної сполуки Int02.07

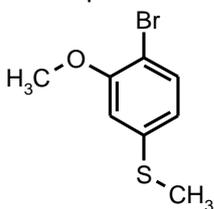
(4-бром-3-метоксифеніл)(піролідин-1-іл)метанон



Виходячи із 4-бром-3-метоксибензойної кислоти і піролідину, Int02.07 одержували за аналогією до методики для одержання Int02.04.

Приклад проміжної сполуки Int03.01

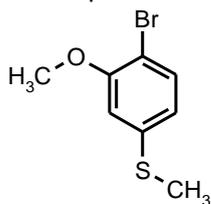
1-бром-2-метокси-4-(метилсульфаніл)бензол



До перемішуваної суміші 1-бром-4-фтор-2-метоксибензолу (4.0 г) в ДМФА (40 мл) додавали метантіолат натрію (2.76 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і при 85 °С протягом 2 год. Воду додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 280 мг цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 2.46 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.74 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

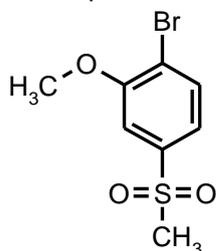
## 1-бром-2-метокси-4-(метилсульфаніл)бензол



До перемішуваної суміші 1-бром-4-фтор-2-метоксибензолу (10.0 г) в ДМФА (100 мл) додавали метантіолат натрію (4.44 г). Суміш перемішували при 65 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до 0 °С і метил йодид (4.55 мл) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. і додатково метантіолат натрію (4.44 г) додавали. Суміш перемішували при 65 °С протягом 1 год. Суміш охолоджували до 0 °С і метил йодид (4.55 мл) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Воду додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 6.2 г цільової сполуки у формі 2:1 суміші вихідної речовини. Суміш використовували у наступній стадії без очищення.

Приклад проміжної сполуки Int03.02

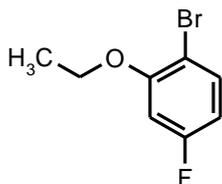
## 1-бром-2-метокси-4-(метилсульфоніл)бензол



До перемішуваної суміші Int03.01 (265 мг) в хлороформі (10 мл) додавали 3-хлорбензолкарбопероксоїну кислоту (mCPBA) (890 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Напів-насичену суміш бікарбонату натрію додавали і суміш виділяли за допомогою дихлорметану. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 252 мг цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.22 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int04.01



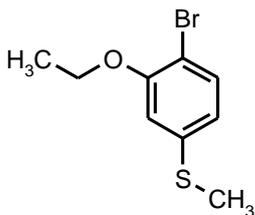
## 1-бром-2-етокси-4-фторбензол

До перемішуваної суміші 2-бром-5-фторфенолу (5.0 г) в ДМФА (30 мл) додавали карбонат калію (10.8 г) і йодетан (6.12 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Воду додавали і суміш виділяли за допомогою суміші етил ацетату і гексану (3:1). Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі, з одержанням 5.06 г цільової сполуки у формі сирової речовини, що використовують у наступній стадії без очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.31 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.71 (td, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int04.02

## 1-бром-2-етокси-4-(метилсульфаніл)бензол

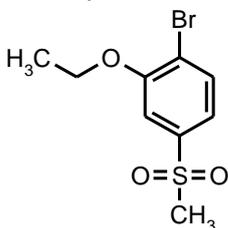


До перемішуваної суміші 1-бром-2-етокси-4-фторбензолу (2.0 г) в ДМФА (20 мл) додавали метантіолат натрію (1.66 г). Суміш перемішували протягом 2 год. при 65 °С. Суміш охолоджували до кімнатної температури і етил йодид (1.3 мл) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Воду додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 1.65 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.24-1.36 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int04.03

1-бром-2-етокси-4-(метилсульфоніл)бензол

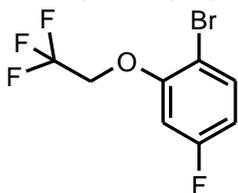


До перемішуваної суміші Int04.02 (1.65 г) в хлороформі (65 мл) додавали 3-хлорбензолкарбопероксоїну кислоту (mCPBA) (4.49 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Із охолодженням за допомогою ванни із льодом, напів-насичену суміш бікарбонату натрію і 0.2 М суміші тіосульфату натрію додавали, суміш перемішували протягом 30 хвилин і суміш виділяли за допомогою дихлорметану. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 1.35 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.35 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int05.01

1-бром-4-фтор-2-(2,2,2-трифторетокси)бензол

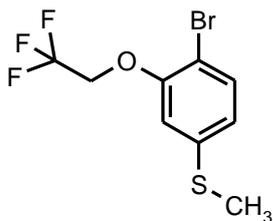


До перемішуваної суміші 2-бром-5-фторфенолу (1.5 г) в ацетонітрилі (0.5 мл) і ДМФА (8.5 мл) в мікрохвильовій трубці додавали карбонат калію (2.1 г) і 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (2.37 г). Суміш нагрівали до 150 °С в мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин. У другій мікрохвильовій трубці цю ж реакцію повторювали. Обидві суміші об'єднували. Розчинник видаляли у вакуумі, етил ацетат і гексан (1:1) додавали і суміш промивали водою. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 4.0 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ [м.д.] = 4.39 (q, 2H), 6.62-6.78 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int05.02

1-бром-4-(метилсульфаніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)бензол

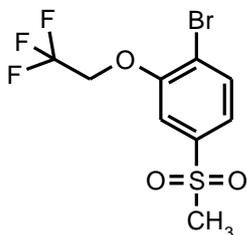


До перемішуваної суміші Int05.01 (4.0 г) в ДМФА (15 мл) додавали метантиолат натрію (1.0 г). Суміш перемішували протягом 2 год. при 60 °С. Суміш охолоджували до кімнатної температури. Воду додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 3.8 г сирової цільової сполуки, що використовують у наступній стадії без очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ [м.д.] = 2.48 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 6.78-6.88 (m, 2H), 7.46 (d, 1H).

10 Приклад проміжної сполуки Int05.03

1-бром-4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)бензол

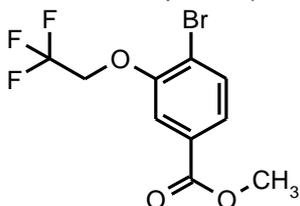


До перемішуваної суміші Int05.02 (3.8 г) в хлороформі (100 мл) додавали 3-хлорбензолкарбопероксоїну кислоту (mCPBA) (8.48 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Із охолодженням за допомогою вани із льодом, напів-насичену суміш бікарбонату натрію і 0.2 М суміш тиосульфату натрію додавали, суміш перемішували протягом 30 хвилин і суміш виділяли за допомогою дихлорметану. Органічну фазу промивали за допомогою 0.2 М суміші тиосульфату натрію і насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила тверду речовину, яку розтирали в порошок за допомогою ефіру з одержанням 2.1 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ [м.д.] = 3.06 (s, 3H), 4.50 (q, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int06.01

25 метил 4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)бензоат

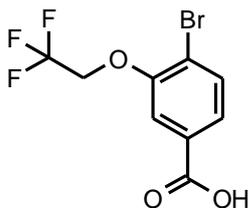


До перемішуваної суміші метил 4-бром-3-гідроксибензоату (2.5 г) в ацетонітрилі (0.5 мл) і ДМФА (10 мл) в мікрохвильовій трубці додавали карбонат калію (2.93 г) і 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (2.79 г). Суміш нагрівали до 150 °С в мікрохвильовій печі протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі, етил ацетат додавали і суміш промивали водою. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Перекристалізація залишку від етанолу забезпечила 1.2 г цільової сполуки. Вихідний розчин концентрували у вакуумі і очищали за допомогою амінофаза-силіка-гелевої хроматографії, із наступно. Перекристалізацією із метанолу і води з одержанням додатково 0.64 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ [м.д.] = 3.93 (s, 3H), 4.47 (q, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.58-7.70 (m, 2H).

Приклад проміжної сполуки Int06.02

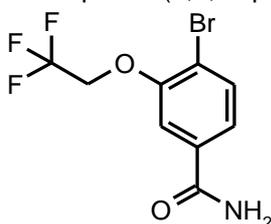
4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)бензойна кислота



До перемішуваної суміші Int06.01 (1.83 г) в ТГФ (30 мл), метанол (10 мл) і воду (10 мл) додавали 1 М суміші гідроксиду літію у воді (18 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Воду додавали і 2 н. соляної кислоти додавали до встановлення значення рН 4. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали водою. Тверду речовину суспендували із толуолом і концентрували у вакуумі. Розтирання в порошок залишку із гексаном забезпечило 1.6 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 4.95 (q, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 13.29 (br. s., 1H).

10 Приклад проміжної сполуки Int06.03  
4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

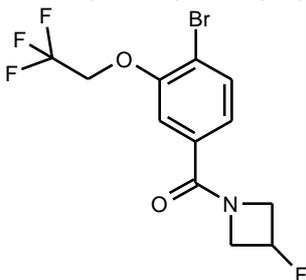


До перемішуваної суспензії Int06.02 (0.50 г) в ТГФ (20 мл) додавали ДМФА (0.2 мл) і оксаліл хлорид (0.30 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0.5 год. Із охолодженням за допомогою ванни із льодом, газ амонію барботували через реакційну суміш. Біла тверда речовина осаджувалася. Суміш перемішували протягом наступних 15 хвилин. Етил ацетат додавали і суміш промивали водою і насиченою сумішшю хлориду натрію. Органічну фазу сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням білої твердої речовини. Тверду речовину розтирали в порошок за допомогою толуолу і промивали толуолом і гексаном з одержанням 0.27 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 4.88 (q, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.64 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.00 (br. s., 1H).

Приклад проміжної сполуки Int06.04

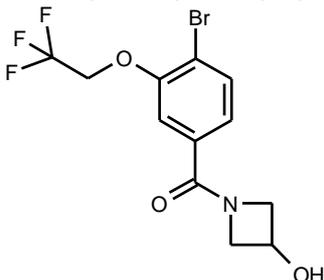
[4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл](3-фторазетидин-1-іл)метанон



25 Виходячи із 4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)бензойної кислоти і 3-фторазетидин гідрохлориду, Int06.04 одержували за аналогією до методики для одержання Int02.06.

Приклад проміжної сполуки Int06.05

[4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл](3-гідроксіязетидин-1-іл)метанон

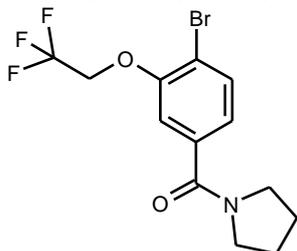


30

Виходячи із 4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)бензойної кислоти і азетидин-3-ол гідрохлориду, Int06.05 одержували за аналогією до методики для одержання Int02.03.

Приклад проміжної сполуки Int06.06

[4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл](піролідин-1-іл)метанон

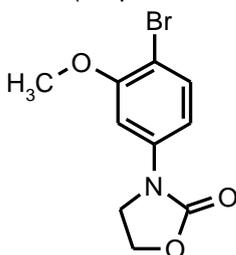


5

Виходячи із 4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)бензойної кислоти і піролідину, Int06.06 одержували за аналогією до методики для одержання Int02.05.

Приклад проміжної сполуки Int07.01

3-(4-бром-3-метоксифеніл)-1,3-оксазолідин -2-он



10

До перемішуваної суміші 4-бром-3-метокси-аніліну (10.0 г) в ацетонітрилі (176 мл) додавали основу Хюніга (25 мл) і 2-хлоретил хлорформіат (10.6 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0.5 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в тетрагідрофурані (250 мл), і трет-бутоксид калію (16.2 г) додавали. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етил ацетаті і суміш промивали водою і за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила сполуку, яку кристалізували із етанолу. Вихід: 7.7 г цільової сполуки. Вихідний розчин концентрували у вакуумі і очищали за допомогою амінофазно-силікагелевої хроматографії забезпечив тверду речовину, яку перекристалізували із етанолу з одержанням додатково 2.3 г цільової сполуки.

15

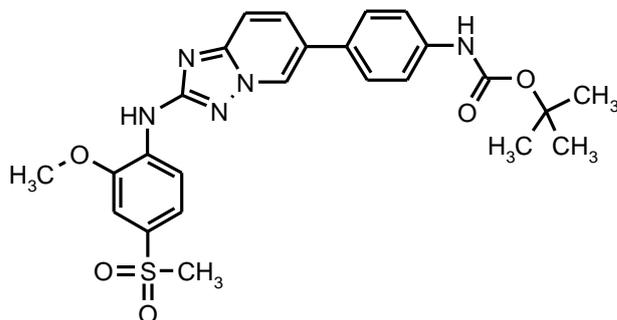
20

$^1\text{H-NMR}$  (300МГц, ХЛОРОФОРМ-d):  $\delta$  [м.д.] = 4.00-4.10 (m, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.63 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.010

25

Трет-бутил [4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)феніл]карбамат



30

До перемішуваної суспензії Int01.03 (4.0 г) в толуолі (250 мл) і NMP (25 мл) додавали Int03.02 (8.31 г), адукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (1.08 г), X-Phos (0.64 г) і порошкоподібний фосфат калію (16.6 г). Колбу два рази дегазували і заповнювали аргонном. Суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували через мікрофільтр і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали в порошок за допомогою дихлорметану з одержанням 12.3 г цільової сполуки.

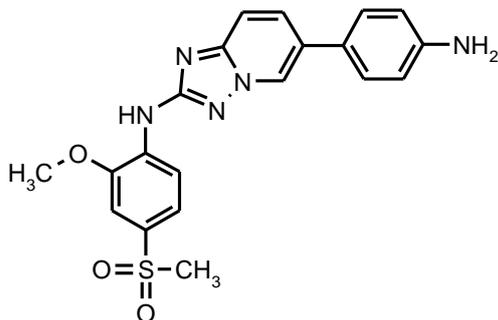
35

$^1\text{H-NMR}$  (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [м.д.] = 1.46 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.48-

7.59 (m, 3H), 7.63-7.72 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.06-9.12 (m, 1H), 9.46 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.011

6-(4-амінофеніл)-N-[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амін



5

До перемішуваної суспензії Int08.010 (12.3 г) в дихлорметані (40 мл) додавали ТФО (46 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Додатково ТФО додавали (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Насичену суміш карбонату калію додавали до того, поки не встановлювалося значення рН 9. Суміш виділяли за допомогою дихлорметану і метанолу (10:1 суміш). Суміш сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали в порошок за допомогою етанолу з одержанням 9.2 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.16 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.63 (d, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.93 (d, 1H).

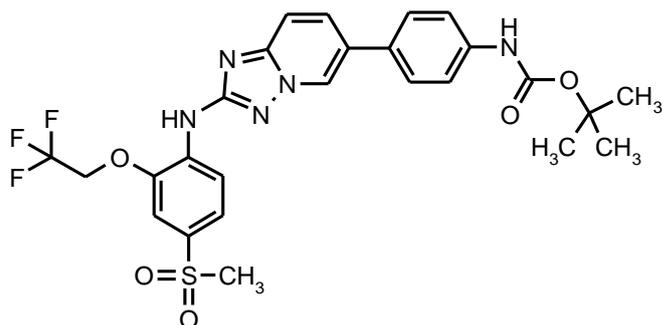
10

Приклад проміжної сполуки Int08.020

Трет-бутил

[4-(2-{[4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-

трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]карбамат



20

До перемішуваної суспензії Int01.03 (4.0 г) в толуолі (77 мл) і NMP (7.7 мл) додавали Int05.03 (4.91 г), адукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл] паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (254 мг) і X-Phos (150 мг) і колбу два рази дегазували і заповнювали аргоном.

Суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Порошкоподібний фосфат калію (9.13 г) додавали і колбу два рази дегазували і заповнювали аргоном. Суміш нагрівали до температури кипіння із зворотнім холодильником протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через амінофазо-силікагелеву колонку і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофазно-силікагелева хроматографія забезпечила тверду речовину, яку розтирали в порошок із сумішшю гексану і дихлорметану з одержанням 6.05 г цільової сполуки.

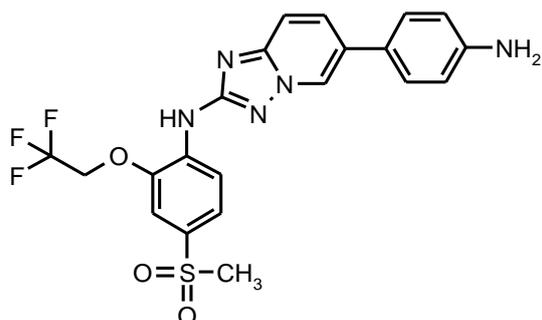
25

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.46 (s, 9H), 3.17 (s, 3H), 5.00 (q, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.60-7.71 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.09 (dd, 1H), 9.46 (s, 1H).

30

Приклад проміжної сполуки Int08.021

6-(4-амінофеніл)-N-[4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-амін



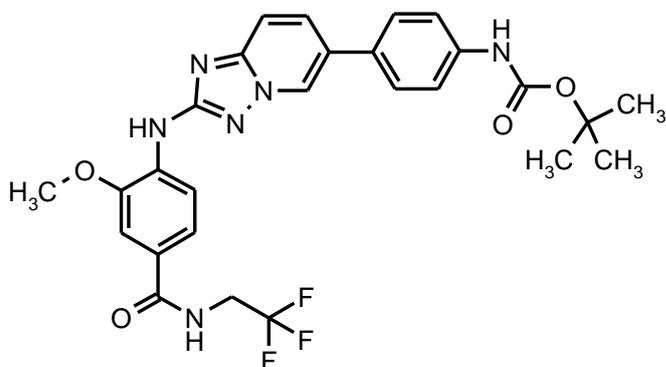
До перемішуваної суспензії Int08.020 (11.9 г) в дихлорметані (80 мл) додавали ТФО (40 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год.

5 Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в етил ацетаті. Напів-насичену суміш бікарбонату натрію додавали поки не встановлювалося значення рН 9. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації з одержанням 9.7 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.16 (s, 3H), 5.00 (q, 2H), 5.34 (br. s., 2H), 6.60-6.68 (m, 2H), 7.39-7.48 (m, 2H), 7.57-7.66 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.89-8.96 (m, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.030

10 Трет-бутил {4-[2-({2-метокси-4-[(2,2,2-трифторетил)карбамоіл]феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл}карбамат

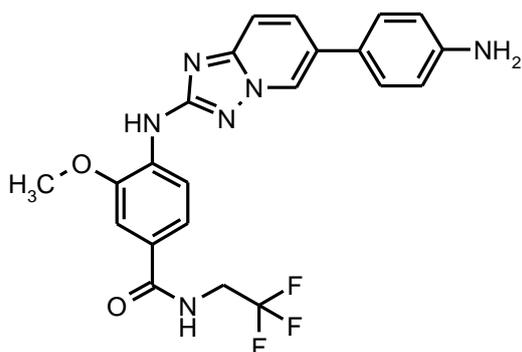


15 До перемішуваної суспензії Int01.03 (500 мг) в толуолі (10 мл) і NMP (0.5 мл) додавали Int02.03 (576 мг), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл] паладій(II) метил-трет-бутилефірний адукт (64 мг), X-Phos (37 мг) і порошкоподібний фосфат калію (1.14 г). Колбу двічі дегазували і заповнювали аргоном. Суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотнім холодильником протягом 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Амінофазно-силікагелева хроматографія забезпечила цільову сполуку у вигляді сирової речовини (850 мг) що використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.46 (s, 9H), 3.93 (s, 3H), 4.01-4.15 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 4H), 7.62-7.71 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.89 (t, 1H), 9.08 (d, 1H), 9.45 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.031

25 4-{{6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід

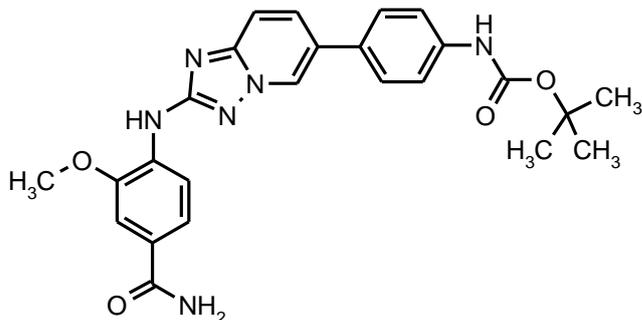


До перемішуваної суспензії Int08.030 (850 мг) в дихлорметані (16 мл) додавали ТФО (3.0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Додатково ТФО додавали (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Насичену суміш карбонату калію додавали поки не встановлювалося значення рН 9. Суміш виділяли із дихлорметаном і метанолом (10:1 суміш). Суміш сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 690 мг цільової сполуки, що використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.92 (s, 3H), 3.98-4.16 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.63 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.82 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.85-8.96 (m, 2H).

Приклад проміжної сполуки Int08.040

Трет-бутил (4-{2-[4-карбамоїл-2-метоксифеніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)карбамат

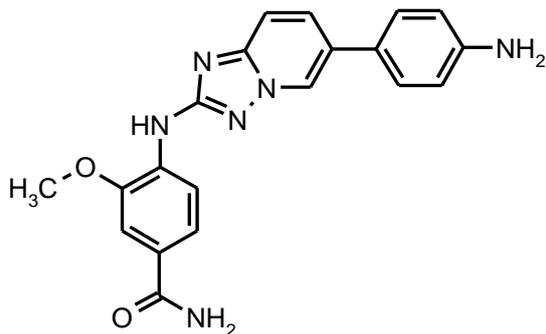


До перемішуваної суспензії Int01.03 (300 мг) в толуолі (17 мл) і NMP (5.7 мл) додавали 4-бром-3-метоксибензамід (276 мг), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл] паладій(II) метил-трет-бутилефірний адукт (38 мг) і X-Phos (22 мг) і колбу двічі дегазували і заповнювали аргоном. Суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Порошкоподібний фосфат калію (979 мг) додавали і колбу двічі дегазували і заповнювали аргоном. Суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотнім холодильником протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через амінофаза-силікагелеву колонку і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофаза-силікагелева хроматографія із наступним застосуванням препаративної оберненофазової ВЕРХ забезпечила тверду речовину, яку розтирали в порошок із розчином дихлорметану і гексану з одержанням 121 мг цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.46 (s, 9H), 3.91 (s, 3H), 7.16 (br. s., 1H), 7.48-7.57 (m, 4H), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.82 (br. s., 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.03-9.13 (m, 1H), 9.45 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.041

4-{[6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-3-метоксибензамід

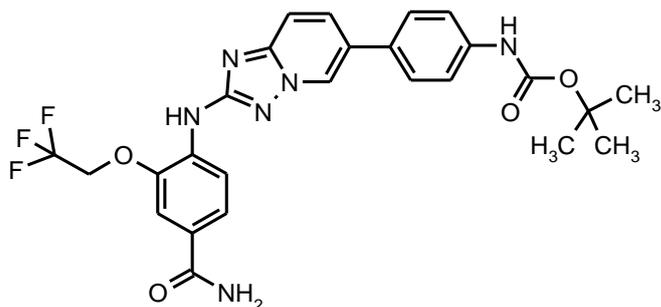


До перемішуваної суспензії Int08.040 (120 мг) в дихлорметані (3 мл) додавали ТФО (0.3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в етилі ацетаті. Напів-насичена суміш бікарбонату натрію додавали поки не встановлювалося значення рН 9. Суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 84 мг цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.90 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.63 (d, 2H), 7.18 (br. s., 1H), 7.43 (d, 2H), 7.47-7.62 (m, 3H), 7.75-7.89 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.93 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.050

Трет-бутил [4-(2-{[4-карбамоїл-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)карбамат



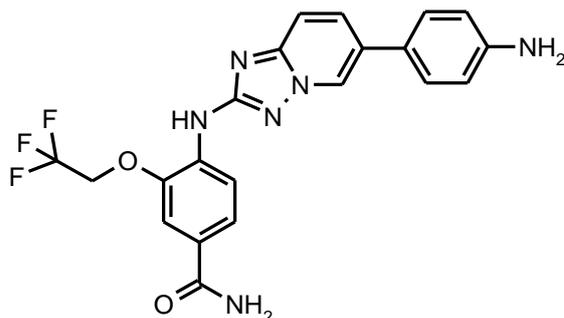
До перемішуваної суспензії Int01.03 (182 мг) в толуолі (4 мл) і NMP (3 мл) додавали хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл] паладій(II) метил-трет-бутилефірний адукт (23 мг), X-Phos (13 мг) і порошкоподібний фосфат калію (356 мг). Колбу двічі дегазували і заповнювали аргоном. Суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотнім холодильником і Int06.03 (200 мг), розчиняли в 1 мл NMP додавали по краплях. Суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотнім холодильником протягом 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі.

Амінофазно-силікагелева хроматографія із наступним застосуванням препаративної оберненофазової ВЕРХ забезпечила 150 мг цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.46 (s, 9H), 4.89 (q, 2H), 7.26 (br. s., 1H), 7.54 (d, 2H), 7.59-7.72 (m, 5H), 7.83 (br. s., 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.051

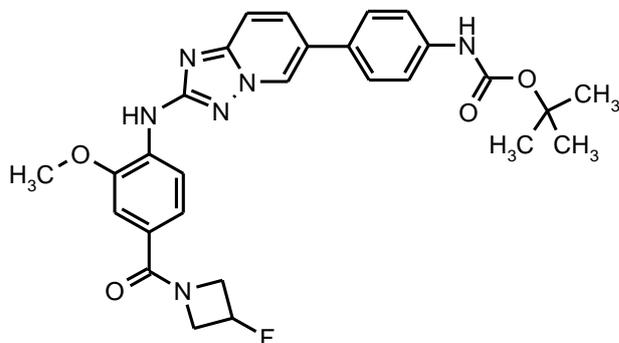
4-{{6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід



До перемішуваної суспензії Int08.050 (130 мг) в дихлорметані (10 мл) додавали ТФО (0.5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додатково ТФО додавали (3 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Насичену суміш карбонату калію додавали поки не встановлювалося значення рН 9. Суміш виділяли за допомогою дихлорметану і метанолу (10:1 суміш). Суміш фільтрували через амінофазно-силікагелеву колонку і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 70 мг цільової сполуки. Сиру речовину використовували для наступної стадії без додаткового очищення.

Приклад проміжної сполуки Int08.060

Трет-бутил {4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-метоксифеніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл}карбамат



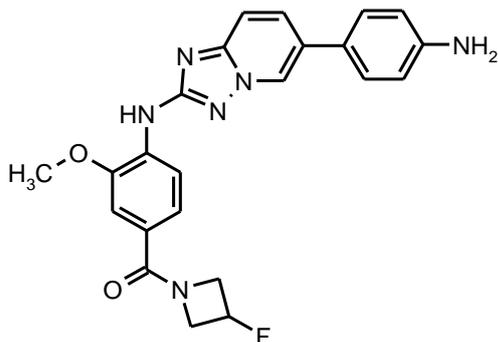
До перемішуваної суспензії Int01.03 (6.0 г) в толуолі (350 мл) і NMP (29 мл) додавали Int02.05 (6.91 г), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл] паладій(II) метил-трет-бутилефірний адукт (610 мг) і X-Phos (359 мг) і колбу

двічі дегазували і заповнювали аргоном. Суміш перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Порошкоподібний фосфат калію (13.7 г) додавали і колбу двічі дегазували і заповнювали аргоном. Суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотнім холодильником протягом 1 год. Реакційну суміш фільтрували через амінофазно-силікагелеву колонку і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофазно-силікагелева хроматографія забезпечила 7.9 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ[м.д.] = 1.46 (s, 9H), 3.90 (s, 3H), 4.04-4.80 (m, 4H), 5.27-5.57 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.59-7.71 (m, 3H), 7.89 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.06 (d, 1H), 9.45 (s, 1H).

10 Приклад проміжної сполуки Int08.061

(4-{{6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метоксифеніл)(3-фторазетидин-1-іл)метанон

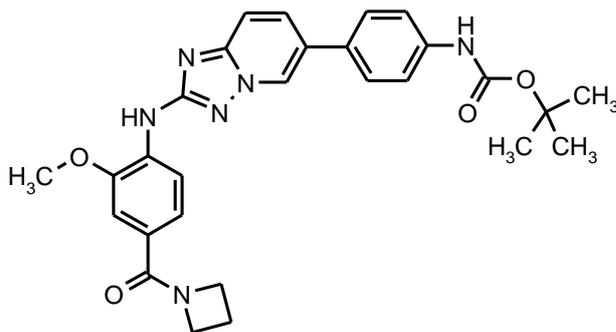


15 До перемішуваної суспензії Int08.060 (7.8 г) в дихлорметані (55 мл) додавали ТФО (28 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в етил ацетаті. Насичену суміш бікарбонату натрію додавали поки не встановлювалося значення рН 9. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації з одержанням 5.2 г цільової сполуки. Сиру речовину використовували для наступної стадії без додаткового очищення.

20 <sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.90 (s, 3H), 4.45 (br. s., 4H), 5.20-5.58 (m, 3H), 6.63 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.52-7.61 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.86-8.94 (m, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.070

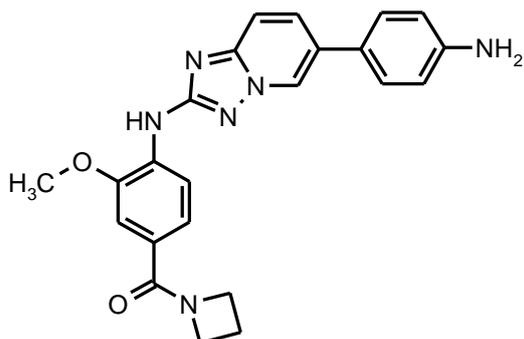
25 Трет-бутил [4-(2-{{4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-метоксифеніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл]карбамат



30 До перемішуваної суспензії Int01.03 (672 мг) в толуолі (13 мл) і NMP (1.3 мл) додавали Int02.04 (670 мг), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл] паладій(II) метил-трет-бутилефірний адукт (85 г), X-Phos (50 мг) і порошкоподібний фосфат калію (1.32 г). Колбу двічі дегазували і заповнювали аргоном. Суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотнім холодильником протягом 16 год. Амінофазно-силікагелева хроматографія сирової суміші забезпечила 600 мг цільової сполуки, що містить маленьку кількість Int08.071. Сиру речовину використовували для наступної стадії без додаткового очищення.

35 Приклад проміжної сполуки Int08.071

(4-{{6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метоксифеніл)(азетидин-1-іл)метанон

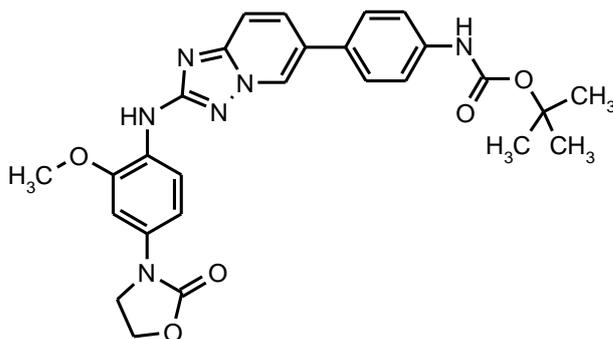


До перемішуваної суспензії Int08.070 (600 мг) в дихлорметані (12 мл) додавали ТФО (2.2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Насичену суміш карбонату калію додавали поки не встановлювалося значення рН 9. Суміш виділяли за допомогою дихлорметану і метанолу (10:1 суміш). Реакційну суміш фільтрували через амінофазно-силікагелеву колонку і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали в порошок із етанолом з одержанням 475 мг цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 2.23 (quin, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.00 (br. s., 2H), 4.33 (br. s., 2H), 5.30 (s, 2H), 6.62 (d, 2H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.90 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.080

Трет-бутил [4-(2-{{2-метокси-4-(2-оксо-1,3-оксалідин-3-іл)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]карбамат

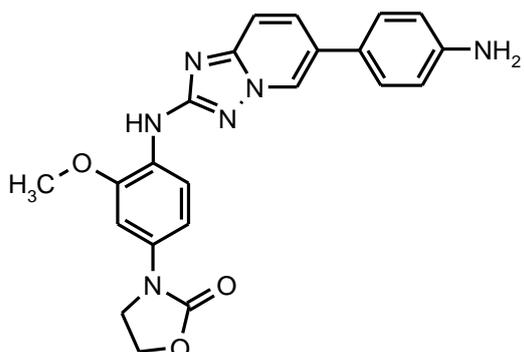


До перемішуваної суспензії Int01.03 (4.0 г) в толуолі (80 мл) і NMP (8 мл) додавали Int07.01 (4.4 г), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) метил-трет-бутилефірний адукт (1.02 г), X-Phos (586 мг) і порошкоподібний фосфат калію (9.13 г). Колбу двічі дегазували і заповнювали аргоном. Суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотнім холодильником протягом 16 год. Амінофазно-силікагелева хроматографія сирової суміші забезпечила 2.0 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.46 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.04 (dd, 2H), 4.34-4.47 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.80-7.89 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.01 (dd, 1H), 9.44 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.081

3-(4-{{6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метоксифеніл)-1,3-оксалідин-2-он

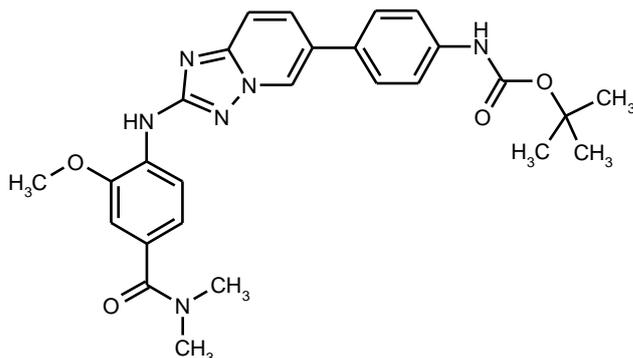


До перемішуваної суспензії Int08.080 (2.0 г) в DCM (10 мл) додавали ТФО (6.3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Додатково дихлорметан (10 мл) і ТФО (6.3 мл) додавали, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 год. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в етил ацетаті. Насичену суміш бікарбонату натрію

5 додавали поки не встановлювалося значення рН 9. Осаджену тверду речовину збирали за допомогою фільтрації з одержанням 1.44 г цільової сполуки.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.84 (s, 3H), 3.99-4.09 (m, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.63 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 7.34-7.45 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.84 (d, 1H).

10 Приклад проміжної сполуки Int08.090

Трет-бутил [4-(2-{[4-(диметилкарбамоїл)-2-метоксифеніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]карбамат

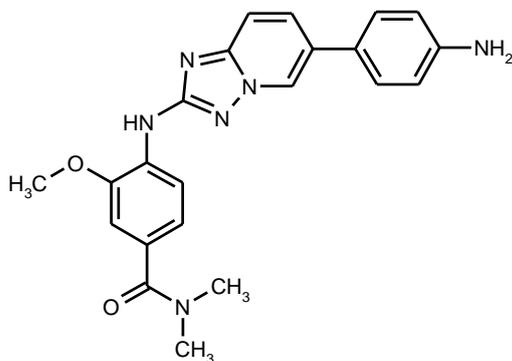


15 До перемішуваної суспензії Int01.03 (500 мг) в толуолі (12 мл) і NMP (0.6 мл) додавали Int02.06 (491 мг), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл] паладій(II) метил-трет-бутилефірний адукт (64 мг), X-Phos (37 мг) і порошкоподібний фосфат калію (0.98 г). Колбу двічі дегазували і заповнювали аргоном. Суміш нагрівали при температурі кипіння із зворотнім холодильником протягом 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Амінофазно-силікагелева хроматографія забезпечила тверду речовину, яку

20 розтирали в порошок із ефіром з одержанням 650 мг цільової сполуки.  
 Приклад проміжної сполуки Int08.091

4-{[6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-3-метокси-N,N-диметилбензамід

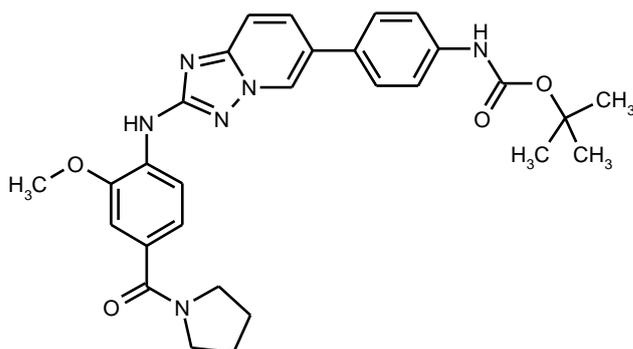
N-



25 Виходячи із Int08.090, Int08.091 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.071.

Приклад проміжної сполуки Int08.100

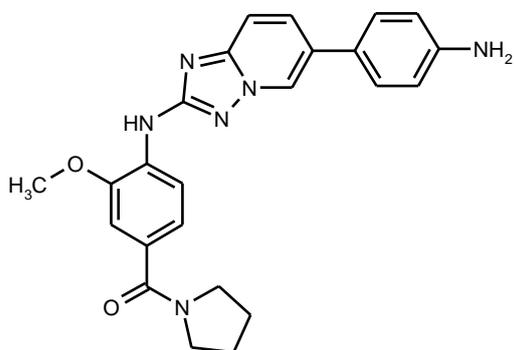
Трет-бутил [4-(2-{[2-метокси-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]карбамат



Виходячи із Int01.03 і Int02.07, Int08.100 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.090.

5 Приклад проміжної сполуки Int08.101

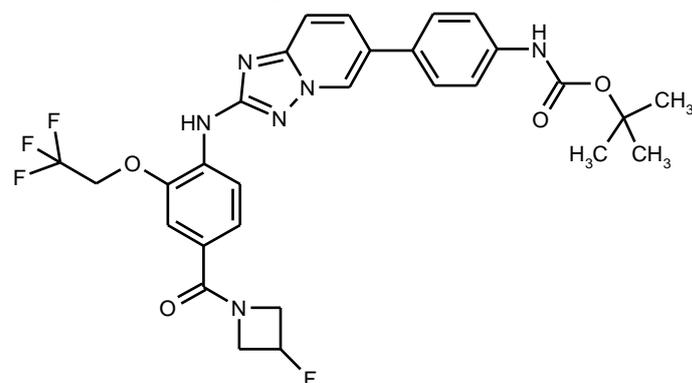
(4-{{[6-(4-амінофеніл)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-3-метоксифеніл)(піролідин-1-іл)метанон



Виходячи із Int08.100, Int08.101 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.071.

10 Приклад проміжної сполуки Int08.110

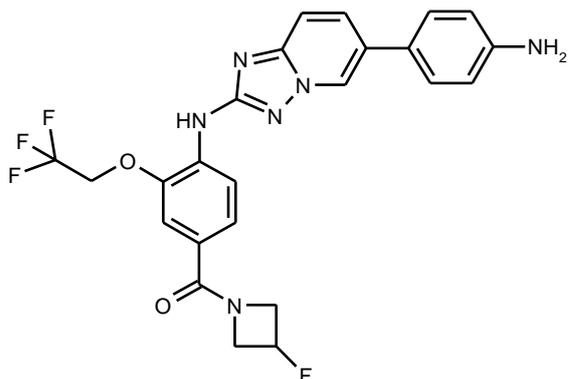
Трет-бутил {4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл}карбамат



15 Виходячи із Int01.03 і Int06.04, Int08.110 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.090.

Приклад проміжної сполуки Int08.111

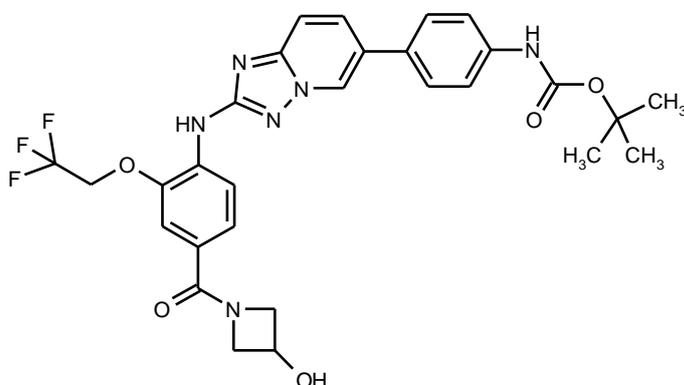
[4-{{[6-(4-амінофеніл)][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл](3-фторазетидин-1-іл)метанон



Виходячи із Int08.110, Int08.111 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.071.

Приклад проміжної сполуки Int08.120

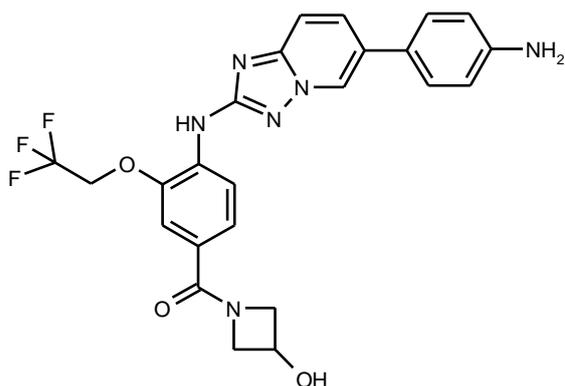
5 Трет-бутил {4-[2-({4-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл}карбамат



Виходячи із Int01.03 і Int06.05, Int08.120 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.090.

10 Приклад проміжної сполуки Int08.121

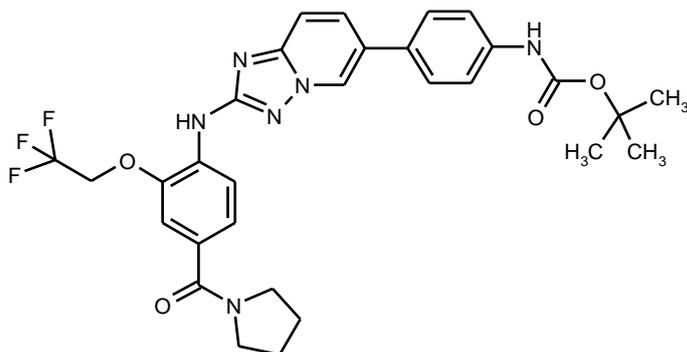
[4-{{6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно}-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл}(3-гідроксіазетидин-1-іл)метанон



15 Виходячи із Int08.120, Int08.121 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.071.

Приклад проміжної сполуки Int08.130

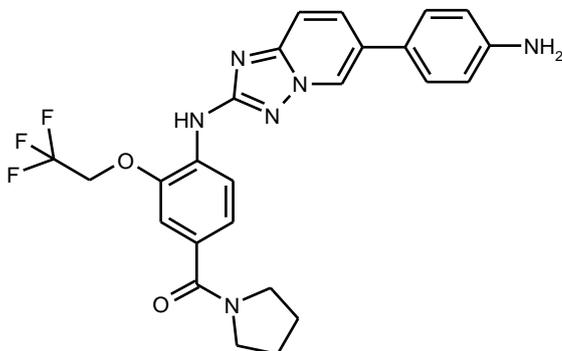
Трет-бутил {4-(2-{{4-(піролідин-1-іл)карбоніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл}карбамат



Виходячи із Int01.03 і Int06.06, Int08.130 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.090.

5 Приклад проміжної сполуки Int08.131

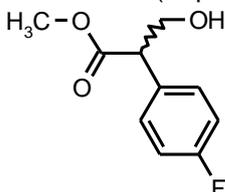
[4-{{6-(4-амінофеніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-(2,2,2-трифторетокси)феніл}(піролідин-1-іл)метанон



Виходячи із Int08.130, Int08.131 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.071.

10 Приклад проміжної сполуки Int08.140

метил 2-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропаноат

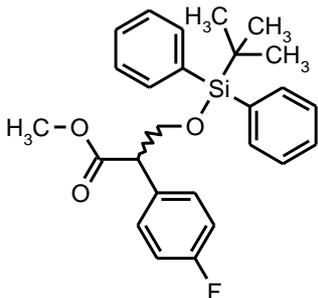


15 До перемішуваної суміші метил (4-фторфеніл)ацетату (5.5 г) в ДМСО (220 мл) додавали 1,3,5-триоксан (3.24 г) і метоксид натрію (88 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Воду додавали і реакційну суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 3.8 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.50-3.61 (m, 4H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 2H).

20 Приклад проміжної сполуки Int08.141

Метил 3-{{трет-бутил(дифеніл)силіл}окси}-2-(4-фторфеніл)пропаноат



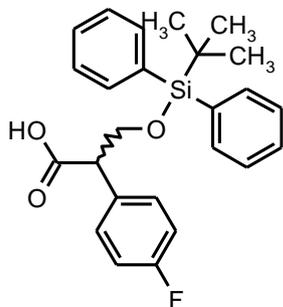
До перемішуваної суміші імідазолу (2.36 г) і трет-бутил(хлор)дифенілсілану (4.58 г) в ДМФА

(90 мл) додавали суміш Int08.140 (2.75 г), розчиняли в ДМФА (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Воду додавали і реакційну суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 5.3 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 0.90 (s, 9H), 3.60 (s, 3H), 3.77 (dd, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.33-7.46 (m, 6H), 7.46-7.57 (m, 4H).

Приклад проміжної сполуки Int08.142

3-{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}-2-(4-фторфеніл)пропанова кислота

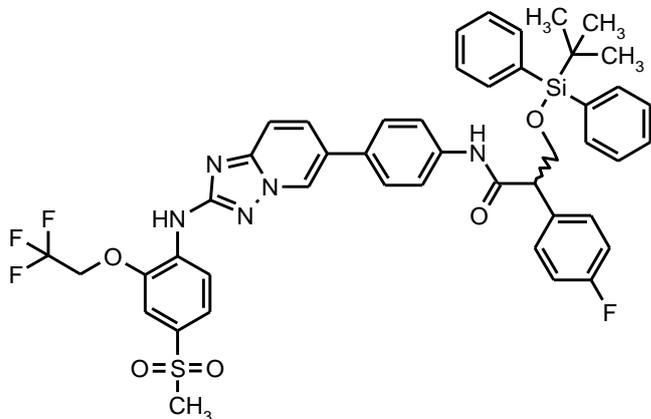


До перемішуваної суміші Int08.141 (5.3 г) в 2-пропанолі (55 мл) додавали суміш гідроксиду натрію (0.97 г), розчиняли у воді (18 мл). Суміш перемішували при 60 °С протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, насичену суміш хлориду амонію додавали і реакційну суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 5.3 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 0.90 (s, 9H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.32-7.46 (m, 6H), 7.46-7.59 (m, 4H), 12.64 (br. s., 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.143

3-{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{[4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанамід

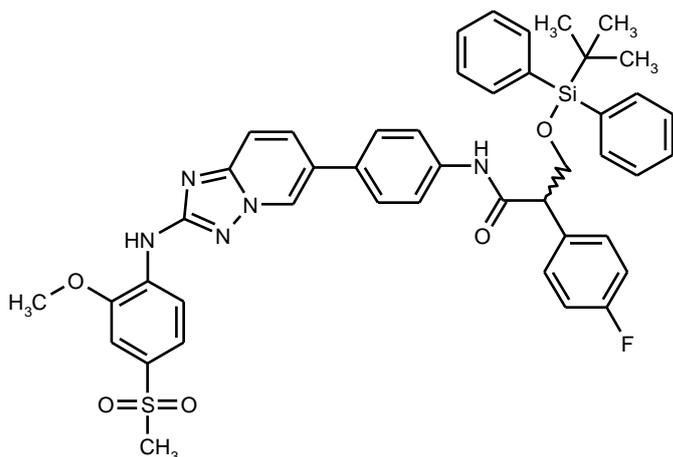


До перемішуваної суміші Int08.021 (400 мг) в ДМФА (10 мл) додавали карбонат калію (347 мг), Int08.142 (425 мг) і НАТУ (478 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Воду додавали, суміш перемішували протягом 15 хвилин і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофазно-силікагелева хроматографія забезпечила 346 мг цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 0.91 (s, 9H), 3.17 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H), 4.07 (dd, 1H), 4.21-4.32 (m, 1H), 5.00 (q, 2H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.32-7.47 (m, 8H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 4H), 7.66-7.78 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.38 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int08.144

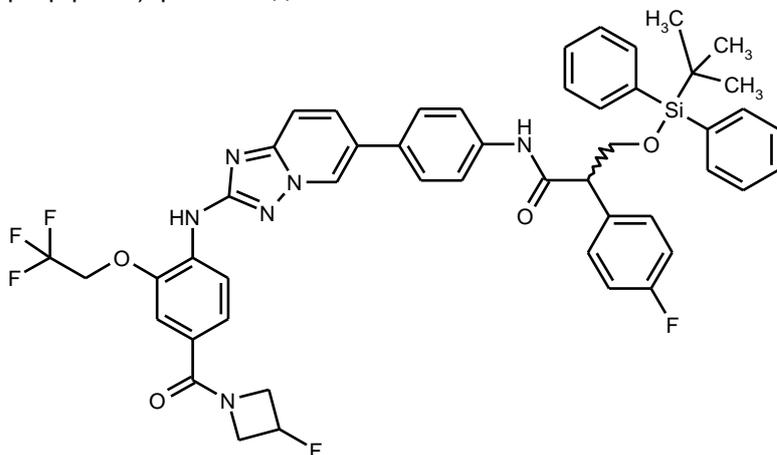
3-{[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси}-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанамід



Виходячи із Int08.011 і Int08.142, Int08.144 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.143.

Приклад проміжної сполуки Int08.145

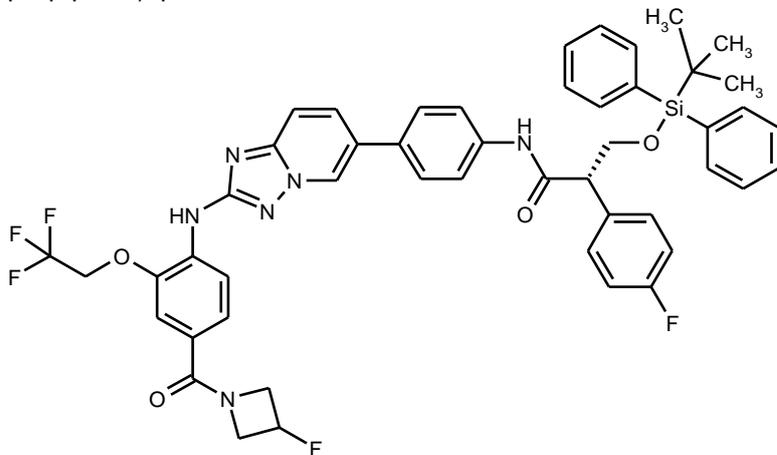
- 5 3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-N-{4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл}-2-(4-фторфеніл)пропанамід



- 10 Виходячи із Int08.111 і Int08.142, Int08.145 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.143.

Приклад проміжної сполуки Int08.146

- (2S)-3-[[трет-бутил(дифеніл)силіл]окси]-N-{4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл}-2-(4-фторфеніл)пропанамід



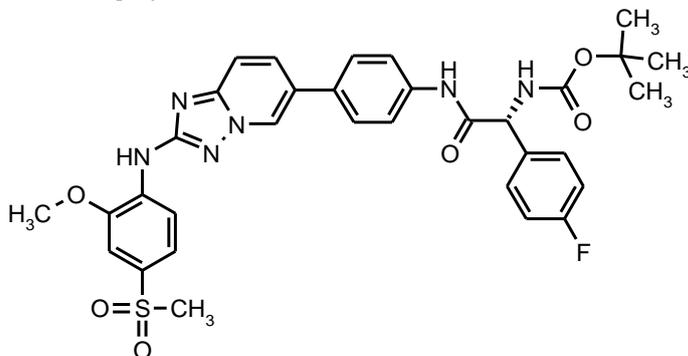
- 15 730 мг енантіомерів Int08.145 розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ. Колонка: Chiralpak IA 5мк 250 × 30 мм; Потік: 50,0 мл/хв; Розчинник: А: Гексан, В: Етанол; С: Мурашина кислота;

Суміш розчинника: А: В: С=70: 30: 0.1. Час утримання цільової сполуки: 20.4 – 25.2 хв (пік 2).  
Вихід: 295 мг.

Колонка: Chiralpak IA 5мк 150 × 4.6; Потік: 1,00 мл/хв; Розчинник: А: Гексан, В: Етанол; С: Мурашина кислота; Суміш розчинника: А: В: С=70: 30: 0.1. Час реакції: 40 хв. Час утримання:  
5 32.59 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: 2.1 %: 97.9 %.

Приклад проміжної сполуки Int08.150

Трет-бутил [(1R)-1-(4-фторфеніл)-2-[[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]аміно]-2-оксоетил]карбамат



10

До перемішуваної суспензії Int08.011 (200 мг) в ДМФА (1.6 мл) і дихлорметані (3.2 мл) додавали бікарбонат натрію (82 мг), (2R)-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно](4-фторфеніл)оцтову кислоту (166 мг) і НАТУ (279 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Воду додавали, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Напів-насичена суміш бікарбонату натрію додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофаза-силікагелева хроматографія забезпечила 300 мг цільової сполуки.

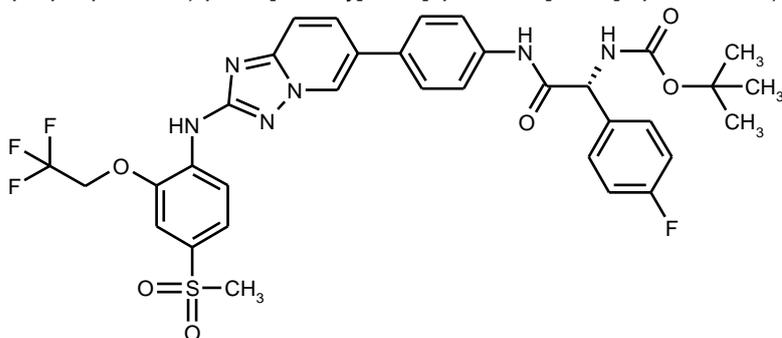
15

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.36 (s, 9H), 3.16 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.34 (d, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.58-7.78 (m, 6H), 7.92 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.38 (s, 1H).

20

Приклад проміжної сполуки Int08.151

Трет-бутил [(1R)-1-(4-фторфеніл)-2-[[4-(2-[[4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]аміно]-2-оксоетил]карбамат



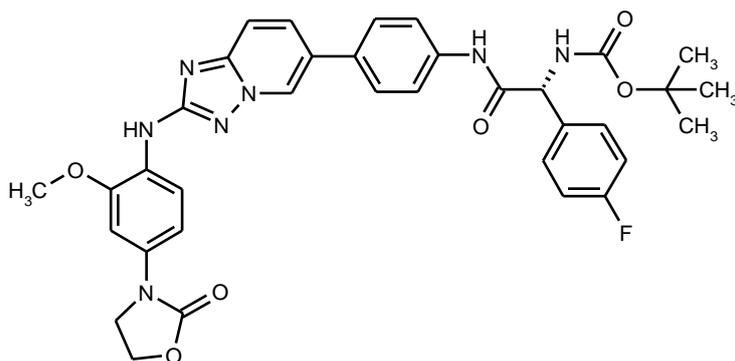
25

Виходячи із Int08.021, Int08.151 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.150.

Приклад проміжної сполуки Int08.152

Трет-бутил [(1R)-1-(4-фторфеніл)-2-[[4-(2-[[2-метокси-4-(2-оксо-1,3-оксалідин-3-іл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]аміно]-2-оксоетил]карбамат

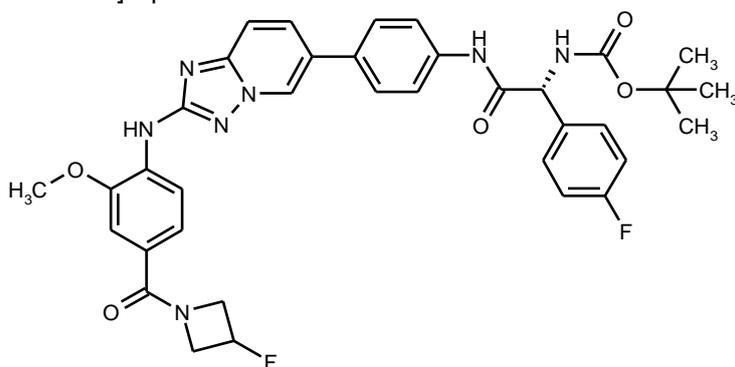
30



Виходячи із Int08.081, Int08.152 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.150.

Приклад проміжної сполуки Int08.153

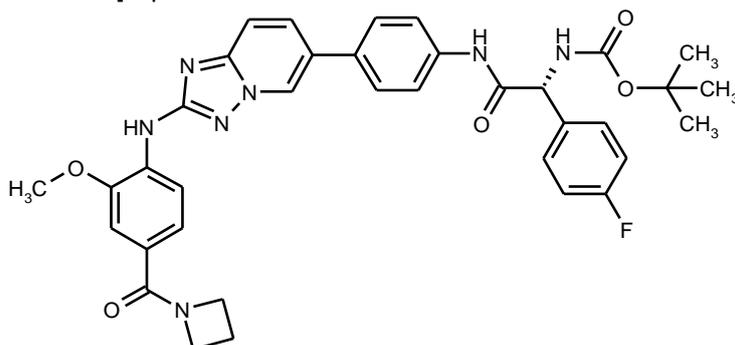
- 5 Трет-бутил [(1R)-2-({4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл)аміно}-1-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]карбамат



10 Виходячи із Int08.061, Int08.153 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.150.

Приклад проміжної сполуки Int08.154

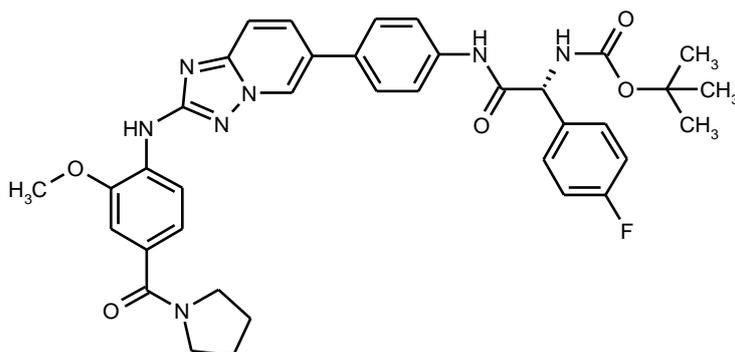
- 10 Трет-бутил [(1R)-2-{{4-[2-{{4-(азетидин-1-іл)карбоніл]-2-метоксифеніл)аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл)аміно}-1-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]карбамат



15 Виходячи із Int08.071, Int08.154 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.150.

Приклад проміжної сполуки Int08.155

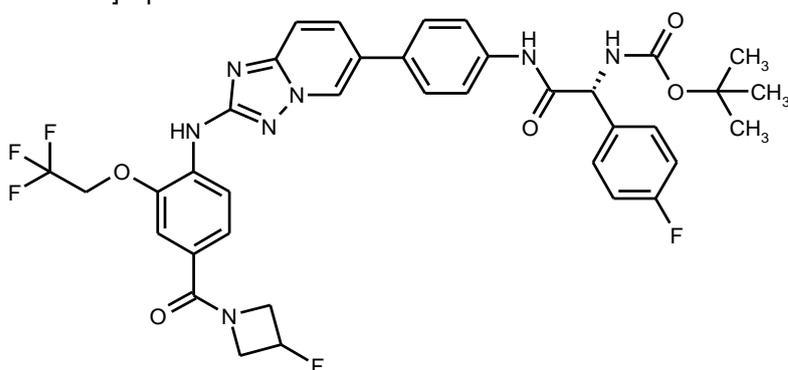
- 20 Трет-бутил [(1R)-1-(4-фторфеніл)-2-{{4-[2-{{2-метокси-4-(піролідин-1-іл)карбоніл)феніл)аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл)аміно}-2-оксоетил]карбамат



Виходячи із Int08.101, Int08.155 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.150.

5 Приклад проміжної сполуки Int08.156

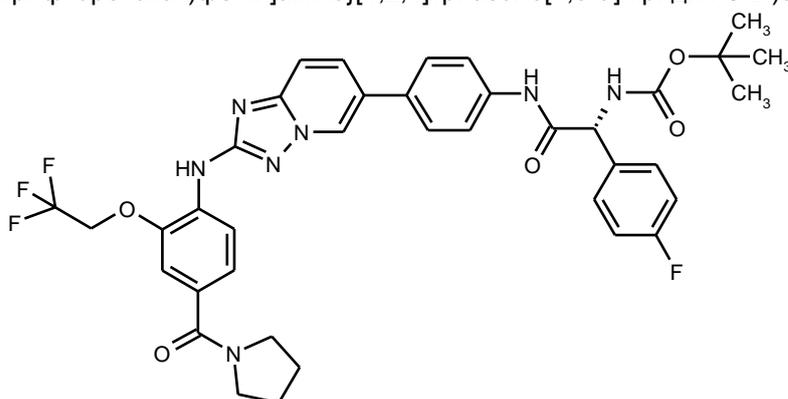
Трет-бутил [(1R)-2-({4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл]аміно)-1-(4-фторфеніл)-2-оксоетил]карбамат



10 Виходячи із Int08.111, Int08.156 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.150.

Приклад проміжної сполуки Int08.157

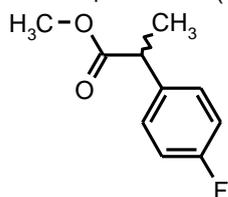
Трет-бутил [(1R)-1-(4-фторфеніл)-2-оксо-2-[[4-(2-{{4-(піролідин-1-іл)карбоніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл]аміно]етил]карбамат



15 Виходячи із Int08.131, Int08.157 одержували за аналогією до методики для одержання Int08.150.

Приклад проміжної сполуки Int09.01

Рац-метил 2-(4-фторфеніл)пропаноат



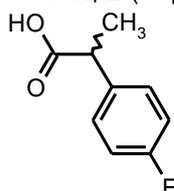
20 До перемішаної суміші діізопропіламіну (13.0 г) в тетрагідрофурані (160 мл) додавали

суміш н-бутиллітію в гексані (51.4 мл; с=2.5 М) при -78 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хвилин. Суміш охолоджували до -78 °С і суміш метил (4-фторфеніл)ацетату (18.0 г), розчинену в тетрагідрофурані (40 мл) додавали. Суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хвилин. Метил йодид (10.0 мл) додавали при -78 °С, і суміші дозволяли нагрітися аж до 0 °С протягом 1 год. Воду додавали і реакційну суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 18.9 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.34 (d, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.79 (q, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H).

Приклад проміжної сполуки Int09.02

Рац-2-(4-фторфеніл)пропанова кислота

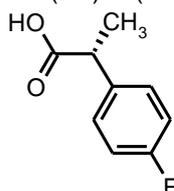


До перемішуваної суміші Int09.01 (18.9 г) в етанолі (200 мл) додавали суміш гідроксиду калію (35 г), розчиняли у воді (200 мл). Суміш перемішували при 0 °С протягом 4 год. Соляну кислоту (с=4.0 М) додавали до доведення значення рН 5 і реакційну суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу розділяли і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 15.64 г цільової речовини. Сиру речовину використовували без додаткового очищення.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.31 (d, 3H), 3.66 (q, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 12.30 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int09.03

(2R)-2-(4-фторфеніл)пропанова кислота



До перемішуваної суміші Int09.02 (23.6 г) в етил ацетаті із зворотнім холодильником (250 мл) додавали суміш (1S)-1-фенілетанаміну (17.35 г) в етил ацетаті. Суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури за 1 год. Білу тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали за допомогою етил ацетату і сушили у вакуумі з одержанням 27.5 г твердої речовини. Тверду речовину перекристалізували із 400 мл етил ацетату із зворотнім холодильником. Суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури. Білу тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали за допомогою етил ацетату і сушили у вакуумі з одержанням 18.3 г твердої речовини. Тверду речовину двічі перекристалізували із етил ацетату із зворотнім холодильником (350 мл; 300 мл). Білу тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали за допомогою етил ацетату і сушили у вакуумі з одержанням 10.51 г твердої речовини. Тверду речовину розчиняли у воді, соляну кислоту (с=2.0 М) додавали до доведення значення 5 і реакційну суміш виділяли за допомогою дихлорметану. Органічну фазу сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 5.6 г цільової речовини. Сиру речовину використовували без додаткового очищення.

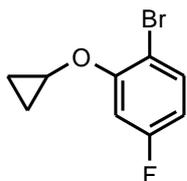
<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.31 (d, 3H), 3.66 (q, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.24-7.33 (m, 2H), 12.28 (br. s., 1H).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -79.3° (в ДМСО)

Колонка: Chiralcel OJ-H 150 × 4.6; Потік: 1.00 мл/хв; Розчинник: А: Гексан, В: 2-пропанол із 0.1 % мурашиної кислоти; Суміш розчинника: 80 % А+20 % В. Час реакції: 30 хв. Час утримання: 3.41 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: 99.8 %: 0.2 %.

Приклад проміжної сполуки Int10.01

1-бром-2-(циклопропілокси)-4-фторбензол

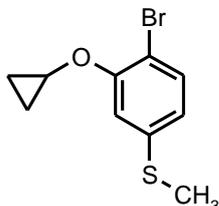


До перемішуваної суміші 2-бром-5-фторфенолу (1.0 г) в ДМФА (15 мл) в мікрохвильовій трубці додавали цезій карбонат (5.0 г), йодид калію (130 мг) і бромциклопропан (1.82 г). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі до 180° С протягом 1 год., до 200° С протягом 1 год. і до 220° С протягом 1 год. Етил ацетат додавали і суміш промивали водою. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 1.14 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 0.62-0.88 (m, 4H), 3.90-4.00 (m, 1H), 6.77 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.48-7.63 (m, 1H).

10 Приклад проміжної сполуки Int10.02

1-бром-2-(циклопропілокси)-4-(метилсульфаніл)бензол

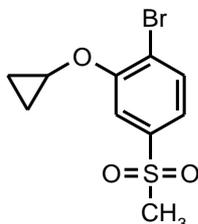


До перемішуваної суміші Int10.01 (1.4 г) в ДМФА (12 мл) додавали метантіолат натрію (546 мг). Суміш протягом 2 год. при 90° С. Суміш охолоджували до кімнатної температури, воду додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 1.17 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 0.59-0.85 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.95 (tt, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

20 Приклад проміжної сполуки Int10.03

1-бром-2-(циклопропілокси)-4-(метилсульфоніл)бензол



До перемішуваної суміші Int10.02 (1.15 г) в хлороформі (45 мл) додавали 3-хлорбензолкарбопероксйну кислоту(мСРВА) (2.98 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Із охолодженням за допомогою вани із льодом, напів-насичена суміш бікарбонату натрію і 0.2 М суміші тіосульфату натрію додавали, суміш перемішували протягом 30 хвилин і суміш виділяли за допомогою дихлорметану. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила 0.91 г цільової сполуки.

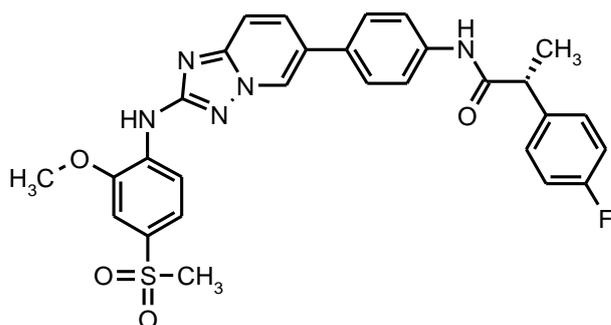
<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 0.66-0.93 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 4.09 (tt, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

Синтез прикладів

Сполуки відповідно до даного винаходу

Приклад01.01

35 (2R)-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)феніл]пропанамід



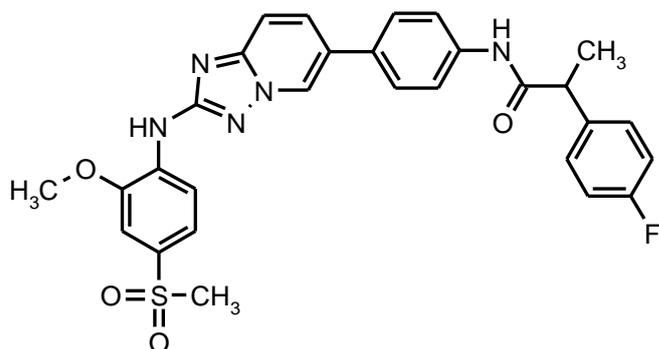
До перемішуваної суспензії Int08.011 (6.0 г) в ДМФА (48 мл) і дихлорметані (96 мл) додавали бікарбонат натрію (3.69 г), (2R)-2-(4-фторфеніл)пропанову кислоту (2.71 г) і НАТУ (8.36 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Воду додавали, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Напів-насичену суміш бікарбонату натрію додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі забезпечила тверду речовину, яку розтирали в порошок із етил ацетатом з одержанням 7,44 г цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.40 (d, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.84 (q, 1H), 3.96 (s, 3H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.63-7.76 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.16 (s, 1H).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -77.0° (в ДМСО).

Колонка: Chiralcel OD-RH 150 × 4.6; Потік: 1.00 мл/хв; Розчинник: А: Вода із 0.1 % мурашиної кислоти, В: ацетонітрил; Суміш розчинника: 40 % А+60 % В. Час реакції: 30 хв. Час утримання: 12.83 хв; Уф 254 нм; Співвідношення енантіомерів: <1 %: > 99 %.

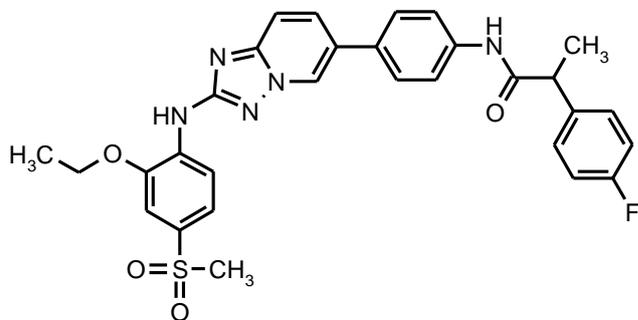
Рацемат01.01.г



Виходячи із Int01.05 і Int03.02, Рацемат 01.01.г одержували за аналогією до методики для одержання Int08.020.

Рацемат 01.02.г

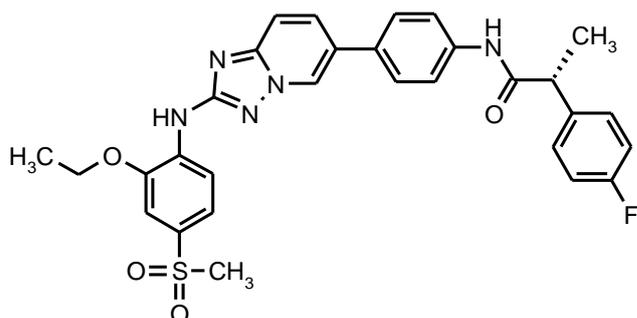
N-[4-(2-([2-етокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)пропанамід



Виходячи із Int01.05 і Int04.03, Рацемат 01.02.г одержували за аналогією до методики для одержання Int08.020.

Приклад 01.02

(2R)-N-[4-(2-([2-етокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)пропанамід



180 мг енантіомерів Рацемату 01.02.г розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ. Колонка: Chiralpak IA 5мк 250 × 30; Потік: 20,0 мл/хв; Розчинник: А: Етанол із 0.1 % мурашиної кислоти; Розчинник: 100 % А. Час утримання цільової сполуки: 37.2-49.1 хв (Пік 2). Вихід: 74 мг.

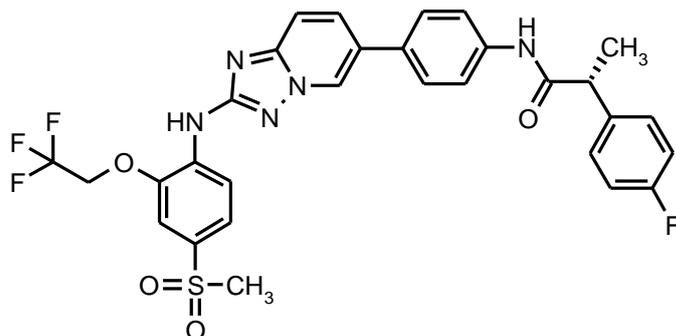
5  $^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.35-1.49 (m, 6H), 3.15 (s, 3H), 3.84 (q, 1H), 4.22 (q, 2H), 7.07-7.19 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.50 (dd, 1H), 7.61-7.78 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.44-8.54 (m, 2H), 9.10 (d, 1H), 10.19 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ : -72.7° (в ДМСО).

10 Колонка: Chiralpak IA 5мк 150 × 4.6; Потік: 1,00 мл/хв; Розчинник: А: Етанол із 0.1 % мурашиної кислоти; Розчинник: 100 % А. Час реакції: 30 хв. Час утримання: 14.3 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: < 1 %: > 99 %.

Приклад 01.03

(2R)-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-([4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанамід



15 До перемішуваної суспензії Int08.021 (5.6 г) в ДМФА (45 мл) і дихлорметані (90 мл) додавали бікарбонат натрію (1.97 г), (2R)-2-(4-фторфеніл)пропанову кислоту (2.17 г) і НАТУ (6.69 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Воду додавали, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Напів-насичену суміш бікарбонату натрію додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофазно-силікагелева хроматографія забезпечила тверду речовину, яку розтирали в порошок із а сумішшю етил ацетату і циклогексану з одержанням 6.60 г цільової сполуки.

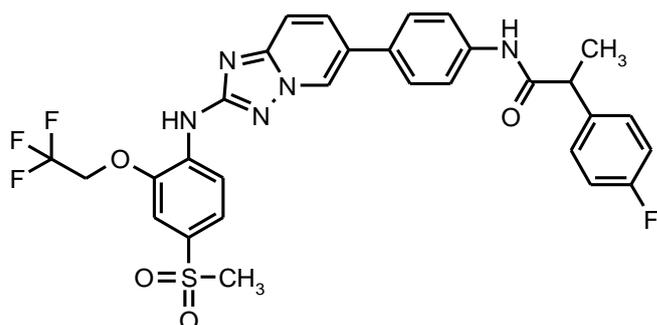
25  $^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.39 (d, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.83 (q, 1H), 5.00 (q, 2H), 7.08-7.19 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.58-7.76 (m, 7H), 7.93 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.19 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ : -69.3° (в ДМСО).

30 Колонка: Chiralcel OD-RH 150 × 4.6; Потік: 1.00 мл/хв; Розчинник: А: Воді із 0.1 % мурашиної кислоти, В: ацетонітрил; Суміш розчинника: 40 % А+60 % В. Час реакції: 20 хв. Час утримання: 12.28 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: <1 %: > 99 %.

Рацемат 01.03.г

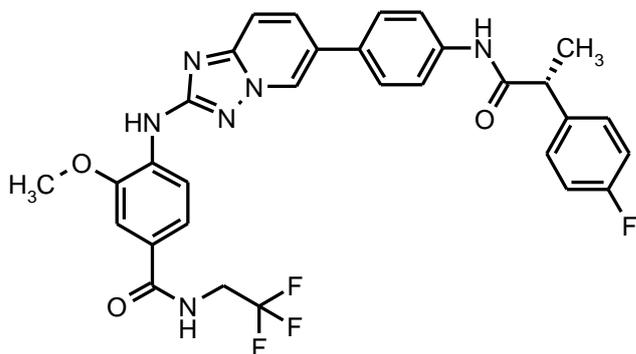
2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-([4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанамід



Виходячи із Int01.05 і Int05.03, Рацемат01.03.г одержували за аналогією до методики для одержання Int08.020.

Приклад 01.04

5 4-[[6-(4-((2R)-2-(4-фторфеніл)пропаноїл)аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід



10 До перемішуваної суспензії Int08.031 (500 мг) в ДМФА (4.3 мл) і дихлорметані (8.6 мл) додавали бікарбонат натрію (184 мг), (2R)-2-(4-фторфеніл)пропанову кислоту (203 мг) і НАТУ (625 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Воду додавали, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Напів-насичену суміш бікарбонату натрію додавали і суміш виділяли за допомогою суміші дихлорметану і метанолу (100:1). Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофазно-силікагелева хроматографія забезпечила тверду речовину, яку розтирали в порошок із теплим етанолом з одержанням 300 мг цільової сполуки.

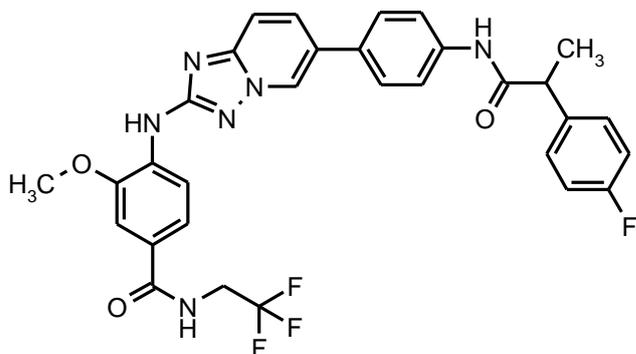
15 <sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.39 (d, 3H), 3.83 (q, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.99-4.16 (m, 2H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.62-7.76 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.30-8.40 (m, 2H), 8.90 (t, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.18 (s, 1H).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -70.5° (в ДМСО).

20 Колонка: Chiralpak IA 5мк 150 × 4.6; Потік: 1,00 мл/хв; Розчинник: А: Етанол, В: Метанол; Суміш розчинника: 50 % А+50 % В. Час реакції: 20 хв. Час утримання: 6.67 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: < 2 %: > 98 %.

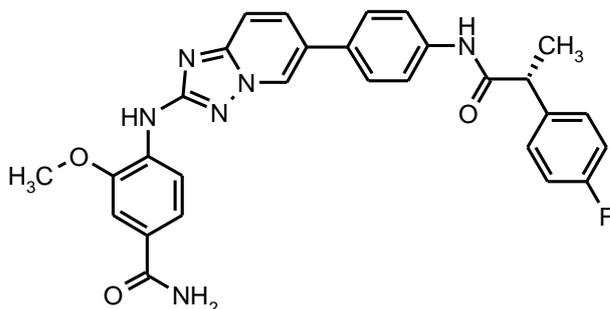
Рацемат 01.04.г

25 4-[[6-(4-[[2-(4-фторфеніл)пропаноїл]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід



Виходячи із Int01.05 і Int02.03, Рацемат 01.04.г одержували за аналогією до методики для одержання Int08.020.

Приклад 01.05  
4-[[6-(4-[(2R)-2-(4-фторфеніл)пропаноіл]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензамід



5 До перемішуваної суспензії Int08.041 (65 мг) в ДМФА (0.5 мл) і дихлорметані (1.0 мл) додавали бікарбонат натрію (44 мг), (2R)-2-(4-фторфеніл)пропанову кислоту (32 мг) і HATU (99 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Воду додавали, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Напів-насичену суміш бікарбонату натрію додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші

10 хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофазно-силікагелева хроматографія забезпечила тверду речовину, яку розтирали в порошок із дихлорметаном з одержанням 78 мг цільової сполуки.

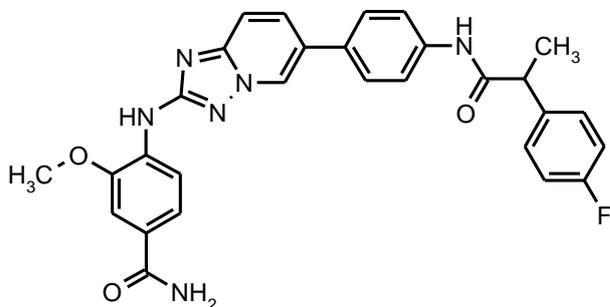
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.42 (d, 3H), 3.86 (q, 1H), 3.93 (s, 3H), 7.12-7.22 (m, 3H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 4H), 7.85 (br. s., 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.19 (s, 1H).

Колонка: Chiralcel OD-RH 150 × 4.6; Потік: 1.00 мл/хв; Розчинник: А: Вода із 0.1 % мурашиної

кислоти, В: Ацетонітрил; Суміш розчинника: 50 % А+50 % В. Час реакції: 30 хв. Час утримання: 14.34 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: <1 %: >99 %.

Рацемат 01.05.г

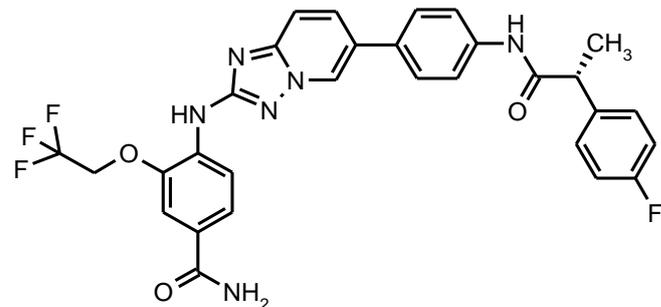
20 4-[[6-(4-[[2-(4-фторфеніл)пропаноіл]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензамід



Виходячи із Int01.05 і 4-бром-3-метоксибензаміду, Рацемат 01.05.г одержували за аналогією до методики для одержання Int08.020.

25 Приклад 01.06

4-[[6-(4-[[2-(4-фторфеніл)пропаноіл]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід



30 До перемішуваної суспензії Int08.051 (70 мг) в ДМФА (0.5 мл) і дихлорметані (1.0 мл) додавали бікарбонат натрію (27 мг), (2R)-2-(4-фторфеніл)пропанову кислоту (32 мг) і HATU (90 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Воду додавали, і суміш

перемішували протягом 30 хвилин. Напів-насичену суміш бікарбонату натрію додавали і суміш виділяли за допомогою суміші дихлорметану і метанолу (100:1). Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофазно-силікагелева хроматографія забезпечила тверду речовину, яку

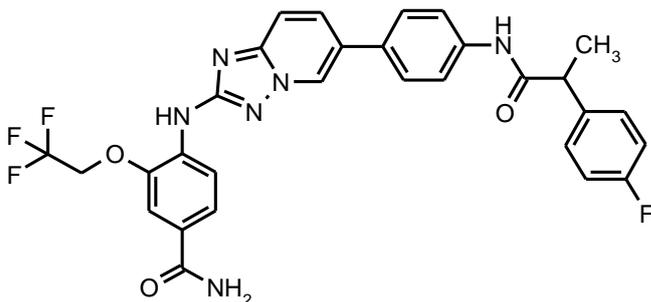
5 перекристалізували із етил ацетату з одержанням 80 мг цільової сполуки.  
<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.40 (d, 3H), 3.84 (q, 1H), 4.88 (q, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.23 (br. s., 1H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.59-7.74 (m, 7H), 7.81 (br. s., 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.16 (s, 1H).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -56.4° (в ДМСО).

10 Колонка: Chiralpak IA 5мк 150 × 4.6; Потік: 1,00 мл/хв; Розчинник: А: Етанол, В: Метанол; Суміш розчинника: 50 % А+50 % В. Час реакції: 20 хв. Час утримання: 5.98 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: < 1 %: > 99 %.

Рацемат 01.06.г

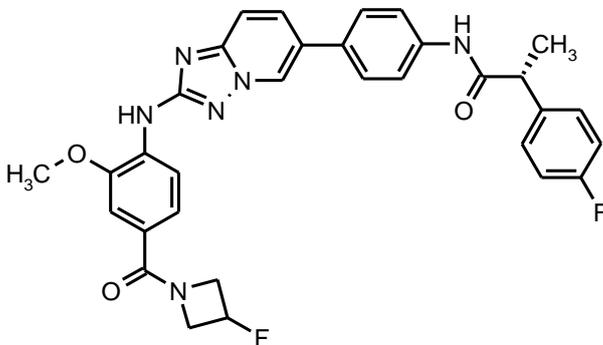
15 4-[[6-(4-{2-(4-фторфеніл)пропанол}аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід



Виходячи із Int01.05 і Int06.03, Рацемат01.06.г одержували за аналогією до методики для одержання Int08.020.

Приклад 01.07

20 (2R)-N-{4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-метоксифеніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл}-2-(4-фторфеніл)пропанамід



До перемішуваної суспензії Int08.061 (1.10 г) в ДМФА (8.5 мл) і дихлорметані (17 мл) додавали бікарбонат натрію (427 мг), (2R)-2-(4-фторфеніл)пропанову кислоту (470 мг) і НАТУ (1.45 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Воду додавали, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Напів-насичену суміш бікарбонату натрію додавали і суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофазно-силікагелева хроматографія забезпечила 1.13 г цільової сполуки.

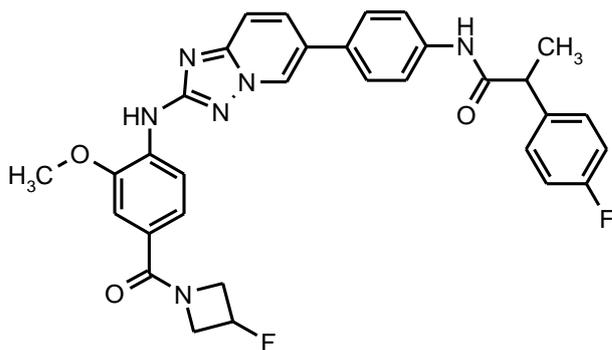
30 <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.42 (d, 3H), 3.86 (q, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.98-4.80 (m, 4H), 5.44 (m, 1H, J=57.5 Гц), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.63-7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.31-8.39 (m, 2H), 9.11 (d, 1H), 10.19 (s, 1H)...

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -70.0° (в ДМСО).

35 Колонка: Chiralcel OD-RH 150 × 4.6; Потік: 1.00 мл/хв; Розчинник: А: Вода із 0.1 % мурашиної кислоти, В: Ацетонітрил; Суміш розчинника: 40 % А+60 % В. Час реакції: 20 хв. Час утримання: 13.88 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: < 1 %: > 99 %.

Рацемат 01.07.г

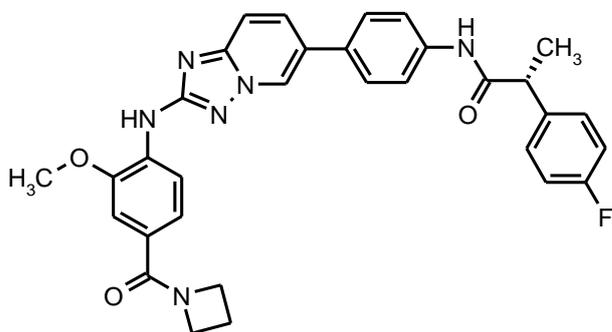
N-{4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-метоксифеніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл}-2-(4-фторфеніл)пропанамід



Виходячи із Int01.05 і Int02.05, Рацемату 01.07.r одержували за аналогією до методики для одержання Int08.020.

Приклад 01.08

5 (2R)-N-[4-(2-([4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-метоксифеніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)пропанамід



10 До перемішуваної суспензії Int08.071 (200 мг) в ДМФА (1.6 мл) і дихлорметані (3.2 мл) додавали бікарбонат натрію (122 мг), (2R)-2-(4-фторфеніл)пропанову кислоту (89 мг) і НАТУ (275 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Воду додавали, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Напів-насичену суміш бікарбонату натрію додавали і суміш виділяли за допомогою суміші дихлорметану і метанолу (100:1). Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофаза-силікагелева хроматографія із наступною хроматографією на силікагелі забезпечила тверду речовину розтирали в порошок за допомогою ефіру з одержанням 250 мг цільової сполуки.

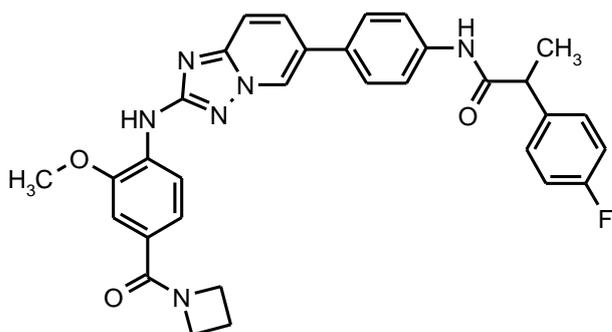
15 <sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.39 (d, 3H), 2.22 (quin, 2H), 3.78-3.92 (m, 4H), 4.00 (br. s., 2H), 4.32 (br. s, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.59-7.75 (m, 5H), 7.89 (dd, 1H), 8.24-8.36 (m, 2H), 9.08 (d, 1H), 10.18 (s, 1H).

20 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -63.5° (в ДМСО).

Колонка: Chiralcel OD-RH 150 × 4.6; Потік: 1.00 мл/хв; Розчинник: А: Вода із 0.1 % мурашиної кислоти, В: Ацетонітрил; Суміш розчинника: 40 % А+60 % В. Час реакції: 30 хв. Час утримання: 14.22 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: <2 %: > 98 %.

Рацемат 01.08.r

25 N-[4-(2-([4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-метоксифеніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)пропанамід

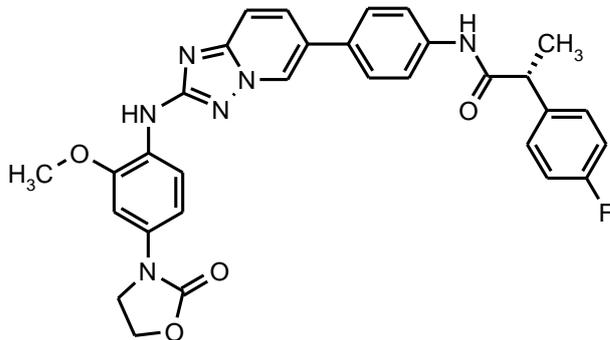


Виходячи із Int01.05 і Int02.04, Рацемату01.08.r одержували за аналогією до методики для

одержання Int08.020.

Приклад 01.09

(2R)-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{2-метокси-4-(2-оксо-1,3-оксалідин-3-іл)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанамід



5

До перемішуваної суспензії Int08.081 (100 мг) в ДМФА (0.8 мл) і дихлорметані (1.6 мл) додавали бікарбонат натрію (41 мг), (2R)-2-(4-фторфеніл)пропанову кислоту (44 мг) і НАТУ (137 мг). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Воду додавали, і суміш перемішували протягом 30 хвилин. Напів-насичена суміш бікарбонату натрію додавали і суміш виділяли за допомогою суміші дихлорметану і метанолу (100:1). Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофаза-силікагелева хроматографія забезпечила тверду речовину, яку розтирали в порошок за допомогою етил ацетату з одержанням 85 мг цільової сполуки.

10

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.39 (d, 3H), 3.77-3.89 (m, 4H), 4.04 (dd, 2H), 4.36-4.45 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.63-7.72 (m, 4H), 7.85 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.97-9.07 (m, 1H), 10.15 (s, 1H).

15

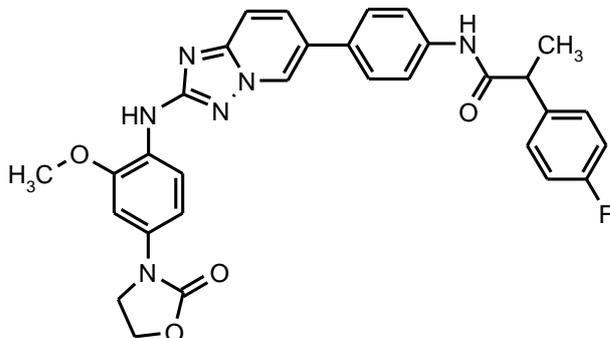
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -72.1° (в ДМСО).

Колонка: Chiralpak IB 5мк 150 × 4.6; Потік: 1,00 мл/хв; Розчинник: А: Етанол, В: Метанол; Суміш розчинника: 50 % А+50 % В. Час реакції: 20 хв. Час утримання: 5.74 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: < 1 %: > 99 %.

20

Рацемат 01.09.г

2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{2-метокси-4-(2-оксо-1,3-оксалідин-3-іл)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанамід

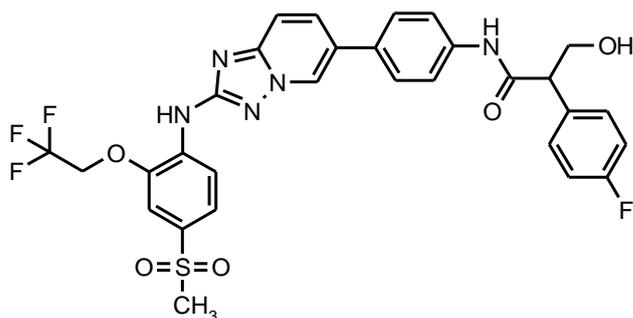


25

Виходячи із Int01.05 і Int07.01, Рацемату01.09.г одержували за аналогією до методики для одержання Int08.020.

Рацемат 01.10.г

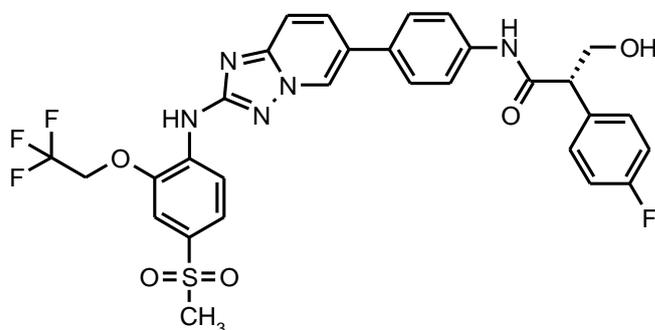
2-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-N-[4-(2-{{4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанамід



До перемішаної суміші Int08.143 (340 мг) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали суміш ТВАФ в ТГФ (0.77 мл;  $c=1.0$  M). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Воду додавали і реакційну суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофаза-силікагелева хроматографія забезпечила 193 мг цільової сполуки.

Приклад 01.10

(-)-2-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-N-[4-(2-{[4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанамід



10

176 мг енантіомерів Рацемату 01.10.г розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ. Колонка: Chiralpak IB 5мк 250 × 20мм; Потік: 20,0 мл/хв; Розчинник: А: Гексан, В: Етанол; Суміш розчинника: 50 % А+50 % В. Час утримання цільової сполуки: 9.7 – 11.1 хв (Пік 1). Вихід: 75 мг.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 3.18 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 4.92-5.08 (m, 3H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.59-7.77 (m, 7H), 7.95 (dd, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).

15

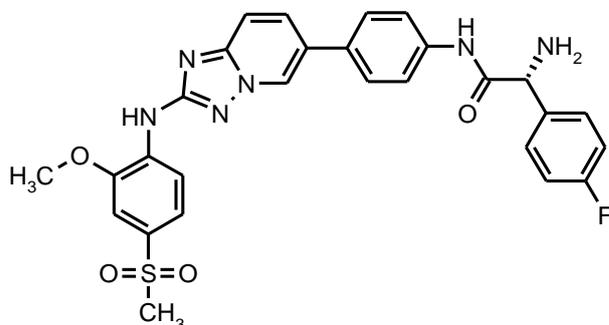
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -72.9° (в ДМСО).

Колонка: Chiralpak IB 5мк 150 × 4.6; Потік: 1,00 мл/хв; Розчинник: А: Гексан, В: Етанол; Суміш розчинника: 50 % А+50 % В. Час реакції: 30 хв. Час утримання: 6.80 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: > 99 %: < 1 %.

20

Приклад 01.11

(2R)-2-аміно-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]етанамід



25

До перемішаної суміші Int08.150 (260 мг) в дихлорметані (16 мл) додавали ТФО (0.76 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Додатково ТФО додавали (1 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 год. Напів-насичену суміш карбонату калію додавали поки не встановлювалося значення рН 9. Суміш виділяли за допомогою дихлорметану і метанолу (10:1 суміш). Суміш фільтрували через амінофаза-силікагелеву колонку. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням твердої речовини, що

30

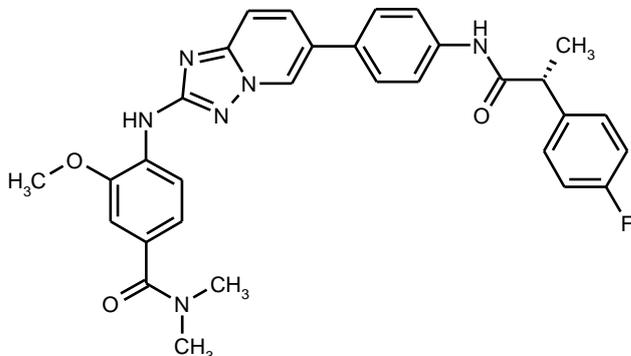
перекристалізують із етанолу з одержанням 210 мг цільової сполуки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, визначені сигнали): δ [м.д.] = 3.16 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.53 (s, 1H), 7.08-7.19 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (br. s, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.17 (br. s, 1H).

5 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -43.1° (в ДМСО).

Приклад 01.12

4-{[6-(4-{{(2R)-2-(4-фторфеніл)пропаноіл}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-3-метокси-N, N-диметилбензамід

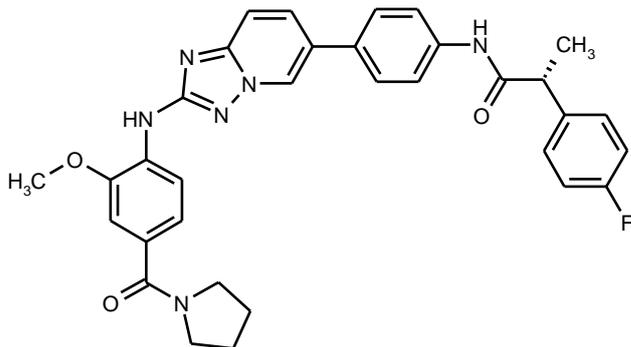


10 Виходячи із Int08.091, Приклада 01.12 одержували за аналогією до методики для одержання Приклада 01.04.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.40 (d, 3H), 2.95 (s, 6H), 3.83 (q, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.99-7.06 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.65-7.74 (m, 4H), 7.89 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.03-9.10 (m, 1H), 10.16 (s, 1H).

15 Приклад 01.13

(2R)-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{[2-метокси-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)пропанамід



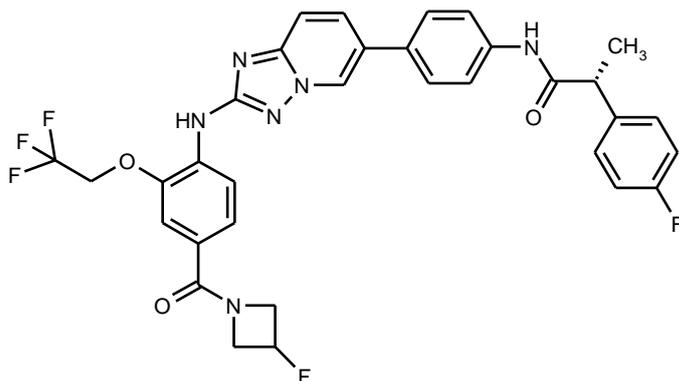
20 Виходячи із Int08.101, Приклада 01.13 одержували за аналогією до методики для одержання Приклада 01.08.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.39 (d, 3H), 1.80 (br. s., 4H), 3.45 (br. s., 4H), 3.79-3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.08-7.19 (m, 4H), 7.40 (dd, 2H), 7.58-7.75 (m, 5H), 7.89 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.17 (s, 1H).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -69.3° (в ДМСО).

25 Приклад 01.14

(2R)-N-{4-[2-{{[4-{{[3-фторазетидин-1-іл]карбоніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл]-2-(4-фторфеніл)пропанамід



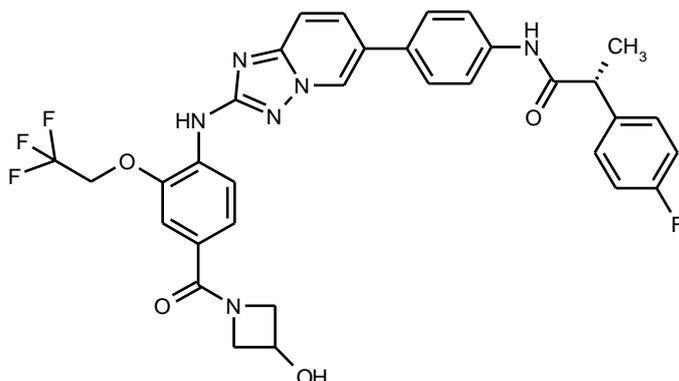
Виходячи із Int08.111, Приклада01.14 одержували за аналогією до методики для одержання Приклада01.04.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.39 (d, 3H), 3.83 (q, 1H), 3.91-4.73 (m, 4H), 4.92 (d, 2H), 5.25-5.58 (m, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.33-7.46 (m, 4H), 7.59-7.76 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.32-8.40 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.18 (s, 1H).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -47.2° (в ДМСО).

Приклад 01.15

(2R)-2-(4-фторфеніл)-N-{4-[2-({4-[(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл}пропанамід

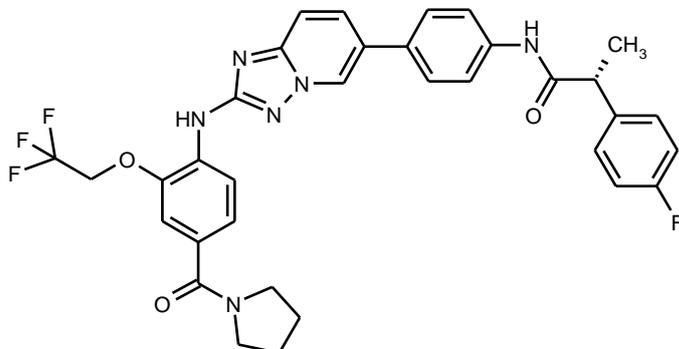


Виходячи із Int08.121, Приклада01.15 одержували за аналогією до методики для одержання Приклада 01.05.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.35-1.43 (m, 3H), 3.70-3.91 (m, 3H), 3.97-4.31 (m, 2H), 4.48 (br. s., 2H), 4.91 (q, 2H), 7.07-7.19 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 4H), 7.60-7.75 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.08 (d, 1H), 10.16 (s, 1H).

Приклад 01.16

(2R)-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{4-(піролідин-1-іл)карбоніл}-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл]пропанамід



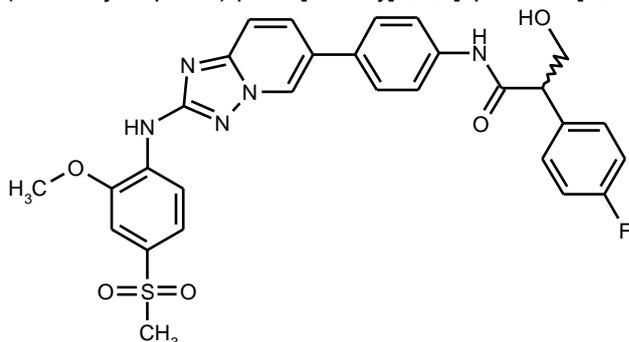
20

Виходячи із Int08.131, Приклад01.16 одержували за аналогією до методики для одержання Приклад 01.09.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.39 (d, 3H), 1.81 (br. s., 4H), 3.44 (d, 4H), 3.83 (q, 1H), 4.89 (q, 2H), 7.07-7.19 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.59-7.74 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.18 (s, 1H).

25

$[\alpha]_D^{20}$ : -69.6° (в ДМСО).  
 Рацемат 01.17.г  
 2-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-N-[4-(2-{[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанамід

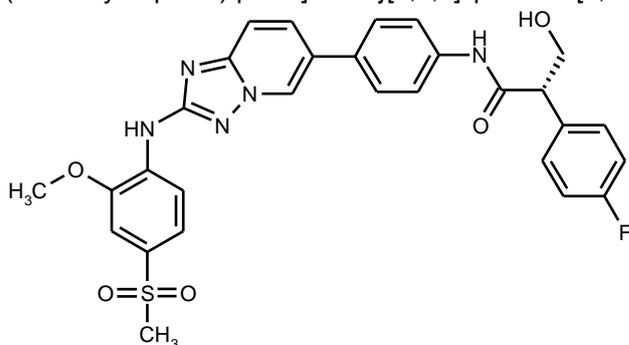


5

Виходячи із Int08.144, Рацемат01.17.г одержували за аналогією до методики для одержання Рацемат 01.10.г.

Приклад 01.17

10 (2S)-2-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-N-[4-(2-{[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанамід



15

175 мг енантіомерів Рацемата01.17.г розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ. Колонка: Chiralpak IB 5мк 250 × 20мм; Потік: 20,0 мл/хв; Розчинник: А: Гексан, В: Етанол; Суміш розчинника: 50 % А+50 % В. Час утримання цільової сполуки: 15.2 – 17.4 хв (Пік 1). Вихід: 71 мг.

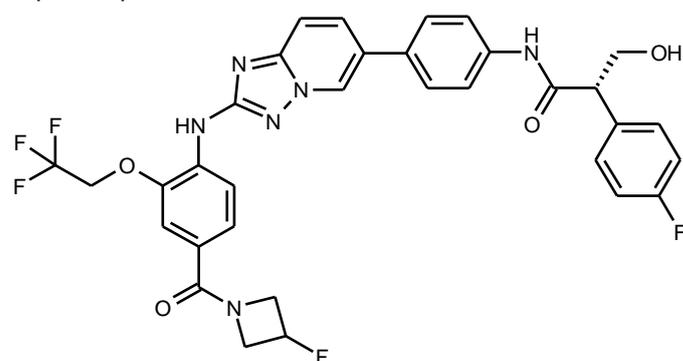
$^1\text{H-NMR}$  (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 3.16 (s, 3H), 3.54 (dt, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.92-4.09 (m, 4H), 4.96 (t, 1H), 7.08-7.19 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 7.63-7.77 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.23 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ : -59.6° (в ДМСО).

20 Колонка: Chiralpak IB 5мк 150 × 4.6; Потік: 1,00 мл/хв; Розчинник: А: Гексан, В: Етанол; Суміш розчинника: 50 % А+50 % В. Час реакції: 30 хв. Час утримання: 10.75 хв; УФ 254 нм; Співвідношення енантіомерів: 97.1 %: 2.9 %.

Приклад 01.18

25 (2S)-N-[4-[2-({[4-((3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропанамід



До перемішуваної суміші Int08.146 (290 мг) в тетрагідрофурани (18 мл) при 0 °С додавали суміш ТВАФ в ТГФ (0.64 мл; с=1.0 М). Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин.

Насичену суміш хлориду амонію додавали і реакційну суміш виділяли за допомогою етилацетату. Органічну фазу промивали за допомогою насиченої суміші хлориду натрію, сушили (сульфат натрію) і розчинник видаляли у вакуумі. Амінофаза-силікагелева хроматографія забезпечила тверду речовину, яку розтирали в порошок із сумішшю

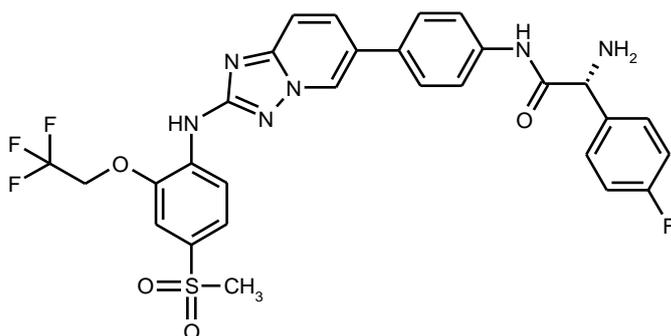
5 дихлорметану і гексану з одержанням 155 мг цільової сполуки.  
 $^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 3.53 (dt, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.93-4.73 (m, 5H), 4.84-5.03 (m, 3H), 5.26-5.57 (m, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.32-7.45 (m, 4H), 7.61-7.76 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.33-8.41 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.25 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ : -61.7° (в ДМСО).

10 Колонка: Chiralpak IC 3мкм 100 × 4.6; Потік: 1,00 мл/хв; Розчинник: А: Етанол; Суміш розчинника: 100 % А. Час реакції: 30 хв. Час утримання: 2.63 хв; УФ 280 нм; Співвідношення енантіомерів: 97.3 %: 2.7 %.

Приклад 01.19

15 (2R)-2-аміно-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]етанамід



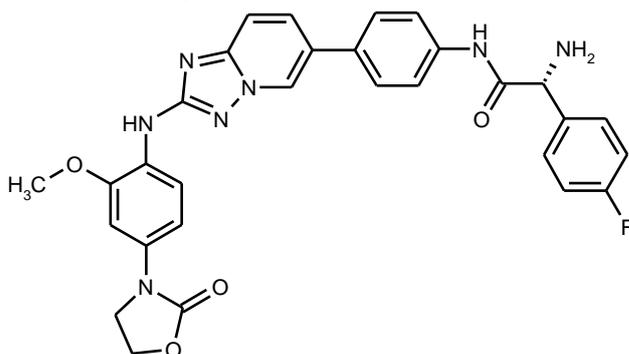
Виходячи із Int08.151, Приклада01.19 одержували за аналогією до методики для одержання Приклада01.11.

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$  визначені сигнали):  $\delta$  [м.д.] = 3.17 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 5.00 (q, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 9.67-10.60 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ : -36.3° (в ДМСО).

Приклад 01.20

25 (2R)-2-аміно-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{2-метокси-4-(2-оксо-1,3-оксалідин-3-іл)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]етанамід



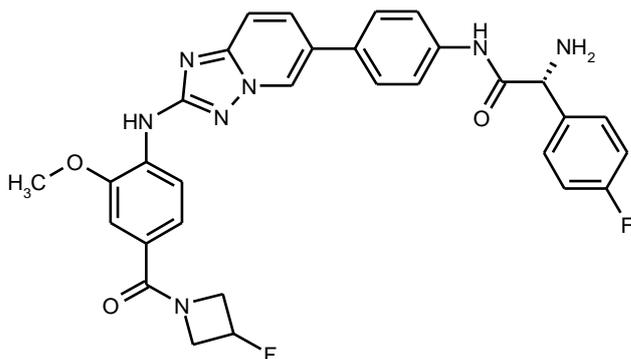
Виходячи із Int08.152, Приклада01.20 одержували за аналогією до методики для одержання Приклада 01.11.

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$  визначені сигнали):  $\delta$  [м.д.] = 3.84 (s, 3H), 4.04 (dd, 2H), 4.33-4.45 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.67-7.77 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.16 (br. s., 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ : -42.5° (в ДМСО).

Приклад 01.21

35 (2R)-2-аміно-N-{{4-[2-{{4-{{3-фторазетидин-1-іл}карбоніл]-2-метоксифеніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)етанамід



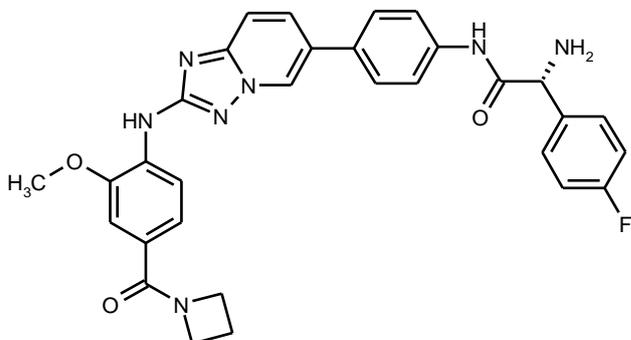
Виходячи із Int08.153, Приклада01.21 одержували за аналогією до методики для одержання Приклада01.11.

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$  визначені сигнали):  $\delta$  [м.д.] = 3.90 (s, 3H), 4.03-4.75 (m, 5H), 5.23-5.60 (m, 1H), 7.14 (t, 2H), 7.19-7.32 (m, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.72 (s, 4H), 7.91 (d, 1H), 8.25-8.42 (m, 2H), 9.09 (s, 1H), 9.69-10.77 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-38.2^\circ$  (в ДМСО).

Приклад 01.22

10 (2R)-2-аміно-N-[4-(2-[[4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-метоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)етанамід



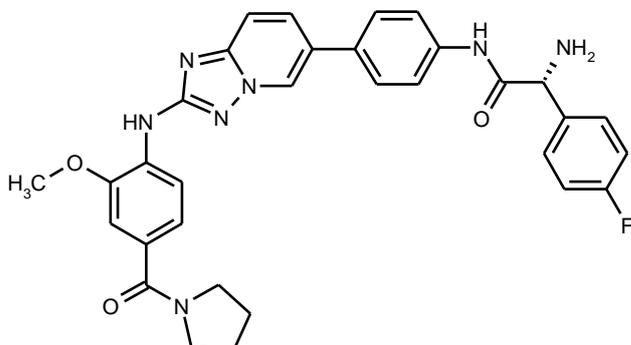
Виходячи із Int08.154, Приклад01.22 одержували за аналогією до методики для одержання Приклад 01.11.

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц, ДМСО- $d_6$  визначені сигнали):  $\delta$  [м.д.] = 2.23 (quin, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.00 (br. s., 2H), 4.25-4.42 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.72 (s, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.08 (d, 1H), 10.19 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-43.8^\circ$  (в ДМСО).

Приклад 01.23

20 (2R)-2-аміно-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[2-метокси-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]етанамід

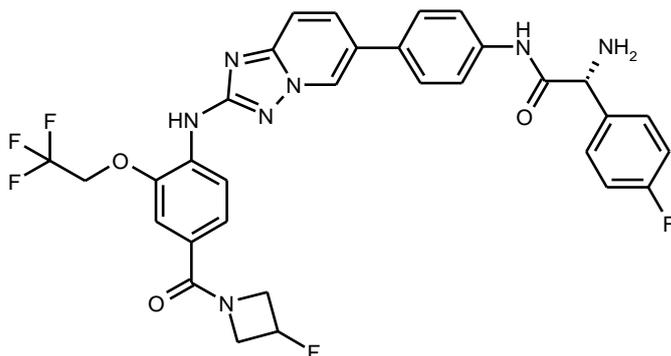


Виходячи із Int08.155, Приклада01.23 одержували за аналогією до методики для одержання Приклада 01.11.

25  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$  визначені сигнали):  $\delta$  [м.д.] = 1.80 (br. s., 4H), 3.45 (br. s., 4H), 3.88 (s, 3H), 4.53 (s, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.72 (s, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 9.65-10.60 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-40.5^\circ$  (в ДМСО).

Приклад 01.24  
 (2R)-2-аміно-N-{4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл}-2-(4-фторфеніл)етанамід



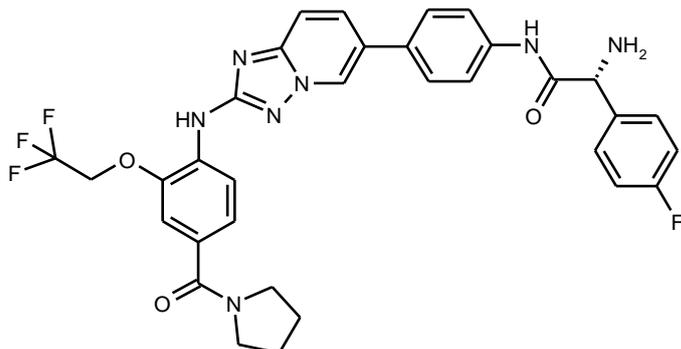
5 Виходячи із Int08.156, Приклада01.24 одержували за аналогією до методики для одержання Приклада 01.11.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> визначені сигнали): δ [м.д.] = 3.95-4.70 (m, 5H), 4.92 (q, 2H), 5.29-5.55 (m, 1H), 7.14 (t, 2H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.72 (s, 4H), 7.92 (dd, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.17 (br. s, 1H).

10 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -32.5° (в ДМСО).

Приклад 01.25

(2R)-2-аміно-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-({4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл]етанамід



15 Виходячи із Int08.157, Приклада01.25 одержували за аналогією до методики для одержання Приклада 01.11.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> визначені сигнали): δ [м.д.] = 1.81 (br. s., 4H), 3.44 (d, 4H), 4.53 (s, 1H), 4.89 (q, 2H), 7.14 (t, 2H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.72 (s, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.13 (br. s, 1H).

20 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -38.8° (в ДМСО).

Крім того, сполуки формули (I), відповідно до даного винаходу можуть бути перетворені в будь-яку сіль, як описано в даному документі, будь-яким способом, який відомий спеціалістам в даній області техніки. Крім того, будь-яка сіль сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу може бути перетворена у вільну сполуку, будь-яким способом, який відомий спеціалістам в даній області техніки.

Фармацевтичні композиції сполук винаходу

Це винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять одну або більше сполуку відповідно до даного винаходу. Ці композиції можуть бути використані для досягнення бажаного фармакологічного ефекту шляхом введення пацієнту, що потребує цього. Пацієнт, для цілей даного винаходу, являє собою ссавця, включаючи людину, що потребує лікування конкретного захворювання, або стану. Таким чином, даний винахід включає фармацевтичні композиції, які складаються з фармацевтично прийняттого носія і фармацевтично ефективної кількості сполуки, або її солі, відповідно до даного винаходу. Фармацевтично прийнятний носій представляє собою переважно носій, який є відносно нетоксичним і нешкідливим для пацієнта при концентраціях, відповідних ефективній активності активного компонента так, щоб будь-які побічні ефекти, що приписуються носію не спотворюють благотворний вплив активного компонента. Фармацевтично ефективна кількість сполуки переважно представляє собою ту кількість, яка створює результат або робить вплив на конкретний стан, який лікують. Сполуки

відповідно до даного винаходу можуть бути введені з фармацевтично прийнятними носіями, добре відомими в даній області техніки, з використанням будь-яких ефективних стандартних лікарських форм, в тому числі безпосередніх, повільних і препаратів з часовим вивільненням, перорально, парентерально, місцево, інтраназально, офтальмологічно, оптично, підязиково, ректально, вагінально, і тощо.

Для перорального введення, сполуки можуть бути приготовані у вигляді твердих або рідких препаратів, таких як капсули, пігулки, таблетки, пастилки, коржі, сплави, порошки, суміші, суспензії або емульсії, і можуть бути одержані у відповідності зі способами, відомими в даній галузі техніки для виробництва фармацевтичних композицій. Тверді одиничні лікарські форми можуть представляти собою капсулу, яка може бути звичайною із твердою або м'якою оболонкою типу желатину, що містить, наприклад, поверхнево-активні речовини, змочуючі речовини, і інертні наповнювачі, такі як лактоза, сахароза, фосфат кальцію і кукурудзяний крохмаль.

В іншому варіанті здійснення, сполуки за даним винаходом можуть бути таблетовані за допомогою звичайних основ таблеток, таких як лактоза, сахароза і кукурудзяний крохмаль в поєднанні із з'єднувальними агентами, такими як аравійська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатин, дезінтегруючими агентами, призначеними для полегшення розпаду і розподілення таблетки після введення, наприклад, картопляний крохмаль, альгінова кислота, кукурудзяний крохмаль, і гуарова камідь, трагакантова камідь, гуміарабік, змащуючі речовини, призначені для поліпшення потоку грануляції таблетки і щоб запобігти адгезії матеріалу таблетки на поверхні штампів і штемпелю таблетки, наприклад тальк, стеаринова кислота, або стеарат магнію, кальцію або цинку, барвники, і ароматизатори, такі як м'ята перцева, вінтергринова олія, або вишневий ароматизатор, призначений для підвищення естетичних якостей таблеток і для того, щоб зробити їх більш прийнятними для пацієнта.

Підходящі ексципієнти для використання в лікарських формах пероральних рідких включають дикальційфосфат і розріджувачі, такі як вода, спирти, і наприклад, етанол, бензиловий спирт, і поліетиленові спирти, з або без додавання фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, суспендуючого агента або емульгуючого агента. Різні інші матеріали можуть бути присутніми у вигляді покриттів або, щоб іншим чином модифікувати фізичну форму дозованої одиниці. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть бути покриті шелаком, цукром або обома.

Дисперсні порошки і гранули є придатними для приготування водної суспензії. Вони забезпечують активний компонент в домішці з диспергуючим або змочувальним агентом, суспендуючим агентом і одним або кількома консервантами. Придатні диспергуючі або змочувальні агенти наведені як ті, що вже згадувалися вище. Додаткові ексципієнти, наприклад ті підсолоджувачі, ароматизатори і барвники, описані вище, можуть також бути присутніми.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть також бути у формі емульсій масло-в-воді. Масляна фаза може являти собою рослинне масло, таке як рідкий парафін або суміш рослинних масел. Підходящі емульгатори можуть являти собою (1) природні камеді, такі як аравійська камедь і трагакант, (2) природні фосфатиди, такі як соєві боби і лецитин, (3) складні ефіри або часткові складні ефіри, похідні жирних кислот і ангідриди гекситолу, наприклад, сорбітан моноолеат, (4) продукти конденсації зазначених часткових ефірів з етилен оксидом, наприклад, поліоксіетилен моноолеат. Емульсії можуть також містити підсолоджувачі і ароматизатори.

Масляні суспензії можуть бути одержані суспендуванням активного компонента в рослинному маслі, такому як, наприклад, арахісове масло, оливкова олія, кунжутна олія або кокосове масло, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити згущувач, такий як, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Суспензії можуть також містити один або більше консервантів, наприклад, етил або н-пропіл п-гідроксибензот; один або більше барвників; один або більше ароматизаторів; і один або більше підсолоджувачів, таких як сахароза або сахарин.

Сиропи та еліксири можуть бути приготовані з підсолоджувачами, такими як, наприклад, гліцерин, пропілен гліколь, сорбіт або сахароза. Такі композиції можуть також містити засіб, що зменшує роздратування, і консервант, такий як метил і пропіл парабени, а також ароматизатори і барвники.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути також введені парентерально, тобто підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньоочно, внутрішньосуглобово, внутрішньом'язово або внутрішньочеревинно, як ін'єкційні дози сполуки в переважно фізіологічно прийнятному розріджувачі з фармацевтичним носієм, який може представляти собою стерильну рідину або суміш рідин, таких як вода, фізіологічний розчин, водна декстроза і пов'язані цукрові суміші,

спирт, такий як етанол, ізопропанол, або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропілен гліколь або поліетілен гліколь, гліцерин кеталі такі як 2,2-диметил-1,1-діоксолан-4-метанол, прості ефіри, такі як полі(етиленгліколь) 400, масло, жирні кислоти, складний ефір жирної кислоти або гліцерид жирної кислоти, або в ацетильований гліцерид жирної кислоти, з або без додавання

5 фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, такої як мило або детергент, суспендуючого агента, такого як пектин, карбомер, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або карбоксиметилцелюлоза, або емульгатора та інших фармацевтичних допоміжних речовин.

Прикладами масел, які можуть бути використані в парентеральних препаратах за даним винаходом, є ті, що одержані з нафти, тваринного, рослинного, або синтетичного походження, наприклад, арахісове масло, соєве масло, кунжутне масло, бавовняне масло, кукурудзяна олія, оливкова олія, вазелін і мінеральне масло. Підходящі жирні кислоти включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту і міристинову кислоту. Підходящі складні ефіри жирних кислот є, наприклад, етил олеат та ізопропіл міристат. Підходящі мила включають

15 лужні метали жирних кислот, солі амонію і триетаноламіну і підходящі детергенти включають катіонні детергенти, наприклад галогеніди диметилдіалкіламонію, галогеніди алкіл піридинію, і ацетати алкіламіну; аніонні детергенти, наприклад, алкіл, арил, і олефін сульфонати, алкіл, олефін, ефір, і моногліцеридсульфати, і сульфосукцинати; неіонні детергенти, наприклад, жирні аміноксиди, алканоламіді жирних кислот, і полі(оксіетілен-оксипропілен)и або співполімери етилен оксиду або пропілен оксиду; та амфотарні детергенти, наприклад, алкіл-бета-амінопропіонати, і 2-алкілімідазолін четвертинні амонієві солі 2-алкілімідазоліну, а також суміші.

Парентеральні композиції за даним винаходом зазвичай містять від приблизно 0ю5 % до приблизно 25 % за масою активного компонента в суміші. Консерванти і буфери, також переважно можуть бути використані. Щоб звести до мінімуму або усунути роздратування в місці ін'єкції, такі композиції можуть містити неіонну поверхнево-активну речовину, що має

25 гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) переважно від приблизно 12 до приблизно 17. Кількість поверхнево-активної речовини в такій композиції переважно знаходиться в діапазоні від приблизно 5 % до приблизно 15 % за масою. Поверхнево-активна речовина може бути єдиним компонентом, яка має ГЛБ вище або може бути сумішшю з двох або більше компонентів, що має бажаний ГЛБ.

Прикладами поверхнево-активних речовин, що використовуються в парентеральних композиціях є клас складних ефірів жирних кислот поліетілен сорбітану, наприклад, моноолеат сорбіту і адукти із вищою молекулярною масою етилен оксиду з гідрофобною основою, утвореною шляхом конденсації з пропілен оксиду з пропілен гліколем.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильних ін'єкційних водних суспензій. Такі суспензії можуть бути одержані відповідно до відомих способів, використовуючи відповідні диспергуючі або змочуючі агенти і суспендуючі агенти, такі як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, гідроксипропілметил-целюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь і аравійська камедь; диспергуючі або змочувальні агенти, які можуть представляти собою природні фосфати, такі як лецитин, продукт конденсації алкілен оксиду з жирною кислотою, наприклад, поліоксіетілен стеарат, продукт конденсації етилен оксиду з довголанцюговим аліфатичним спиртом, наприклад, гептадека-етиленоксидетанол, продукт конденсації етилен оксиду з частковим складним ефіром, одержаним з жирної кислоти і гекситолу, такий як поліоксіетілен сорбітол моноолеат, або продукт конденсації етілен оксиду з частковим складним ефіром, одержаним з жирної кислоти і ангїдриду гекситолу, наприклад поліоксіетілен сорбітан моноолеат.

Стерильні ін'єкційні препарати можуть також бути стерильною ін'єкційною сумішшю або суспензією в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику. Розріджувачі і розчинники, які можуть бути використані, представляють собою, наприклад, воду, суміш Рінгера, ізотонічні суміші натрій хлориду та ізотонічні суміші глюкози. Крім того, стерильні нелеткі масла зазвичай використовують як розчинники або суспендуючі середовища. Для цього, будь-яке м'яке, жирне масло, може бути використано, в тому числі синтетичні моно-або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, можуть бути використані для приготування ін'єкційних препаратів.

Композиція відповідно до даного винаходу також можна вводити у формі супозиторіїв для ректального введення лікарського засобу. Ці композиції можуть бути одержані змішуванням лікарського засобу з підходящим не роздратовуючим ексципієнтом, який представляє собою тверду речовину при звичайних температурах, але рідку речовину при ректальній температурі і таким чином буде плавитися в прямій кишці, вивільняючи лікарський засіб. Такі матеріали представляють собою, наприклад, какао-масло і поліетілен гліколь.

Інша композиція, яка використовується в способах відповідно до даного винаходу застосовує пристрої трансдермальної доставки ("пластирі"). Такі трансдермальні пластирі можуть бути використані для забезпечення безперервної або переривчастої інфузії сполук відповідно до даного винаходу в контрольованих кількостях. Конструкція і застосування

5 трансдермальних пластирів для доставки фармацевтичних агентів добре відомі в цій області техніки (дивись, наприклад, US Patent No. № 5023252, виданий 11 червня 1991, включено в даний опис як посилання). Такі пластирі можуть бути створені для безперервної, пульсуючої доставки, або доставки на потребу фармацевтичних агентів.

10 Препарати з регульованим вивільненням для парентерального введення включають ліпосомальну, полімерну мікросферу і полімерні гелеві композиції, які відомі в даній області техніки.

Може бути бажаним або необхідним ввести фармацевтичну композицію для пацієнту за допомогою механічного пристрою для доставки. Конструкція і використання механічних пристроїв для доставки фармацевтичних агентів добре відомі в даній області техніки. Прямі

15 методи, наприклад, для введення препарату безпосередньо в мозок зазвичай включають розміщення катетера для доставки лікарського засобу в шлуночкову систему пацієнта, щоб обійти гематоенцефалічний бар'єр. Одна з таких імплантованих систем доставки, що використовується для перевезення речовин до специфічних анатомічних ділянок тіла, описана в патенті US Patent No. 5,011,472, виданому 30 квітня 1991.

20 Композиції винаходу можуть також містити інші звичайні фармацевтично прийнятні компоненти суміші, як правило, згадані в якості носіїв або розріджувачів, при необхідності або бажанням. Звичайні способи одержання таких композицій у відповідних лікарських формах можуть бути використані. Такі компоненти і процедури включають ті, які описані в наступних посиланнях, кожне з яких включено тут як посилання: Powell, M.F. et al., "Compendium of

25 Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; і Nema, S. et al., "Excipients i Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

30 Зазвичай використовувані фармацевтичні компоненти, які можуть бути використані як придатні для приготування композиції передбачуваного шляху введення включають:

підкислюючі агенти (приклади включають, але не обмежуються ними, оцтову кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, соляну кислоту, азотну кислоту);

35 підлужнюючі агенти (приклади включають, але не обмежуються ними, розчин аміаку, карбонат амонію, діетаноламін, моноетаноламін, гідроксид калію, борат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноламін, троламін);

адсорбенти (приклади включають, але не обмежуються ними, целюлозу і активоване вугілля);

40 аерозольні пропеленти (приклади включають, але не обмежуються ними діоксид вуглецю,  $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ,  $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$  і  $\text{CCIF}_3$ )

агенти переміщення повітря (приклади включають, але не обмежуються ними азот і аргон);

протигрибкові консерванти (приклади включають, але не обмежуються ними, бензойну кислоту, бутилпарабен, етилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен, бензоат натрію);

45 антимікробні консерванти (приклади включають, але не обмежуються ними бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, бензиловий спирт, цетилпіридиній хлорид, хлорбутанол, фенол, фенілетиловий спирт, нітрат фенілртуті(II) і тімеросал);

антиоксиданти (приклади включають, але не обмежуються ними, аскорбінову кислоту, аскорбілпальмітат, бутильований гідроксіанізол, бутильований гідрокситолуол, гіпофосфорні кислоти, монотіогліцерол, пропіл галлат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, натрій формальдегід сульфоксилат, метабісульфіт натрію);

50 зв'язуючі речовини (приклади включають, але не обмежуються ними блок-полімери, натуральний і синтетичний каучук, поліакрилати, поліуретани, силікони, полісілоксани і співполімери стирол-бутадієну);

буферні агенти (приклади включають, але не обмежуються ними метафосфат калію, 55 гідрофосфат калію, ацетат натрію, безводний цитрат натрію і дигідрат цитрату натрію)

несучі агенти (приклади включають, але не обмежуються ними сироп акації, ароматичний сироп, ароматичний еліксир, вишневий сироп, сироп какао, апельсиновий сироп, сироп, кукурудзяна олія, мінеральне масло, арахісове масло, кунжутна олія, бактеріостатична ін'єкція хлориду натрію і бактеріостатична вода для ін'єкції)

60 хелатуючі агенти (приклади включають, але не обмежуються ними едетат динатрію і

едетову кислоту)

барвники (приклади включають, але не обмежуються ними, FD&C Червоний № 3, FD&C Червоний № 20, FD&C Жовтий № 6, FD&C Синій № 2, D&C Зелений № 5, D&C Помаранчевий № 5, D&C Червоний № 8, карамельний і оксид заліза (III));

5 освітлюючі агенти (приклади включають, але не обмежуються ними, бентоніт);

емульгатори (приклади включають, але не обмежуються ними, акацію, цетомакрогол, цетиловий спирт, моностеарат гліцерину, лецитин, моноолеат сорбіту, моностеарат поліоксіетілену 50);

10 інкапсулюючі агенти (приклади включають, але не обмежуються ними желатин і ацетат фталат целюлози)

ароматизатори (приклади включають, але не обмежуються ними анісове масло, коричне масло, какао, ментол, апельсинове масло, ванілін і масло перцевої м'яти);

зволочувачі (приклади включають, але не обмежуються ними, гліцерин, гліколь пропілен і сорбіт);

15 агенти для розтирання в порошок (приклади включають, але не обмежуються ними мінеральне масло і гліцерин);

масла (приклади включають, але не обмежуються ними арахісове масло, мінеральне масло, оливкову олію, арахісове масло, кунжутне масло і рослинне масло);

20 основи мазі (приклади включають, але не обмежуються ними ланолін, гідрофільну мазь, поліетіленгліколеву мазь, вазелін, гідрофільний вазелін, білу мазь, жовту мазь, і мазь рожевої води);

25 підсилувачі проникнення (крізьшкірна доставка) (приклади включають, але не обмежуються ними моногідрокси або полігідрокси спирти, моно- або полівалентні спирти, насичені або ненасичені жирні спирти, насичені або ненасичені ефіри жирних кислот, насичені або ненасичені дикарбонові кислоти, ефірні масла, фосфатидильні похідні, цефалін, терпени, аміди, прості ефіри, кетони і сечовини)

пластифікатори (приклади включають, але не обмежуються ними діетил фталат і гліцерин);

30 розчинники (приклади включають, але не обмежуються ними етанол, кукурудзяну олію, бавовняну олію, гліцерин, ізопропанол, мінеральне масло, олеїнові кислоти, арахісове масло, очищену воду, воду для ін'єкцій, стерильну воду для ін'єкцій і стерильну воду для зрошення);

загусники (приклади включають, але не обмежуються ними цетиловий спирт, віск цетилових ефірів, мікрокристалічний віск, парафін, стеариловий спирт, білий віск і жовтий віск);

основи для супозиторіїв (приклади включають, але не обмежуються ними какао-масло і поліетілен гліколі (суміші));

35 поверхнево-активні речовини (приклади включають, але не обмежуються ними бензалконій хлорид, ноноксинол 10, окстоксинол 9, полісорбат 80, лаурилсульфат натрію і сорбітан моно-пальмітат);

40 суспендуючі агенти (приклади включають, але не обмежуються ними агар, бентоніт, карбомери, карбоксиметилцелюлозу натрію, гідроксіетил целюлозу, гідроксипропіл целюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, каолін, метилцелюлозу, трагакант і вігум);

підсолоджувачі (приклади включають, але не обмежуються ними аспартам, декстрозу, гліцерин, маніт, пропілен гліколь, сахарин натрію, сорбіт і сахарозу);

таблеткові анти-адгезиви (приклади включають, але не обмежуються ними стеарат магнію і тальк);

45 сполучні речовини для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними акацію, альгінову кислоту, карбоксиметилцелюлозу натрію, пресований цукор, етилцелюлозу, желатин, рідку глюкозу, метилцелюлозу, незшитий полівініл піролідон, і желатинований крохмаль);

50 розріджувачі для таблеток і капсул (приклади включають, але не обмежуються ними двоосновний фосфат кальцію, каолін, лактозу, маніт, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, осаджений карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат натрію, сорбіт і крохмаль);

агенти для покриття таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними рідку глюкозу, гідроксіетил целюлозу, гідроксипропіл целюлозу, гідроксипропіл метилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетат фталат целюлози і шелак);

55 ексципієнти прямого пресування для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними двоосновний фосфат кальцію);

розпушувачі для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними альгінову кислоту, карбоксиметилцелюлозу кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полакрілін калію, зшитий полівінілпіролідон, альгінат натрію, крохмаль гліколят натрію і крохмаль);

60 гліданти для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними колоїдний

кремнезем, кукурудзяний крохмаль і тальк);

змащувальні речовини для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, стеаринову кислоту і стеарат цинку);

речовини для забезпечення непрозорості таблетки/капсули (приклади включають, але не обмежуються ними діоксид титану);

агенти полірування для таблеток (приклади включають, але не обмежуються ними карнаубський віск і білий віск);

згущувачі (приклади включають, але не обмежуються ними бджолиний віск, цетиловий спирт і парафін);

тонізуючі засоби (приклади включають, але не обмежуються ними декстрозу і хлорид натрію);

агенти, що підвищують в'язкість (приклади включають, але не обмежуються ними альгінову кислоту, бентоніт, карбомери, карбоксиметилцелюлозу натрію, метилцелюлозу, полівініл піролідон, альгінат натрію і трагакант); і

зволожуючі агенти (приклади включають, але не обмежуються ними гептадекаетилен оксидетанол, лецитини, сорбіт моноолеат, поліоксетилен моноолеат, і поліоксетилен стеарат).

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути проілюстровані наступним чином:

Стерильна суміш для внутрішньовенного введення: 5 мг/мл суміші бажаної сполуки відповідно до даного винаходу може бути приготовлена з використанням стерильної води для ін'єкцій, і значення рН встановлюють, якщо це необхідно. Суміш розбавляють для введення до 1-2 мг/мл зі стерильною 5 % декстрозою і вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом приблизно 60 хвилин.

Ліофілізований порошок для внутрішньовенного введення: стерильний препарат може бути приготований з (i) 100-1000 мг бажаної сполуки відповідно до даного винаходу в якості ліофілізованого порошку, (ii) 32-327 мг/мл цитрату натрію, і (iii) 300-3000 мг Декстрану 40. Композицію відновлюють за допомогою стерильного ін'єкційного, фізіологічного розчину або декстрози 5 % до концентрації від 10 до 20 мг/мл, що додатково розбавляють фізіологічним розчином або декстрозою 5 % до 0.2 – 0.4 мг/мл, і вводять внутрішньовенно або болюсно або за допомогою інфузії протягом 15-60 хвилин.

Суспензія для внутрішньом'язового введення: Наступна суміш або суспензія можуть бути одержані, для внутрішньом'язових ін'єкцій:

50 мг/мл бажаної, нерозчинної у воді сполуки відповідно до даного винаходу

5 мг/мл натрій карбоксиметилцелюлози

4 мг/мл TWEEN 80

9 мг/мл натрій хлориду

9 мг/мл бензилового спирту

Капсули із твердою оболонкою: Велика кількість одиничних капсул одержують шляхом заповнення стандартних твердогалантинових капсул, які складаються із двох частин, кожна 100 мг порошкоподібного активного компонента, 150 мг лактози, 50 мг целюлози і 6 мг стеарату магнію.

М'які желатинові капсули: суміш активного компонента в засвоюваному маслі, такому як соєве масло, бавовняне масло або оливкова олія, одержують і вводять за допомогою поршневого насоса в розплавлений желатин для формування м'яких желатинових капсул, що містять 100 мг активного компонента. Капсули промивають і сушать. Активний компонент може бути розчинений в суміші поліетилен гліколю, гліцерину і сорбіту з одержанням підготувати медичинської суміші, що змішується з водою.

Таблетки: велику кількість таблеток одержують звичайними способами так, що дозована одиниця представляє собою 100 мг активного компонента, 0.2 мг. колоїдного діоксиду кремнію, 5 мг стеарату магнію, 275 мг мікрокристалічної целюлози, 11 мг. крохмалю, і 98,8 мг лактози. Відповідні водне і неводне покриття можуть бути застосовані для підвищення смакової привабливості, покращення елегантності і стабільності або затримки абсорбції.

Таблетки/капсули з негайним вивільненням: Це тверді пероральні лікарські форми, виготовлені звичайними і новими способами. Ці лікарські форми приймають всередину без води для негайного поширення і доставки ліків. Активний компонент змішують в рідині, що містить речовини, такі як цукор, желатин, пектин і підсолоджувачі. Ці рідини тверднуть в тверді таблетки або капсули за допомогою сублімаційного сушіння і методик досягнення твердого стану. Препаратні сполуки можуть бути спресовані з в'язкопружними і термопружними цукрами і полімерами або шипучими компонентами для виробництва пористих матриць, призначених для негайного звільнення, без необхідності води.

## Комбінована терапія

Сполуку за даним винаходом можна вводити в якості єдиного фармацевтичний агента або в комбінації з одним або більше іншими фармацевтичними агентами, де поєднання не викликає неприйнятні побічні ефекти. Даний винахід відноситься також до таких комбінацій. Наприклад, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути об'єднані з відомими антигіперпроліферативними або іншими призначеними агентами, і т.п., а також з домішками і їх комбінаціями. Інші призначені агенти включають, але не обмежуються, антиангіогенні агенти, мітотичні інгібітори, алкілюючі агенти, антиметаболіти, ДНК-інтеркаліруючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, ферментні інгібітори, інгібітори топосізомерази, модифікатори біологічної реакції, або антигормони.

Переважними додатковими фармацевтичними агентами є: 131I-chTNT, абарелікс, абіратерон, акларубіцин, альдеслейкін, алетмузумаб, алітретіноін, альтретамін, аміноглютететімід, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, арглабін, триоксид миш'яку, аспаргіназа, азацитидин, базиліксимаб, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), белотекан, бендамуствін, бевацизумаб, бексаротен, бікалутамід, бізантрен, блеоміцин, бортезоміб, бузерелін, бусульфан, кабазитаксел, фолінат кальцію, левофолінат кальцію, капецитабін, карбоплатин, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкін, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадинон, хлорметін, цисплатін, кладрибін, клодроновна кислота, клофарабін, крісантаспаз, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, дарбепоетин альфа, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, дегарелікс, денілейкін дифтотитокс, деносумаб, деслорелін, диброспідій хлорид, доцетаксел, доксифлурідин, доксорубіцин, доксорубіцин + естрон, екулізумаб, едреколомаб, елліптіній ацетат, елтромбопаг, ендостатін, еноцитабін, епірубіцин, епітіостанол, епоетин альфа, епоетин бета, ептаплатін, ерибулін, ерлотиніб, естрадіол, естамустин, етопосид, еверолімус, ексеместан, фадрозол, філграстім, флударабін, фтопурацил, флютамід, форместан, фортемустин, фульвестрант, галій нітрат, ганірелікс, гефітініб, гемцитабін, гемтизумаб, глутоксим, гoserелін, гістамін дигідрохлорид, гістерлін, гідроксикарбамід, I-125 насіння, ібандроновна кислота, ібрітумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, іміхімод, імпросульфан, фнтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гама, іпіліумаб, іринотекан, іксабепілон, ланреотид, лапатиніб, леналідомід, ленограстим, лентінан, летрозол, лейпрорелін, левамизол, лісурид, лобаплатін, ломустин, лонідамін, масопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, мелфалан, мепітіостан, меркаптопурин, метотрексат, метоксасален, метил амінолевулінат, метилтестостерон, міфамуртид, мілтефосин, міріплатін, мітобронітол, мітогуазон, мітолактол, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, недаплатін, неларабін, нілотиніб, нілутамід, німотузімаб, німустин, нітракрін, офатумумаб, омепразол, опрельвекін, оксаліплатин, р53 генна терапія, паклітаксель, паліфермін, паладій-103 насіння, памідроновна кислота, панітумумаб, пазопаніб, пегаспаргас, ПЕГ-епоетин бета (метокси ПЕГ-епоетин бета), пегфілграстим, пегінтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатін, пепломіцин, перфосфамід, піцибаніл, пірарубіцин, плериксафор, плікаміцин, поліглусам, поліестадіол фосфат, полісахарид-К, порфімер натрію, пралатрексат, преднімустин, прокарбазин, хінаголід, ралоксифен, ралтітрексед, ранімустин, разоксан, регорафеніб, різедоновна кислота, рітуксимаб, ромідепсин, роміпlostім, сарграмостим, сіпулейцел-Т, сізофіран, собузоксан, гліцидідазол натрію, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, талапорфін, тамібаротен, тамоксифен, тецелейкін, тегафур, тегафур + гімерацил + отерацил, темопорфін, темозоломід, темсіролімус, теніпосид, тестостерон, тетрофосмін, талідомід, тіотепа, тималфасин, тіогуанін, тоцилізумаб, топотекан, тореміфен, тосітумомаб, трабекстедин, трастузумаб треосульфан, третіноін, трилостан, трипторелін, трофосфамід, триптофан, убенімекс, вальрубіцин, вандетаніб, вапреотид, вемурафеніб, фінбластин, вінкрістін, віндезин, вінфлунон, вінорелбін, ворінонат, ворозол, ітрій -90 скляні мікросфери, зинонатін, зинонатін стімаламер, золедронова кислота, зорубіцин.

Необовязкові анти-гіпер-проліферативні агенти, які можна додати до композиції включають, але не обмежуються ними, сполуки, які перераховані в режимах препаратів хіміотерапії проти раку в 11<sup>th</sup> Edition of the Merck Index, (1996), що наведено тут як посилання, наприклад, аспаргіназа, блеоміцин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатін, коласпас, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, (адріаміцин), епірубіцин, етопосид, 5-фтопурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, іфосфамід, іринотекан, лейковорін, ломустин, мехлоретамін, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, мітоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкрістін, і віндезин.

Інші анти-гіпер-проліферативні агенти, які прийнятні для застосування із композицією відповідно до винаходу включають, але не обмежуються ними, сполуки, які визнано

використовуються в лікуванні неопластичних захворювань в Goodman і Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Ninth Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287, (1996), що включено в даний опис як посилання, такі як аміноглутетимід, L-аспарагіназа, азатіоприн, 5-азацитидин кладрибін, бусульфан, діетилстїлбестрол, 2',2'-дифтордеоксицитидин, доцетаксел, еритрогідроксиринол аденин, етинїл естрадіол, 5-фтордеоксиурідин, 5-фтордеоксиурідин монофосфат, флударабін фосфат, флуоксиместерон, флутамід, гідроксипрогестерон капроат, ідарубіцин, інтерферон, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат, мелфалан, мітотан, паклітаксель, пентостатин, N-фосфоноацетил-L-аспартат (PALA), плікаміцин, семустин, теніпосід, тестостерон попіонат, тіотепа, триметилмеламін, урідин, і вінорелбін.

Інші анти-гіпер-проліферативні агенти, придатні для використання з композицією за винаходом, включають, але не обмежуються ними, інші протиракові засоби, такі як епотїлон і його похідні, іринотекан, ралоксифен і топотекан.

Сполуки відповідно до винаходу також можуть бути введені у поєднанні із білковими терапевтичними засобами. Такі білкові терапевтичні засоби є придатними для лікування раку або інших ангіогенних розладів і для застосування із композиціями відповідно до винаходу включають, але не обмежуючись ними, інтерферон (наприклад, інтерферон.альфа.,.бета., або.гама.) свержагоністичні моноклональні антитїла, туебінген, TRP-1 протеїнову вакцину, колостринін, анти-FAP антитїло, YH-16, гемтузумаб, інфліксимаб, цетуксимаб, трастузумаб, денїлейкін діфтітокс, ритуксимаб, тимозин альфа 1, бевацизумаб, мекасермін, мекасермін ринфат, опрелвекін, наталїзумаб, rhMBL, MFE-CP1+ZD-2767-P, ABT-828, ErbB2-специфічний імунотоксин, SGN-35, MT-103, ринфат, AS-1402, B43-генїстеїн, L-19 на основі радіоїмунотерапевтичних засобів, AC-9301, NY-ESO-1 вакцина, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, авїскумін, MDX-1307, Her-2 вакцина, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, ендостатин, волоциксимаб, PRO-1762, лексатумумаб, SGN-40, пертузумаб, EMD-273063, L19-IL-2 злитий білок, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, тігапотид, CAT-3888, лабетузумаб, альфа-частинки-випромїнюючий радіоїзотопо-зв'язаний лїнтузумаб, EM-1421, вакцина HyperAcute, тукотузумаб целмолейкін, галїксимаб, HPV-16-E7, явелїн - рак передміхурової залози, явелїн - меланома, NY-ESO-1 вакцина, EGF вакцина, CYT-004-MelQbG10, WT1 пептид, ореговомаб, офатумумаб, залутутумаб, цинтредекїн бесудотокс, WX-G250, альбуферон, афліберцепт, деносумаб, вакцина, CTP-37, ефунгумаб, або 131I-chTNT-1/B. Моноклональні антитїла як білкові терапевтичні засоби включають, але не обмежуючись ними, муромонаб-CD3, абциксимаб, едреколомаб, даклїзумаб, гентузумаб, алемтузумаб, ібритумомаб, цетуксимаб, бевїцизумаб, ефалїзумаб, адалїмумаб, омалїзумаб, муромомаб-CD3, рітуксимаб, даклїзумаб, трастузумаб, палївізумаб, базїлїксимаб, і інфліксимаб.

Як правило, використання цитотоксичних і/або цитостатичних агентів в комбїнації зі сполукою або композицією відповідно до даного винаходу послужить:

(1) виходу кращої ефективності у зниженні росту пухлини або навіть усуненні пухлини в порівнянні з введенням кожного агента окремо,

(2) забезпеченню введення менших кількостей хїміотерапевтичних агентів, які треба вводити,

(3) забезпеченню хїміотерапевтичного лікування, що добре переноситься у пацієнтів з меншою кількістю шкідливих фармакологічних ускладнень, ніж спостерігаються в хїміотерапії одного агента і деяких інших комбїнованих методів лікування,

(4) забезпеченню для лікування більш широкого спектра різних типів раку у ссавців, особливо людей,

(5) забезпеченню більш високого рівня реакції серед пацієнтів, яких лікують,

(6) забезпеченню більш тривалого часу виживаності серед лікованих пацієнтів порівняно зі стандартними методами хїміотерапії,

(7) забезпеченню більш тривалого часу для прогресування пухлини, і/або

(8) виходу ефективності і переносимості, що у результаті щонайменше так само добрі, як ті агенти, що використовуються окремо, в порівнянні з відомими випадках, коли інші комбїнації агентів раку продукують антагонїстичні ефекти.

Методи сенсїбілізації клітин до радіації

В окремому варіанті відповідно до даного винаходу, сполуку відповідно до даного винаходу можна використовувати для сенсїбілізації клітини до радіації. Тобто, лікування клітини за допомогою сполуки відповідно до даного винаходу до променевої терапії клітини робить клітину більш сприйнятливими до пошкодження ДНК і загибелі клітин, ніж клітини при відсутності будь-якого лікування за допомогою сполуки винаходу. В одному аспекті, клітину обробляють щонайменше однією сполукою відповідно до даного винаходу.

Таким чином, даний винахід також забезпечує спосіб знищення клітини, де в клітину вводять одну або більше сполуку за винаходом в поєднанні із звичайної променевої терапією.

Даний винахід також стосується способу, який робить клітину більш сприйнятливою до загибелі клітин, де клітини обробляють однією або більше сполукою винаходу перед обробкою клітини, щоб викликати або індукувати загибель клітин. В одному аспекті, після того, як клітину обробляють однією або більше сполукою за винаходом, клітину обробляють щонайменше однією сполукою, або щонайменше одним методом, або їх комбінацією, для того, щоб викликати пошкодження ДНК з метою придушення функції нормальної клітини або з метою загибелі клітини.

В одному варіанті здійснення клітину вбивають шляхом обробки клітини за допомогою щонайменше одного ДНК-пошкоджуючого агента. Тобто, після обробки клітини однією або більше сполукою відповідно до винаходу для сенсibiliзації клітини до загибелі клітин, клітину обробляють за допомогою щонайменше одного ДНК-пошкоджуючого агента, щоб вбити клітину. ДНК-пошкоджуючі агенти, що використовуються в цьому винаході, включають, але не обмежуються ними, хіміотерапевтичні агенти (наприклад, цисплатин), іонізуюче випромінювання (рентгенівські промені, ультрафіолетове випромінювання), канцерогенні речовини, і мутагенні агенти.

В іншому варіанті здійснення, клітина гине від обробки клітини за допомогою щонайменше одного методу, щоб викликати або індукувати пошкодження ДНК. Такі способи включають, але не обмежуються ними, активацію сигнального шляху клітини, що призводить до пошкодження ДНК, коли шлях активується, інгібування сигнального шляху клітин, що призводить до пошкодження ДНК, коли шлях інгібується, і індукування біохімічної зміни в клітині, де результатом зміна є пошкодження ДНК. В якості не обмежуючого приклада, заживлення ДНК шляху в клітині може бути інгібовано, тим самим запобігаючи заживленню пошкодження ДНК і в результаті ненормального накопичення ушкоджень ДНК у клітині.

В одному аспекті даного винаходу, сполуку за винаходом вводять в клітину до випромінювання або іншої індукції пошкодження ДНК у клітині. В іншому аспекті даного винаходу, сполуку за винаходом вводять в клітину одночасно з випромінюванням або іншою індукцією пошкодження ДНК у клітині. У ще одному аспекті даного винаходу, сполуку за винаходом вводять в клітину відразу після того, як випромінювання або інша індукція ушкоджень ДНК у клітині почалася.

В іншому аспекті клітина є *in vitro*. В іншому варіанті здійснення, клітина є *in vivo*.

Як вже згадувалося вище, сполуки відповідно до даного винаходу несподівано було виявлені, як ефективно інгібуючі Mps-1 і, отже, можуть бути використані для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого клітинного росту, проліферації і/або виживання, невідповідних клітинних імунних реакцій, або невідповідних клітинних запальних реакцій, або захворювання, що супроводжуються неконтрольованим ростом клітин, проліферацією і/або виживанням, невідповідними клітинними імунними реакціями, або невідповідними клітинними запальними реакціями, в особливості де має місце неконтрольований ріст клітин, проліферація і/або виживання, невідповідні клітинні імунні реакції, або невідповідні клітинні запальні реакції, що опосередковуються Mps-1, такі як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад лейкози і МДС, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастазами головного мозку, пухлини грудної клітки, в тому числі недрібноклітинний і дрібноклітинний рак легенів, пухлини шлунково-кишкового тракту, ендокринні пухлини, ракові пухлини молочної залози та інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і простати, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Згідно з іншим аспектом таким чином, даний винахід охоплює сполуку загальної формули (I), або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват, або сіль, в особливості її фармацевтично прийнятні солі, або їх суміш, як описано і визначено тут, для застосування в лікуванні або профілактики захворювання, як вже згадувалося вище.

Інший конкретний аспект відповідно до даного винаходу таким чином відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), описаної вище, або її стереоізомера, таутомера, N-оксида, гідрата, сольвата, або солі, в особливості фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші, для профілактики або лікування захворювання.

Інший конкретний аспект відповідно до даного винаходу таким чином відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), описаної вище для одержання фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання.

Захворювання, які відносяться до двох попередніх параграфів представляють собою захворювання неконтрольованого клітинного росту, проліферації і/або виживання,

невідповідних клітинних імунних реакцій, або невідповідних клітинних запальних реакцій, або захворювання, що супроводжуються неконтрольованим ростом клітин, проліферацією і/або виживанням, невідповідними клітинними імунними реакціями, або невідповідними клітинними запальними реакціями, в особливості де має місце неконтрольований ріст клітин, проліферація і/або виживання, невідповідні клітинні імунні реакції, або невідповідні клітинні запальні реакції, що опосередковуються Mps-1, такі як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад лейкози і МДС, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастазами головного мозку, пухлини грудної клітки, в тому числі

5  
10

недрібноклітинний і дрібноклітинний рак легенів, пухлини шлунково-кишкового тракту, ендокринні пухлини, ракові пухлини молочної залози та інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і простати, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Термін "невідповідний" в контексті даного винаходу, зокрема в контексті "невідповідні клітинні імунні реакції, або невідповідні клітинні запальні реакції", як використовується в даному описі, слід розуміти як той, що переважно означає реакцію, яка є меншою, або більшою, ніж зазвичай, і яка пов'язана з, відповідає за, або призводить до патології зазначених захворювань.

Переважно, використання в лікуванні або профілактиці захворювань, де захворювання є гематологічними пухлинами, солідними пухлинами і/або їх метастазами.

Спосіб лікування гіперпроліферативних розладів

Даний винахід відноситься до способу використання сполук відповідно до даного винаходу і композицій на їх основі, для лікування гіпер-проліферативних захворювань в ссавців. Сполуки можуть бути використані для інгібування, блокування, зменшення, зниження, і т.п., проліферації клітин і/або поділу клітин, і/або забезпечити апоптоз. Цей спосіб включає введення ссавцю, який цього потребує, в тому числі людині, кількості сполуки за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, ізомера, поліморфа, метаболіта, гідрата, сольвата або складного ефіра; і т.п. що є ефективним для лікування розладу. Гіпер-проліферативні розлади включають, але не обмежуються, наприклад, псоріаз, келоїдні рубці, та інші гіперплазії, що впливають на шкіру, доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГПЗ), солідні пухлини, такі як рак молочної залози, дихальних шляхів, головного мозку, репродуктивних органів, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, очей, печінки, шкіри, голови і шиї, щитовидної залози, паразитовидних та їхніх віддалених метастазів. Ці розлади також включають лімфоми, саркоми, і лейкози.

Приклади раку молочної залози включають, але не обмежуються ними інвазивну протокову карциному, інвазивну долькову карциному, протокову карциному in situ, і долькову карциному in situ.

Приклади раку дихальних шляхів включають в себе, але не обмежуються ними, дрібноклітинний и недрібноклітинний рак легенів, а також бронхіальну аденому і плеврорлегеневу бластому.

Приклади раку головного мозку включають в себе, але не обмежуються ними, рак стовбура мозку і гіпофталмічну гліому, астроцитому мозочка і головного мозку, медулобластому, епендимому, а також нейроектодермальну і шишкоподібну пухлину.

Пухлини чоловічих статевих органів включають, але не обмежуються ними, рак яєчок і простати. Пухлини жіночих статевих органів включають, але не обмежуються ними рак ендометрія, шийки матки, яєчників, піхви і вульви, а також саркому матки.

Пухлини шлунково-кишкового тракту включають, але не обмежуються ними, рак аналу, товстої кишки, прямої кишки, стравоходу, жовчного міхура, шлунка, підшлункової залози, ректальний рак, малого кишечника, і рак слинних залоз.

Пухлини сечових шляхів включають в себе, але не обмежуються ними, рак сечового міхура, статевого члена, нирок, ниркових мисок, сечоводів, уретри і папілярний рак нирки людини.

Рак очей включає, але не обмежується ними, внутрішньоочну меланому і ретинобластому.

Приклади раку печінки включають, але не обмежуються ними, гепатоцелюлярну карциному (карциноми клітин печінки з або без фіброламеллярного варіанту), холангіокарциному (карцинома жовчних проток), і змішана гепатоцелюлярна холангіокарцинома.

Рак шкіри включає, але не обмежується ними, пласкоклітинна карцинома, саркома Капоші, злоякісна меланома, Меркель-клітинний рак шкіри, і немеланомний рак шкіри.

Рак голови і шиї, включає, але не обмежується ними, рак гортані, гортаноглотки, носоглотки, ротоглотки, рак губ і порожнини рота і пласкоклітинний рак. Лімфоми включають, але не обмежуються ними, пов'язану зі СНІДом лімфому, неходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, лімфому Беркитта, хворобу Ходжкіна, і лімфому центральної нервової системи.

Саркоми включають, але не обмежуються ними, саркому м'яких тканин, остеосаркому,

злюкисну фіброзну гістіоцитому, лімфосаркому, і рабдоміосаркому.

Лейкози включають, але не обмежуються ними, гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлолейкоз, і лейкоемію ворсистих клітин.

5 Ці розлади були добре охарактеризовані в організмі людини, але існують також з подібною етіології і у інших ссавців, і можуть бути вилікованими шляхом введення фармацевтичних композицій, відповідно до даного винаходу.

Термін "лікування" або "терапія", як зазначено в цьому документі використовується умовно, наприклад, контроль або догляд суб'єкта з метою боротьби, полегшення, зменшення, звільнення, поліпшення стану, і т.п., розладу або захворювання, такого як рак.

10 Методи лікування розладів кінази

Даний винахід також забезпечує способи для лікування розладів, пов'язаних з аберрантною мітоген-позаклітинною активністю кінази, включаючи, але не обмежуючись ними інсульт, серцеву недостатність, гепатомегалії, кардіомегалії, цукровий діабет, хворобу Альцгеймера, кістозний фіброз, симптоми відмов ксенотрансплантатів, септичний шок або астму.

15 Ефективні кількості сполук відповідно до даного винаходу можуть бути використані для лікування таких захворювань, в тому числі тих захворювань (наприклад, рак), згаданих в розділі передумов вище. Тим не менш, такі форми раку та інші захворювання можна лікувати за допомогою сполук відповідно до даного винаходу, незалежно від механізму дії і/або відносин між кіназою і розладом.

20 Фраза "аномальна активність кінази" або "аномальна активність тирозинкінази, " включає в себе будь-яку аномальну експресію або активність гена, що кодує кіназу або поліпептида, що кодується. Приклади такої аномальної активності, включають в себе, але не обмежуються ними, надекспресію гена або поліпептиду; підсилення гена; мутації, які виробляють конструктивно-активну або гіперактивну активність кінази; генні мутації, делеції, заміни, доповнення, і т.п.

25 Даний винахід також відноситься до способів інгібування активності кінази, особливо мітоген-позаклітинної кінази, що включає введення ефективної кількості сполуки відповідно до даного винаходу, включаючи їх солі, поліморфи, метаболіти, гідрати, сольвати, проліки (наприклад: складні ефіри), і їх діастереомерні форми. Кіназна активність може бути пригнічена в клітинах (наприклад, *in vitro*), або в клітинах ссавця, особливо людини пацієнта, який потребує лікування.

Способи лікування ангіогенних розладів

Даний винахід також відноситься до способів лікування розладів і захворювань, пов'язаних з надмірним і/або аномальним ангіогенезом.

35 Невідповідна і позаматкова експресія ангіогенезу може бути шкідливою для організму. Кількість патологічних станів, які пов'язані з ростом сторонніх кровеносних судин. До них відносяться, Наприклад, діабетичну ретинопатію, ішемічну оклюзію вени сітківки, і ретинопатію недоношених [Aiello et al. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer et al. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], вікову макулярну дегенерацію [AMD; див., Lopez et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], неоваскулярну глаукому, псоріаз, ретролєтальний фіброплазмоз, ангіофіброму, запалення, ревматоїдний артрит (РА), рестеноз, рестеноз всередині стента, судинний трансплантат, рестеноз і т.п. Крім того, посилення кровопостачання пов'язане з раковою і пухлинною тканиною, що призводить до швидкого розширення пухлини і метастазів. Крім того, зростання нових кровеносних і лімфатичних судин у пухлині забезпечує шлях до відступу для ренегатів клітин, провокуючи метастази і наступне поширення раку. Таким чином, сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути використані для лікування і/або запобігання будь-якого з вищезазначених розладів ангіогенезу, наприклад, шляхом інгібування і/або зменшення утворення кровеносних судин; шляхом інгібування, блокування, скорочення, зменшення, і т.п. проліферації ендотеліальних клітин або інших типів, що беруть участь в ангіогенезі, а також викликає загибель клітин або апоптоз таких типів клітин.

Доза і введення

На основі стандартних лабораторних методик, відомих для оцінки сполук корисних для лікування гіпер-проліферативних розладів і ангіогенних розладів, за допомогою стандартних тестів на токсичність і шляхом стандартних фармакологічних аналізів для визначення лікування станів, зазначених вище у ссавців, і шляхом порівняння цих результатів з результатами відомих лікарських засобів, які використовуються для лікування цих станів, ефективна доза сполук за даним винаходом може бути легко визначена для лікування кожного бажаного призначення. Кількість активного компонента, яку слід вводити в лікування одного з цих станів може широко варіювати в залежності від таких міркувань, як конкретна сполука і дозована одиниця, яку застосовують, спосіб введення, період лікування, вік і стать лакованого пацієнта, і природа і

ступінь лікованого стану.

Загальна кількість активного компонента для введення, як правило, знаходиться в діапазоні від близько 0.001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла в день, і переважно від приблизно 0.01 мг/кг до близько 20 мг/кг маси тіла в день. Клінічно корисні схеми дозування знаходяться в  
5 діапазоні від одного до трьох разів на день дозування до одного разу на кожні чотири тижні прийому препарату. Крім того, "вільні дні від ліків", коли пацієнту не дають ліків протягом певного періоду часу, може бути корисним для загального балансу між фармакологічним ефектом і переносимістю. Лікарська форма може містити від близько 0.5 мг до близько 1500 мг активного компонента, і може бути введена один або більше разів за або менше, ніж один раз  
10 на день.

Середня добова доза для введення шляхом ін'єкції, в тому числі внутрішньовенної, внутрішньом'язової, підшкірної і парентеральної ін'єкції, і використання інфузійних методів буде переважним від 0.01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Середній денний ректальний прийом лікарського засобу буде переважно від 0.01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Середній щоденний режим вагінального дозування буде переважно від 0.01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Середній щоденний режим місцевого дозування буде переважно від 0.1 до 200 мг, що вводять від одного до чотирьох разів на день. Трансдермальна концентрація буде переважно  
15 потрібною для підтримки в добовій дозі від 0.01 до 200 мг/кг. Середній денний режим дозування інгаляції буде переважно бути від 0.01 до 100 мг/кг загальної маси тіла. Звичайно, конкретний початковий і продовжувчий режим прийому лікарського засобу для кожного пацієнта буде залежати від природи і тяжкості стану, як визначено практикуючим діагностом, активності конкретної використовуваної сполуки, віку і загального стану пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості виведення препарату, комбінації препаратів, і т.п. Бажаний режим лікування і кількість доз сполуки відповідно до даного винаходу або її фармацевтично  
20 прийнятної солі або ефіру або композиції може бути встановлено за допомогою спеціаліста у цій області техніки з використанням звичайних лікувальних тестів.

Переважно, захворювання вказаного способу є гематологічні пухлини, тверді пухлини і/або їх метастази.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть використовуватися, зокрема, в терапії і  
30 запобіганні, тобто профілактиці, зростання пухлини і метастазів, особливо в твердих пухлинах всіх показань і стадій з або без попереднього лікування пухлинного росту.

Методи випробувань для конкретної фармакологічної або фармацевтичної властивості добре відомі спеціалістам в даній області техніки.

Експериментальні прикладні випробування, описані тут, служать для ілюстрації даного  
35 винаходу і винахід не обмежується даними прикладами.

Біологічний аналіз: Аналіз проліферації

Культивовані пухлинні клітини (MCF7, гормоно- залежні людські клітини карциноми молочної залози, ATCC HTB22; NCI-H460, клітини недрібноклітинної карциноми легені людини, ATCC HTB-177; DU 145, гормоно- залежні клітини карциноми простати людини, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, клітини карциноми шийки матки людини, EPO-GmbH, Berlin; HeLa-MaTu-ADR, клітини карциноми шийки матки людини з множинною лікарською стійкістю, EPO-GmbH, Berlin; HeLa клітини пухлини шиї людини, ATCC CCL-2; B16F10 клітини меланоми миші, ATCC CRL-6475) висівали при щільності 5000 клітин/лунку (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 клітин/лунку (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), або 1000 клітин/лунку (B16F10) в 96-лунковий мікротитрувальній  
40 планшет в 200 мкл їх відповідному середовищі росту, доповненому 10 % ембріональною телячою сироваткою. Через 24 години клітини з одного планшету (нульова точка планшету) фарбували кристалічним фіолетовим (див. нижче), в той час як середовище з інших планшетів було замінено свіжим культуральним середовищем (200 мкл), до якого тестовані речовини додавали в різних концентраціях (0 мкМ, а також в діапазоні 0.01-30 мкМ, кінцева концентрація  
45 розчинника диметил сульфоксиду є 0.5 %).

Клітини інкубували протягом 4 днів у присутності тестованих речовин. Проліферацію клітин визначали фарбування клітин кристалічним фіолетовим: клітини фіксували додаванням 20 мкл/точка вимірювання 11 % суміші глутарового альдегіду протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Після трьох циклів промивання фіксованих клітин водою, пластини сушили при кімнатній температурі. Клітини фарбували додаванням 100 мкл/точка вимірювання 0.1 % суміші кристалічного фіолетового (рН 3.0). Після трьох циклів промивання забарвлених клітин за допомогою води, пластини сушили при кімнатній температурі. Барвник розчиняли додаванням 100 мкл/ точка вимірювання 10 % суміші оцтової кислоти. Вимірювання визначали фотометрією при довжині хвилі 595 нм. Зміна числа клітин, в процентах, розраховували по нормалізації  
50 вимірювань значень до значень вимірювання нульової точки пластини (= 0 %) і вимірювання  
60

необроблених (0 мкм) клітин (= 100 %).

Значення IC<sub>50</sub> визначали за допомогою 4 параметерної підгонки, використовуючи власне програмне забезпечення компанії. Сполуки відповідно до даного винаходу характеризуються IC<sub>50</sub>, вимірними в аналізі клітинної проліферації HeLa-Matu-ADR (як описано вище), що нижче, ніж 10 мкМ. IC<sub>50</sub> переважних сполук навіть нижче, ніж 2.0 мкМ. IC<sub>50</sub> більш переважних сполук навіть нижче, ніж 500 нМ. IC<sub>50</sub> навіть більш переважних сполук навіть нижче, ніж 250 нМ. IC<sub>50</sub> найбільш переважних сполук навіть нижче, ніж 200 нМ.

Сполуки відповідно до даного винаходу характеризуються такими значеннями IC<sub>50</sub>, що визначаються в аналізі проліферації клітин HeLa (як описано вище):

Номер приклада	Інгібування клітинної проліферації, Клітинна лінія: HeLa IC <sub>50</sub>	
01.01	< 400 нМ	
01.02	< 600 нМ	
01.03	< 200 нМ	
01.04	< 400 нМ	
01.05	< 100 нМ	
01.06	< 100 нМ	
01.07	< 100 нМ	
01.08	< 100 нМ	
01.09	< 400 нМ	
01.10	< 200 нМ	
01.11	< 600 нМ	
01.12	< 200 нМ	
01.13	< 400 нМ	
01.14	< 100 нМ	
01.15	< 100 нМ	
01.16	< 100 нМ	
01.17	< 600 нМ	
01.18	< 100 нМ	
01.19	< 200 нМ	
01.20	< 200 нМ	
01.21	< 200 нМ	
01.22	< 200 нМ	
01.23	< 400 нМ	
01.24	< 100 нМ	
01.25	< 200 нМ	

#### Аналіз Mps-1 кінази

Кіназа Mps-1 людини фосфорилує біотинільований субстрат пептиду. Виявлення фосфорильованого продукту досягається за допомогою переносу флуоресцентної резонансної енергії із часовим дозволом (TR-FRET) від європей-міченого анти-фосфо-серин/треонін антитіла в якості донора зі стрептавідином поміченим зшитим аллофикоціаном (SA-XLent) як акцептор. Сполуки перевіряли на їх інгібуючу активність кінази.

Було використано N-термінальну GST-мічену повнодовжинну рекомбінантну Mps-1-кіназу людини (придбані у Invitrogen, Karlsruhe, Germany, cat. no PV4071). Як субстрат для кіназної реакції був використаний біотинільований пептид аміно-кислотної послідовності PWDPDADITEILG (C-кінцевий в амідній формі, придбаний у Biosynthan GmbH, Berlin).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованої суміші тестованої сполуки в ДМСО піпеткою поміщали в чорний 384-лунковий мікротитрувальний планшет із малим об'ємом (Greiner Bio-on, Frickenhausen, Germany), 2 мкл суміші Mps-1 в аналізованому буфері [0.1 мМ натрій-орто-ванадат, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 2 мМ DTT, 25 мМ Hepes pH 7.7, 0.05 % БСА, 0.001 % Pluronic F-127] додавали і суміш інкубували протягом 15 хв при 22 °C, щоб дозволити попередньому зв'язуванню тестованої сполуки до Mps-1 до початку реакції кінази. Потім кіназну реакцію ініціювали додаванням 3 мкл суміші 16.7 аденозин-трифосфату (АТФ, 16.7 мкМ => кінцева концентрація в 5 мкл аналітичного об'єму є 10 мкМ) і пептидного субстрату (1.67 мкМ => кінцева концентрація в 5 мкл аналітичного об'єму є 1 мкМ) в аналітичному буфері і суміш у результаті інкубували протягом часу реакції 60 хв при 22 °C. Концентрацію Mps-1 в аналізі доводили до

активності ферменту партії і була обрана придатною мати аналіз в лінійному діапазоні, типові концентрації ферменту були в діапазоні від приблизно 1 нМ (кінцева конц. в 5 мкл аналітичного об'єму). Реакцію зупиняли додаванням 3 мкл суміші реагентів HTRF виявлення (100 мМ Hepes pH 7.4, 0.1 % БСА, 40 мМ ЕДТА, 140 нМ стрептавідин-XLent [# 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Marcoule, France], 1.5 нМ анти-фосфо(Ser/Thr)-європей-антитіло #AD0180, PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany). Одержану суміш інкубували суміш протягом 1 год. при 22 °С, щоб дозволити зв'язування фосфорильованого пептиду з анти-фосфо(Ser/Thr)-європей-антитілом. Згодом кількість фосфорильованого субстрату оцінювали шляхом вимірювання резонансної передачі енергії від європей-міченого анти-фосфо(Ser/Thr) антитіла до стрептавідин-XLent. Таким чином, викиди флуоресценції при 620 нм і 665 нм після порушення при 350 нм вимірювали в зчитувальному пристрої Viewlux TR-FRET (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Germany). "нормалізоване відношення з поправкою на нульовий досвід" (певне зчитування Viewlux, аналогічне стандартному співвідношенню викидів при 665 нм і при 622 нм, де порожня і Eu-донорська перехресні дії віднімаються з 665 нм сигналу до того, як співвідношення розраховується) було прийнято в якості вимірювання для кількості фосфорильованого субстрату.

Дані були нормалізовані (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, і всі інші компоненти аналізу, але без ферменту = 100 % інгібування). Тестові сполуки були випробувані на одному мікротитраційному планшеті при 10 різних концентраціях в діапазоні від 20 мкМ до 1 нМ (20 мкМ, 6.7 мкМ, 2.2 мкМ, 0.74 мкМ, 0.25 мкМ, 82 нМ, 27 нМ, 9.2 нМ, 3.1 нМ і 1 нМ, серії розведення підготовлювали до тесту на рівні 100-кратної конц. маткових сумішей шляхом серійних розведень 1:3) в повторюваних значеннях для кожної концентрації і значення IC<sub>50</sub> були розраховані за допомогою 4 параметрної підгонки з використанням програмного забезпечення компанії.

Сполуки відповідно до даного винаходу характеризуються наступними значеннями IC<sub>50</sub>, визначеними в аналізах Mps-1 кінази (як описано вище):

Номер приклада	Mps-1 інгібування, IC <sub>50</sub> в М (Аналіз із 10 мкМ АТФ)	Mps-1 інгібування, IC <sub>50</sub> в М (Аналіз із 2 мМ АТФ)
01.01	< 1 нМ	1.9 нМ
01.02	< 1 нМ	< 1 нМ
01.03	< 1 нМ	< 1 нМ
01.04	< 1 нМ	2.0 нМ
01.05	< 1 нМ	1.2 нМ
01.06	< 1 нМ	1.5 нМ
01.07	< 1 нМ	< 1 нМ
01.08	< 1 нМ	< 1 нМ
01.09	< 1 нМ	1.0 нМ
01.10	< 1 нМ	1.1 нМ
01.11	< 1 нМ	9.0 нМ
01.12	< 1 нМ	< 1 нМ
01.13	< 1 нМ	< 1 нМ
01.14	< 1 нМ	< 1 нМ
01.15	< 1 нМ	< 1 нМ
01.16	< 1 нМ	1.3 нМ
01.17	< 1 нМ	4.8 нМ
01.18	< 1 нМ	< 1 нМ
01.19	< 1 нМ	< 1 нМ
01.20	< 1 нМ	1.5 нМ
01.21	< 1 нМ	< 1 нМ
01.22	< 1 нМ	< 1 нМ
01.23	< 1 нМ	< 1 нМ
01.24	< 1 нМ	< 1 нМ
01.25	< 1 нМ	< 1 нМ

Аналіз контрольної точки збірки веретена

Аналіз контрольної точки збірки веретена забезпечує належний поділ хромосом під час мітозу. Після вступу в мітоз, хромосоми починають конденсуватися, що супроводжується

фосфорилуванням гістону H3 на серині 10. Дефосфорилування гістону H3 на серині 10 починається в анафазі і закінчується на початку телофази. Таким чином, фосфорилування гістону H3 на серині 10 може бути використано в якості маркера клітин в мітозі. Нокодазол є мікроканальною дестабілізуючою речовиною. Таким чином, нокодазол заважає динаміці мікроканалець і мобілізує контрольну точку збірки веретена. Клітини затримують в мітозі при G2/M переході і експресують фосфорильований гістон H3 на серині 10. Інгібування контрольної точки збірки контрольного пункту за допомогою того, що Mps-1 інгібітор скасовує мітотичне блокування в присутності нокодазолу, і клітин закінчують мітоз передчасно. Ця зміна виявляється зменшенням клітин за допомогою фосфорилування гістону H3 на серині 10. Це зниження використовується в якості маркера для визначення можливості сполук відповідно до даного винаходу, щоб викликати мітотичний прорив. Культивовані клітини людського раку шийки матки лінії пухлинних клітин HeLa (ATCC CCL-2) висівали при щільності 2500 клітин/лунку в 384-лунковому планшеті для мікротитрування в 20 мкл середовища Dulbecco в (вод./масл. фенол червоний, вод./масл. піруват натрію, вод. 1000 мг/мл глюкози, вод. піридоксин) з добавкою 1 % (об/об) глютаміну, 1 % (об/об) пеніциліну, 1 % (об/об) стрептоміцину і 10 % (об/об) фетальної сироватки теляти. Після інкубації протягом ночі при 37 °C, 10 мкл/лунку нокодазолу в кінцевій концентрації 0.1 мкг/мл додавали до клітин. Після 24 год. інкубації клітини були затримані в G2/M фазі прогресії клітинного циклу. Тестові сполуки розчинені в диметилсульфоксиді (ДМСО) додавали при різних концентраціях (0 мкМ, а також в діапазоні від 0.005 мкМ - 10 мкМ; кінцева концентрація розчинника ДМСО становила 0.5 % (об/об)). Клітини інкубували протягом 4 год. при 37 °C в присутності тестових сполук. Після цього клітини фіксували в 4 % (об/об) параформальдегіду в фосфатному буферному сольовому розчині (PBS) при 4 °C протягом ночі, потім пропускали в 0,1 % (об/об) Triton X™ 100 в PBS при кімнатній температурі протягом 20 хв і блокували в 0.5 % (об/об) альбуміну бичачої сироватки (BSA) в PBS при кімнатній температурі протягом 15 хв.

Після промивання PBS, 20 мкл/лунку суміші антитіла (анти-фосфо-гістон H3 клон 3H10, FITC; Upstate, Cat # 16-222; розведення 1:200) додавали до клітин, які інкубували протягом 2 год. при кімнатній температурі. Згодом клітини промивати за допомогою PBS і 20 мкл лунку HOECHST 33342 суміші барвника (5 мкг/мл) додавали до клітин і клітини інкубували 12 хв при кімнатній температурі в темряві. Клітини промивати два рази за допомогою PBS потім покривали PBS, і зберігали при 4 °C до аналізу. Зображення були одержані з Perkin Elmer OPERA™ High-Content Analysis reader. Зображення були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення для аналізу зображень MetaXpress™ від Molecular devices, що використовують модуль зразків клітинного циклу. У цьому аналізі обидві мітки HOECHST 33342 і фосфорильований гістон H3 на серині 10 були виміряні. HOECHST 33342 маркує ДНК і використовується для підрахунку кількості клітин. Фарбування фосфорильованого гістона H3 на серині 10 визначає кількість мітотичних клітин. Інгібування Mps-1 зменшує кількість мітотичних клітин у присутності нокодазолу, що вказує на невідповідне мітотичне прогресування. Необроблені дані були додатково проаналізовані чотирма параметрами аналізу логістичної регресії, щоб визначити значення IC<sub>50</sub> для кожної випробуваної сполуки.

Має бути очевидно спеціалістам в даній області техніки, що аналізи для інших кіназ Mps можуть бути виконані за аналогією до використання відповідних реагентів.

Таким чином, сполуки відповідно до даного винаходу ефективно інгібують одну або більше кінази Mps-1 і таким чином є придатними для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого клітинного росту, проліферації і/або виживання, невідповідних клітинних імунних реакцій, або невідповідних клітинних запальних реакцій, або захворювання, що супроводжуються неконтрольованим ростом клітин, проліферацією і/або виживанням, невідповідними клітинними імунними реакціями, або невідповідними клітинними запальними реакціями, в особливості де має місце неконтрольований ріст клітин, проліферація і/або виживання, невідповідні клітинні імунні реакції, або невідповідні клітинні запальні реакції, що опосередковуються Mps-1, таких як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад лейкози і МДС, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастазами головного мозку, пухлини грудної клітки, в тому числі недрібноклітинний і дрібноклітинний рак легенів, пухлини шлунково-кишкового тракту, ендокринні пухлини, ракові пухлини молочної залози та інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і простати, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Визначення метаболічної стабільності *in vitro*

(У тому числі розрахунок кліренсу крові печінки *in vivo* (CL) і максимальної біодоступності при пероральному введенні (F<sub>max</sub>))

Метаболічну стабільність тестових сполук *in vitro* визначали шляхом інкубації їх в 1 мкМ з суспензією мікрохромосом печінки в 100 мМ фосфатного буфера, pH 7.4 (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> × H<sub>2</sub>O+Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> × 2H<sub>2</sub>O) при концентрації білка 0.5 мг/мл і при 37 °С. Реакційну суміш активували шляхом додавання суміші кофактора, що містить 1.2 мг NADP, 3 IU глюкозо-6-фосфат дегідрогенази, 14.6 мг глюкозо-6-фосфату і 4.9 мг MgCl<sub>2</sub> в фосфатному буфері, pH 7.4. Органічний розчинник в інкубації був обмежений до <0.2 % диметилсульфоксиду (ДМСО) і <1 % метанолу. Під час інкубації мікросомальні суспензії безперервно струшували і аліквоти були взяті на 2, 8, 16, 30, 45 і 60 хв, до яких рівні об'єми холодного метанолу відразу додавали. Зразки заморожували при -20 °С протягом ночі, потім центрифугували протягом 15 хвилин при 3000 об на хв і супернатант аналізували за допомогою системи високоефективної рідинної хроматографії Agilent 1200-система з виявленням РХМС/МС.

Період напіврозпаду тестованої сполуки визначали виходячи із концентрації- часу. З періоду напіврозпаду були розраховані внутрішні кліренси. Разом з додатковими параметрами потоку крові печінки, специфічної ваги печінки і вмісту мікросомального білка печінки і кліренсу крові печінки *in vivo* (CL) і максимальної біодоступності при пероральному введенні (F<sub>max</sub>) були розраховані для різних видів. Були використані наступні значення параметрів: Потік крові печінки – 1.3 л/год./кг (людини), 2.1 л/год. /кг (собака), 4.2 л/год./кг (щур); специфічна вага печінки - 21 г/кг (людина), 39 г/кг (собака), 32 г/кг (щур); вміст мікросомальних білків - 40 мг/г.

З описаного аналізу тільки фаза- I метаболізму мікросом відбивається, наприклад типові оксидовідновні реакції за допомогою цитохрому ферментів P450 і флавін моно-оксигенази (FMO) і гідролітичні реакції естеразами (складні ефіри і аміди).

Сполуки відповідно до даного винаходу характеризуються значеннями максимальної біодоступності при пероральному введенні (F<sub>max</sub>) у щурів, собаки і людини (які визначаються за допомогою мікрохромосом печінки, як описано вище), показаної в таблиці нижче:

Номер приклада	мікрохромосоми печінки щура; Fmax [%]	мікрохромосоми печінки людини; Fmax [%]	мікрохромосоми печінки собаки; Fmax [%]
01.01	92	92	64
01.02	86	68	73
01.03	93	> 95	55
01.04	87	> 95	94
01.05	> 95	> 95	89
01.06	94	> 95	81
01.07	83	> 95	86
01.08	74	62	75
01.09	58	49	48
01.10	> 95	> 95	> 95
01.11	92	76	75

Несподівано було виявлено, що сполуки відповідно до даного винаходу демонструють чудові властивості у порівнянні із сполуками з відомого рівня техніки.

Сполуки відповідно до даного винаходу характеризуються такими ознаками:

- IC<sub>50</sub> визначені в Mps-1 кіназному аналізі з концентрацією 10 мкМ АТФ (як описано вище) нижче, ніж або дорівнює 1 нМ.

- IC<sub>50</sub> визначені в Mps-1 кіназному аналізі з концентрацією 2 мМ АТФ (як описано вище) нижче, ніж 10 нМ. IC<sub>50</sub> переважних сполук навіть нижче, ніж 5 нМ. IC<sub>50</sub> більш переважних сполук навіть нижче, ніж 3 нМ. IC<sub>50</sub> найбільш переважних сполук навіть нижче, ніж 2 нМ.

- Максимальна біодоступність при пероральному прийомі (F<sub>max</sub>) у щурів (визначено за допомогою мікрохромосом печінки щура, як описано вище) вище, ніж 50 %. F<sub>max</sub> переважних сполук навіть вище, ніж 70 %. F<sub>max</sub> більш переважних сполук навіть вище, ніж 80 %.

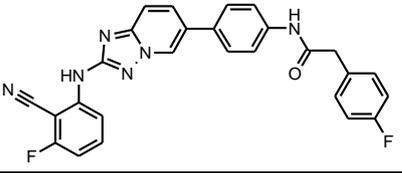
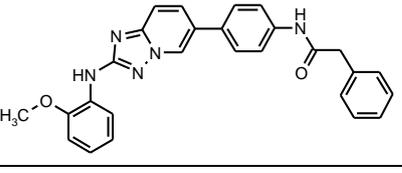
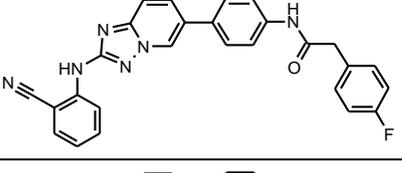
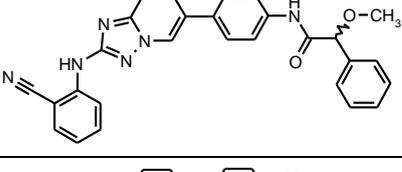
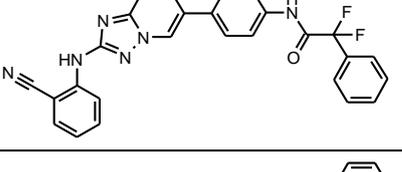
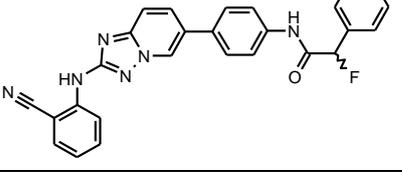
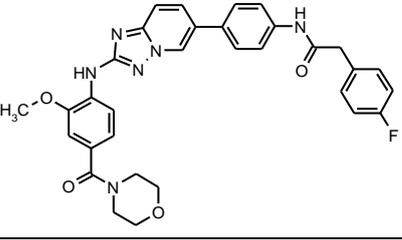
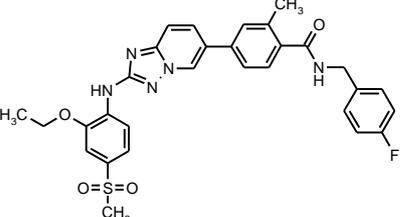
- Максимальна біодоступність при пероральному прийомі (F<sub>max</sub>) у собак (визначено за допомогою мікрохромосом печінки собаки, як описано вище) вище, ніж 45 %. F<sub>max</sub> переважних сполук навіть вище, ніж 52 %. F<sub>max</sub> більш переважних сполук навіть вище, ніж 70 %.

- Максимальна біодоступність при пероральному прийомі (F<sub>max</sub>) у людини (визначено за допомогою мікрохромосом печінки людини, як описано вище) вище, ніж 45 %. F<sub>max</sub> переважних сполук навіть вище, ніж 60 %. F<sub>max</sub> більш переважних сполук навіть вище, ніж 85 %.

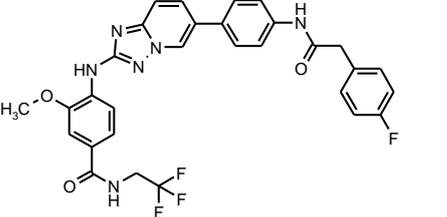
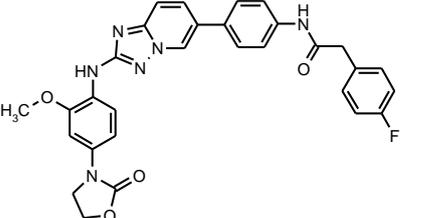
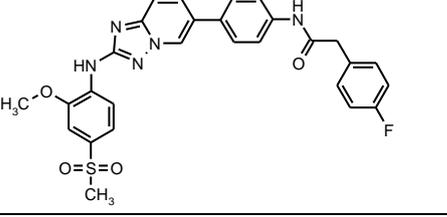
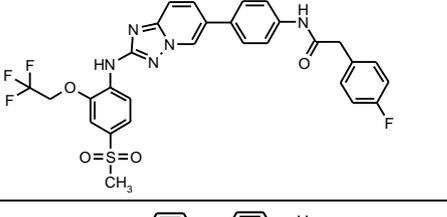
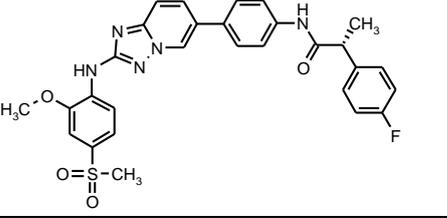
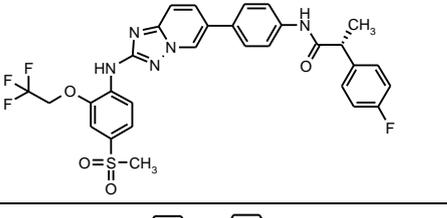
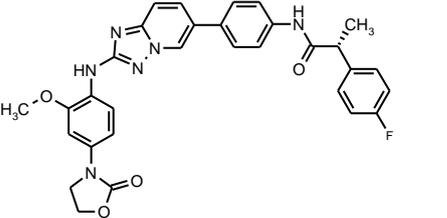
- IC<sub>50</sub> визначені в аналізі клітинної проліферації HeLa (як описано вище) нижче, ніж 600 нМ. IC<sub>50</sub> переважних сполук навіть нижче, ніж 400 нМ. IC<sub>50</sub> більш переважних сполук навіть нижче, ніж 200 нМ. IC<sub>50</sub> найбільш переважних сполук навіть нижче, ніж 100 нМ.

Наступна таблиця показує перевагу сполук відповідно до даного винаходу для порівняння з сполуками відповідно до попереднього рівня техніки, а також з сполуками які структурно схожі на сполуки відповідно до даного винаходу але які не підпадають під формулу (I), як визначено тут.

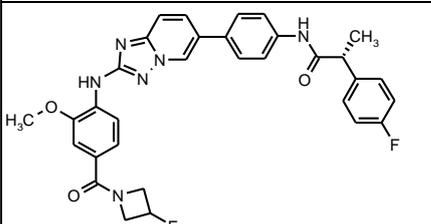
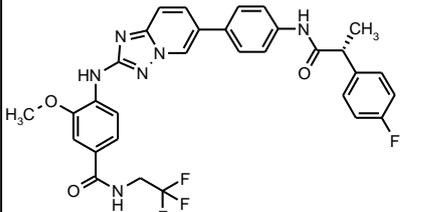
5

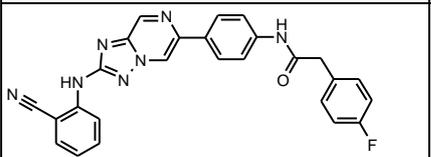
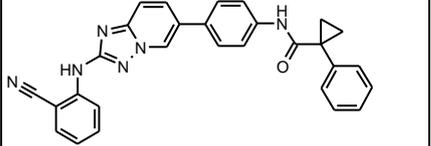
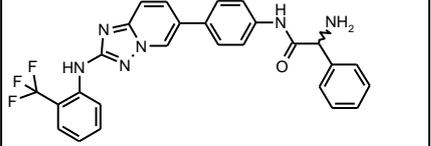
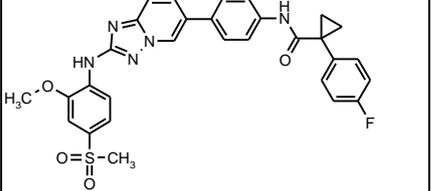
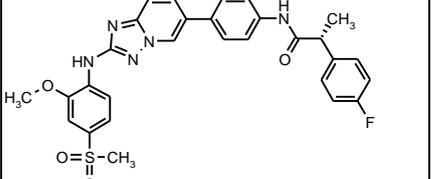
Формула	Опис приклада	Мікрохромосоми печінки щура; Fmax [%]	Мікрохромосоми печінки собаки; Fmax [%]
	порівняльний приклад		15
	порівняльний приклад розкритий в WO 2011/063908 A1	40	
	порівняльний приклад розкритий в WO2011/063908 A1	40	
	порівняльний приклад розкритий в WO2011/063908 A1	19	
	порівняльний приклад	27	
	порівняльний приклад	26	
	порівняльний приклад в PCT/EP2011/059806	48	
	порівняльний приклад		12

Продовження

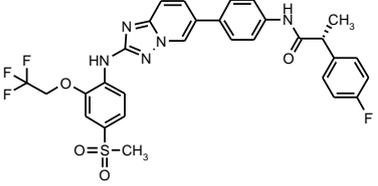
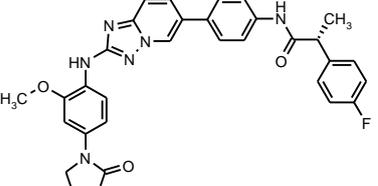
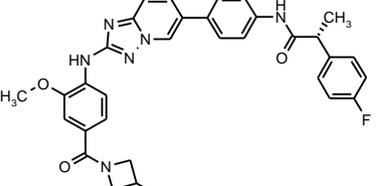
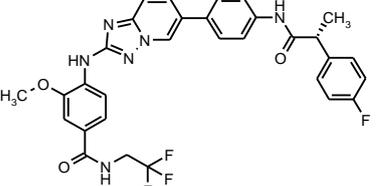
Формула	Опис приклада	Мікрохромосоми печінки щура; Fmax [%]	Мікрохромосоми печінки собаки; Fmax [%]
	порівняльний приклад		40
	порівняльний приклад в патентній заявці EP № 11167139.2		17
	порівняльний приклад в патентній заявці EP № 11167872.8		10
	порівняльний приклад в патентній заявці EP № 11167872.8		25
	Приклад за винаходом 01.01	92	64
	Приклад за винаходом 01.03	93	55
	Приклад за винаходом 01.09	58	48

Продовження

Формула	Опис приклада	Мікрохромосоми печінки щура; Fmax [%]	Мікрохромосоми печінки собаки; Fmax [%]
	Приклад за винаходом 01.07	83	86
	Приклад за винаходом 01.04	87	94

Структура	Опис приклада	Mps-1 інгібування, IC <sub>50</sub> (аналіз із 10 мкМ АТФ)	Інгібування клітинної проліферації, Клітинна лінія: HeLa; IC <sub>50</sub>
	порівняльний приклад		1500 нМ
	порівняльний приклад	11 нМ	1400 нМ
	порівняльний приклад розкритий в WO 2011/063908 A1	13 нМ	
	порівняльний приклад	15 нМ	
	Приклад винаходом 01.01	< 1 нМ	< 400 нМ

Продовження

Структура	Опис приклада	Mps-1 інгібування, IC <sub>50</sub> (аналіз із 10 мкМ АТФ)	Інгібування клітинної проліферації, Клітинна лінія: HeLa; IC <sub>50</sub>
	Приклад винаходом 01.03	за < 1 нМ	< 200 нМ
	Приклад винаходом 01.09	за < 1 нМ	< 400 нМ
	Приклад винаходом 01.07	за < 1 нМ	< 100 нМ
	Приклад винаходом 01.04	за < 1 нМ	< 400 нМ

Документи з попереднього рівня техніки	Приклад №	Mps-1 інгібування, IC <sub>50</sub> (аналіз із 10 мкМ АТФ)	Інгібування клітинної проліферації, Клітинна лінія: HeLa; IC <sub>50</sub>
WO 2011/064328 A1	11.001	20 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.002	21 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.005	27 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.006	28 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.007	66 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.018	58 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.028		1100 нМ
WO 2011/064328 A1	11.029		630 нМ
WO 2011/064328 A1	11.030	16 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.031	18 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.032	20 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.033	23 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.037		1100 нМ
WO 2011/064328 A1	11.042	53 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.043	60 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.076		730 нМ
WO 2011/064328 A1	11.077	16 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.078	23 нМ	

Продовження

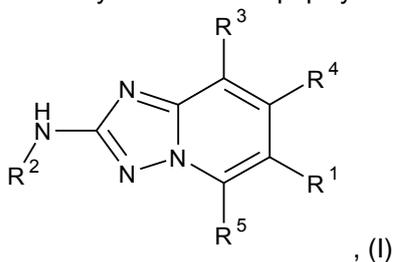
Документи з попереднього рівня техніки	Приклад №	Mps-1 інгібування, IC50 (аналіз із 10 мкМ АТФ)	Інгібування клітинної проліферації, Клітинна лінія: HeLa; IC50
WO 2011/064328 A1	11.079	24 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.080	25 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.081	28 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.083	32 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.084	40 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.085		1800 нМ
WO 2011/064328 A1	11.086		2200 нМ
WO 2011/064328 A1	11.087		870 нМ
WO 2011/064328 A1	11.088	15 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.089	25 нМ	
WO 2011/064328 A1	11.091		1300 нМ
WO 2011/064328 A1	11.092		820 нМ
WO 2011/064328 A1	11.093		2400 нМ
WO 2011/064328 A1	11.094		1400 нМ
WO 2011/064328 A1	11.095		2000 нМ
WO 2011/064328 A1	11.096		1900 нМ

Документи з попереднього рівня техніки	Приклад №	Інгібування клітинної проліферації, Клітинна лінія: HeLa; IC50	Мікрохромосоми печінки щура; Fmax [%]
WO 2011/063908 A1	3.3	1500 нМ	
WO 2011/063908 A1	3.4	1300 нМ	
WO 2011/063908 A1	3.5		27
WO 2011/063908 A1	3.6		40
WO 2011/063908 A1	3.9		21
WO 2011/063908 A1	3.10	930 нМ	
WO 2011/063908 A1	3.11		25
WO 2011/063908 A1	4.1		40
WO 2011/063908 A1	7.1		29

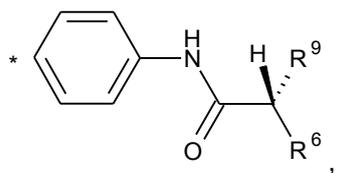
## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5

1. Сполука загальної формули (I):

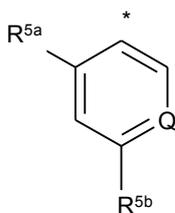


де:

R<sup>1</sup> являє собою

10

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули; R<sup>2</sup> являє собою



де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

R<sup>3</sup> являє собою атом водню;

R<sup>4</sup> являє собою атом водню;

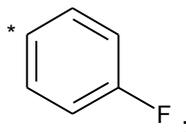
5 R<sup>5</sup> являє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну групу;

R<sup>5a</sup> являє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси-, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

R<sup>5b</sup> являє собою групу, вибрану із:

-C(=O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(=O)NR<sup>8</sup>R<sup>7</sup>, -N(R<sup>7</sup>)C(=O)OR<sup>8</sup>, R<sup>7</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-;

R<sup>6</sup> являє собою групу



10

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули;

де зазначена група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, однаково або по-різному, за допомогою атома галогену або метильної групи;

R<sup>7</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкільну- або циклопропільну групу;

15 R<sup>8</sup> являє собою атом водню або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільну- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільну групу,

де зазначена C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкільна- або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільна група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за допомогою атома галогену;

або

20 R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані, означають від 4- до 6-членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково або по-різному, за допомогою атома галогену, групи C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу- або C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси-;

R<sup>9</sup> являє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, -N(H)R<sup>8</sup>, -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, N(H)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-, N(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу-;

25

i Q являє собою СН або N;

або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

2. Сполука за п. 1, де:

30 R<sup>5</sup> являє собою атом водню;

або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

3. Сполука за п. 1 або 2, де:

Q являє собою СН;

або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

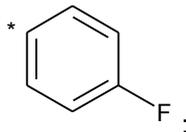
35 4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де:

R<sup>5a</sup> являє собою групу, вибрану із: C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-, галоген-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкокси-;

або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де:

R<sup>6</sup> являє собою групу



40

де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули; або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де:

R<sup>9</sup> являє собою групу, вибрану із: метилу-, гідрокси-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкілу-, -NH<sub>2</sub>, -N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-алкіл-N(R<sup>10</sup>)R<sup>10</sup>;

45

R<sup>10</sup> являє собою атом водню або метильну групу;

або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де:  
 $R^9$  являє собою групу, вибрану із: метилу-, гідроксиметилу-,  $-NH_2$ ;  
або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де:  
5  $R^{5b}$  являє собою групу, вибрану із:  
 $-C(=O)N(H)R^8$ ,  $-C(=O)NR^8R^7$ ;  
 $R^7$  являє собою  $C_1$ - $C_3$ -алкільну групу;  
 $R^8$  являє собою атом водню або  $C_1$ - $C_3$ -алкільну групу;  
де зазначена  $C_1$ - $C_3$ -алкільна група є необов'язково заміщеною, один або більше разів, за  
10 допомогою атома галогену;  
або  
 $R^7$  і  $R^8$  разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані, означають від 4- до 6-  
членне гетероциклічне кільце, яке є необов'язково заміщеним, один або більше разів, однаково  
або по-різному, за допомогою атома галогену;  
15 або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де:  
 $R^{5b}$  являє собою  $-N(R^7)C(=O)OR^8$ -групу;  
 $R^7$  і  $R^8$  разом із молекулярним фрагментом, до якого вони приєднані, означають від 4- до 6-  
членне гетероциклічне кільце;  
20 або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де:  
 $R^{5b}$  являє собою  $R^7-S(=O)_2$ -групу;  
 $R^7$  являє собою  $C_1$ - $C_3$ -алкільну групу;  
або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.
- 25 11. Сполука за п. 1, яка вибрана із групи, що складається із:  
(2R)-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-  
а]піридин-6-іл)феніл]пропанаміду,  
(2R)-N-[4-(2-{{2-етокси-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-  
2-(4-фторфеніл)пропанаміду,  
30 (2R)-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)-  
феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанаміду,  
4-{{6-(4-{{(2R)-2-(4-фторфеніл)пропаноїл}аміно}феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-  
метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензаміду,  
4-{{6-(4-{{(2R)-2-(4-фторфеніл)пропаноїл}аміно}феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-  
35 3-метоксибензаміду,  
4-{{6-(4-{{(2R)-2-(4-фторфеніл)пропаноїл}аміно}феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-  
3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,  
(2R)-N-{4-[2-{{4-{{(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл}-2-метоксифеніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-  
а]піридин-6-іл}феніл]-2-(4-фторфеніл)пропанаміду,  
40 (2R)-N-[4-(2-{{4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-метоксифеніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-  
іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)пропанаміду,  
(2R)-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{2-метокси-4-(2-оксо-1,3-оксалідин-3-іл)феніл]-  
аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанаміду,  
(-)-2-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-N-[4-(2-{{4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-  
45 трифторетокси)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанаміду,  
(2R)-2-аміно-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{2-метокси-4-(метилсульфоніл)-  
феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]етанаміду,  
4-{{6-(4-{{(2R)-2-(4-фторфеніл)пропаноїл}аміно}феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-  
метокси-N,N-диметилбензаміду,  
50 (2R)-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{2-метокси-4-(піролідин-1-  
ілкарбоніл)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанаміду,  
(2R)-N-{4-[2-{{4-{{(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл}-2-(2,2,2-  
трифторетокси)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл]-2-(4-  
фторфеніл)пропанаміду,  
55 (2R)-2-(4-фторфеніл)-N-{4-[2-{{4-{{(3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл}-2-(2,2,2-  
трифторетокси)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл]пропанаміду,  
(2R)-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-2-(2,2,2-  
трифторетокси)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанаміду,  
(2S)-2-(4-фторфеніл)-3-гідрокси-N-[4-(2-{{2-метокси-4-  
60 (метилсульфоніл)феніл}аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]пропанаміду,

(2S)-N-{4-[2-({4-[(3-фторазетидиніл)карбоніл]-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл}-2-(4-фторфеніл)-3-гідроксипропанаміду,

5 (2R)-2-аміно-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]етанаміду,

(2R)-2-аміно-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{2-метокси-4-(2-оксо-1,3-оксалідин-3-іл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]етанаміду,

(2R)-2-аміно-N-{4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-

10 метоксифеніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл}-2-(4-фторфеніл)етанаміду,  
(2R)-2-аміно-N-[4-(2-{{4-(азетидин-1-ілкарбоніл)-2-метоксифеніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)етанаміду,

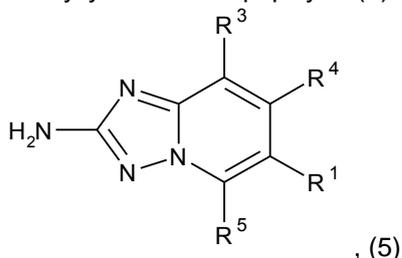
(2R)-2-аміно-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{2-метокси-4-(піролідин-1-ілкарбоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]етанаміду,

(2R)-2-аміно-N-{4-[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]-2-(2,2,2-

15 трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл}-2-(4-фторфеніл)етанаміду

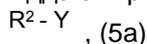
i  
(2R)-2-аміно-2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{4-(піролідин-1-ілкарбоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]етанаміду,  
або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або їх суміш.

20 12. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за будь-яким із пп. 1-11, в якому проміжну сполуку загальної формули (5):



де R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) в будь-якому із пп. 1-7,

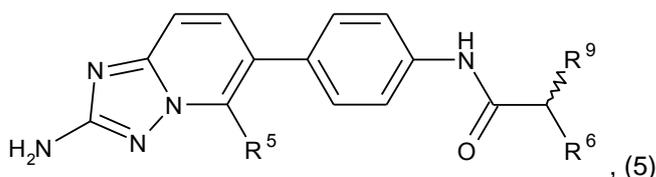
25 піддають реакції із сполукою загальної формули (5а):



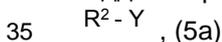
де R<sup>2</sup> має значення, як визначено для сполук загальної формули (I) в будь-якому із пп. 1-7, і Y являє собою відхідну групу,

таким чином отримують сполуку загальної формули (I).

30 13. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за будь-яким із пп. 1-11, в якому проміжну сполуку загальної формули (5):

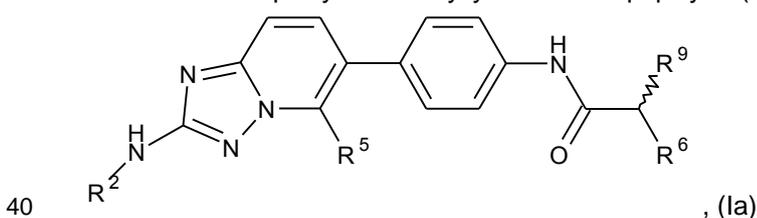


де R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> і R<sup>9</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) вище, піддають реакції із сполукою арилу загальної формули (5а):



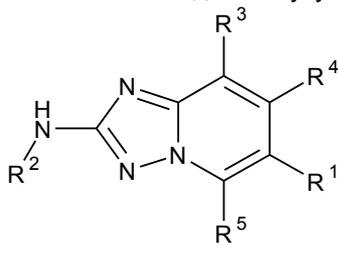
де R<sup>2</sup> має значення, як визначено для сполук загальної формули (I) вище, і Y являє собою відхідну групу, наприклад, таку як атом галогену або група трифторметилсульфонілокси або нафторбутилсульфонілокси,

таким чином отримують сполуку загальної формули (Ia):

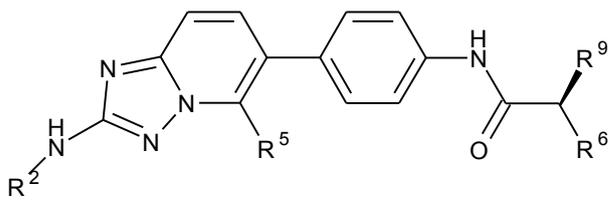


40

де  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^9$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) вище; і необов'язково: де сполуку формули (I):

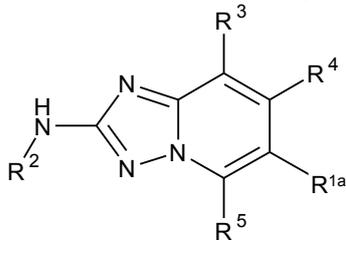


5 де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) вище, відділяють від сполуки формули (Ib):



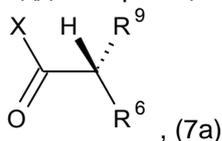
де  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  і  $R^9$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) вище.

14. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за будь-яким із пп. 1-11, в якому проміжну сполуку загальної формули (7):



10

де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) в будь-якому із пп. 1-7, і  $R^{1a}$  являє собою фенільну групу, до якої  $-NH_2$ -замісник приєднаний в пара-положенні, піддають реакції із сполукою загальної формули (7a):

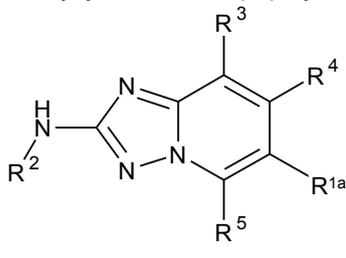


15

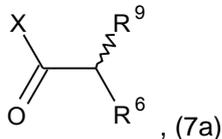
де  $R^9$  і  $R^6$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) вище, і X являє собою придатну функціональну групу, через яку  $R^{1b}$  сполуки  $R^{1b}-X$  (7a) можна сполучати, за допомогою реакції сполучення, на зв'язку  $-NH_2$ -замісника до фенільної групи  $R^{1a}$  сполуки (7), таким чином отримують сполуку загальної формули (I).

20

15. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за будь-яким із пп. 1-11, в якому проміжну сполуку загальної формули (7):

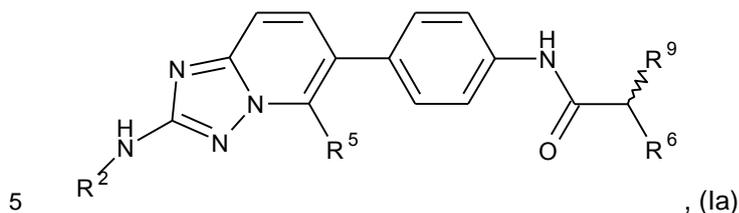


де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) вище, і  $R^{1a}$  являє собою фенільну групу, до якої  $-NH_2$ -замісник приєднаний в пара-положенні, піддають реакції із сполукою загальної формули (7a):

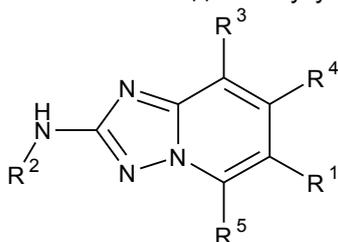


25

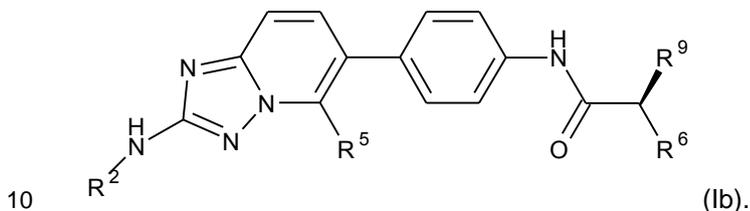
де  $R^9$  і  $R^6$  мають значення, які зазначені в будь-якому із пп. 1-11, і  $X$  являє собою придатну функціональну групу, через яку  $-C(O)C(H)R^6R^9$ -групу сполуки (7a) можна сполучати, за допомогою реакції сполучення на зв'язку  $-NH_2$ -замісника до фенільної групи  $R^{1a}$  сполуки (7), таким чином отримують сполуку загальної формули (Ia):



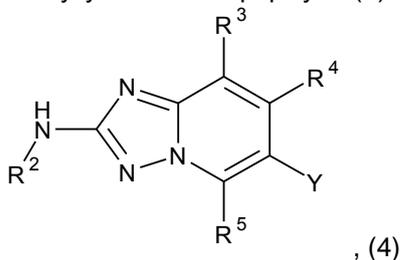
і необов'язково: де сполуку формули (I)



відділяють від сполуки формули (Ib)



16. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за будь-яким із пп. 1-11, в якому проміжну сполуку загальної формули (4):

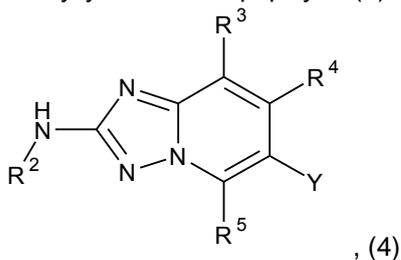


15 де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, які зазначені в будь-якому із пп. 1-11, і  $Y$  являє собою відхідну групу, піддають реакції із сполукою загальної формули:

$R^1-Z$ ,  
де  $R^1$  має значення, яке вказане в будь-якому із пп. 1-11, і  $Z$  являє собою боронову кислоту або складний ефір боронової кислоти,

20 таким чином отримують сполуку загальної формули (I).

17. Спосіб одержання сполуки загальної формули (I) за будь-яким із пп. 1-11, в якому проміжну сполуку загальної формули (4):

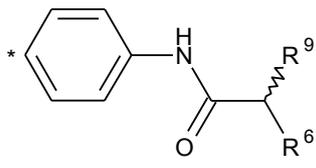


25 де  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, які зазначені в будь-якому із пп. 1-11, і  $Y$  являє собою відхідну групу;

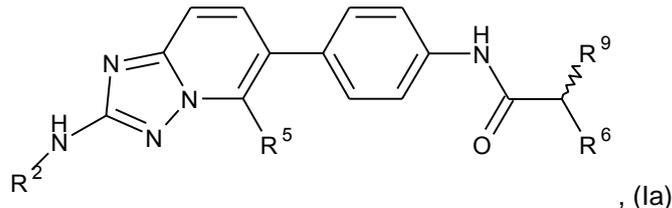
і піддають реакції із сполукою загальної формули:

$R^1-Z$ ,

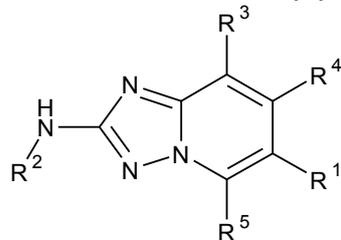
де  $R^1$  являє собою



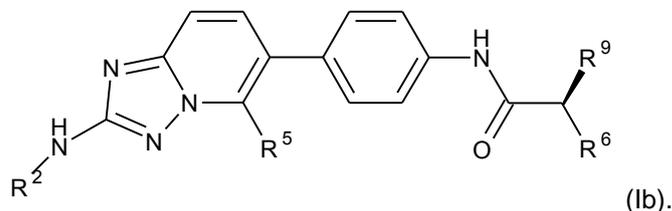
- 5 де \* означає точку приєднання зазначеної групи до решти молекули,  $R^6$  і  $R^9$  мають значення, які зазначені в будь-якому із пп. 1-11, і  $Z$  являє собою боронову кислоту або складний ефір боронової кислоти; таким чином отримують сполуку загальної формули (Ia):



- 10 і необов'язково: де сполуку формули (I)



відділяють від сполуки формули (Ib)



- 15 18. Сполука за будь-яким із пп. 1-11 або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, переважно її фармацевтично прийнятна сіль, або їх суміш для застосування у лікуванні або профілактиці захворювання.

19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-11 або її таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, переважно її фармацевтичну прийнятну сіль, або їх суміш і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

20. Фармацевтична комбінація, що містить:

- одну або більше сполук за будь-яким із пп. 1-11 або їх таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, переважно її фармацевтично прийнятну сіль, або їх суміш;

і

- 25 - один або більше агентів, які вибрані із групи, що містить: таксан, такий як доцетаксел, паклітаксел або таксол; епотилон, такий як іксабепілон, патупілон або сагопілон; мітоксантрон; преднізолон; дексаметазон; естрамустин; вінбластин; вінкрисдин; доксорубіцин; адриаміцин; ідарубіцин; даунорубіцин; блеоміцин; етопосид; циклофосфамід; іфосфамід; прокарбазин; мелфалан; 5-фторурацил; капецитабін; флударабін; цитарабін; Ara-C; 2-хлор-2'-деоксіденозин; тіогуанін; антиандроген, такий як флутамід, ципротерону ацетат або бікалутамід; бортезоміб; похідне платини, наприклад цисплатин або карбоплатин; хлорамбуцил; метотрексат і ритуксимаб.

- 30 21. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-11 або її таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, переважно її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші для лікування або профілактики захворювання.

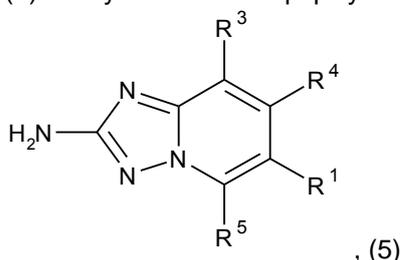
35

22. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-11 або її таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, переважно її фармацевтично прийнятної солі, або їх суміші для одержання лікарського препарату для лікування або профілактики захворювання.

23. Застосування за будь-яким із пп. 18, 21 або 22, де зазначені захворювання являють собою захворювання неконтрольованого росту клітин, проліферації і/або виживання, невідповідних клітинних імунних реакцій або невідповідних клітинних запальних реакцій або захворювання, які супроводжуються неконтрольованим ростом клітин, проліферацією і/або виживанням, невідповідними клітинними імунними реакціями або невідповідними клітинними запальними реакціями, зокрема, де неконтрольований ріст клітин, проліферація і/або виживання, невідповідні клітинні імунні реакції або невідповідні клітинні запальні реакції опосередковуються Mps-1-кіназою, такі як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини і/або їх метастази, наприклад лейкози і МДС, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини мозку і метастази головного мозку, пухлини грудної клітки, включаючи недрібноклітинний або дрібноклітинний рак, шлунково-кишкові пухлини, ендокринні пухлини, гінекологічні пухлини і пухлини молочної залози, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і простати, пухлини шкіри і саркоми і/або їх метастази.

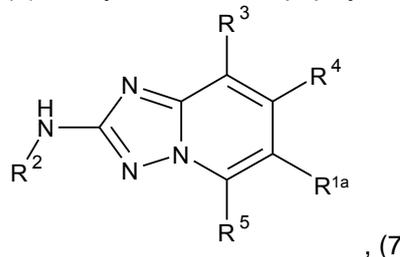
24. Застосування

(a) сполуки загальної формули (5):



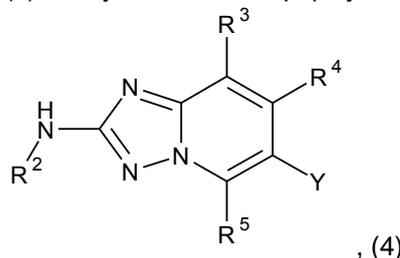
- 20 де R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) в будь-якому із пп. 1-11,  
або

(b) сполуки загальної формули (7)



- 25 де R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) в будь-якому із пп. 1-11, і R<sup>1a</sup> являє собою фенільну групу, до якої -NH<sub>2</sub>-замісник приєднаний в пара-положенні,  
або

(c) сполуки загальної формули (4)



- 30 де R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> мають значення, визначені для сполук загальної формули (I) в будь-якому із пп. 1-11, і Y являє собою відхідну групу,  
для одержання сполуки загальної формули (I) за будь-яким із пп. 1-11.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

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

---

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