

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Винахід відноситься до заміщених 4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-онових сполук, до способу їх одержання та їх застосування.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Однією з найбільш фундаментальних характеристик ракових клітин є їх здатність до підтримання хронічної проліферації, тоді як в нормальних тканинах входження в цикл ділення клітин і прогресування згаданого циклу жорстко контролюється для забезпечення гомеостазу числа клітин і підтримання нормальної функції тканин клітин. Було підкреслено, що втрата контролю проліферації є однією з шести ознак раку [Hanahan D and Weinberg RA, Cell 100, 57, 2000; Hanahan D and Weinberg RA, Cell 144, 646, 2011].

Цикл ділення еукаріотичних клітин (або клітинний цикл) забезпечує подвоєння геному і його розподіл серед дочірніх клітин шляхом проходження через координовану і регульовану послідовність подій. Клітинний цикл розділений на чотири послідовні стадії:

1. G1 фаза являє собою час до реплікації ДНК, протягом якого клітина росте і є чутливою до зовнішніх стимулів.

2. В S фазі клітина реплікує свою ДНК, і

3. В G2 фазі здійснюється підготовка для входження в мітоз.

4. В мітозі (M фаза), подвоєні хромосоми, підтримувані апаратом побудованого з мікротрубочок веретена, розходяться і ділення клітини на дві дочірні клітини завершується.

Для забезпечення виключно високої точності, необхідної для правильного розподілу хромосом серед дочірніх клітин, проходження клітинного циклу строго регулюється і контролюється. Ферменти, які необхідні для прогресування циклу, повинні бути активовані в потрібний час, а також знову відключені, як тільки пройде відповідна фаза. Відповідні контрольні точки ("checkpoints") зупиняють або затримують прогресування клітинного циклу, якщо виявляється пошкодження ДНК, або ще не завершена(-е) реплікація ДНК або створення апарату веретена. Мітотична контрольна точка (також відома як контрольна точка веретена або контрольна точка складання веретена) контролює правильне приєднання мікротрубочок апарату веретена до кінетохор (сайт приєднання мікротрубочок) подвоєних хромосом. Мітотична контрольна точка активна до тих пір, поки присутні неприєднанні кінетохори, і генерує сигнал очікування, щоби надати клітині, яка ділиться, час для того, щоби забезпечити приєднання кожного кінетохора до полюса веретена ділення і виправити помилки приєднання. Таким чином, мітотична контрольна точка оберігає мітотичну клітину від завершення ділення з неприєднаними або неправильно приєднаними хромосомами [Suijkerbuijk SJ and Kops GJ, Biochem. Biophys. Acta 1786, 24, 2008; Musacchio A and Salmon ED, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 8, 379, 2007]. Після того, як всі кінетохори приєднуються до полюсів мітотичного веретена коректним біполярним (амфітельним) чином, вимоги контрольної точки виконуються і клітина входить в анафазу і продовжує мітоз.

Мітотична контрольна точка встановлюється складною мережею ряду есенціальних білків, в тому числі членами сімейств MAD (білки мітотичного блоку, MAD 1-3) і Bub (білки брунькування, що не інгібуються бензімідазолом, Bub 1-3), кіназою Mps1, cdc20, а також іншими компонентами [розглянутими в Bolanos-Garcia VM і Blundell TL, Trends Biochem. Sci. 36, 141, 2010], багато з яких надекспресуються в проліферуючих клітинах (наприклад, ракових клітинах) і тканинах [Yuan B і ін., Clin. Cancer Res. 12, 405, 2006]. Головною функцією мітотичної контрольної точки, вимоги якої не виконані, є підтримання комплексу стимуляції анафази/циклосоми (APC/C) в неактивному стані. Як тільки вимоги контрольної точки виконуються, APC/C убіквітинлігаза націлюється на циклін B і секьюрін для протеолітичного розпаду, що приводить до розділення парних хромосом і виходу з мітозу.

Неактивні мутації Ser/Thr кінази Bub1 запобігали затримці прогресування мітозу при обробці клітин дріжджів *S. cerevisiae* дестабілізуючими мікротрубочки лікарськими засобами, що призвело до ідентифікації Bub1 як білка мітотичної контрольної точки [Roberts BT і ін., Mol. Cell Biol., 14, 8282, 1994]. У ряді недавніх публікацій наводяться докази того, що Bub1 відіграє множину ролей під час мітозу, що було розглянуто дослідником Елов [Elowe S, Mol. Cell. Biol. 31, 3085, 2011]. Зокрема, Bub1 є одним з перших білків мітотичної контрольної точки, який зв'язується з кінетохорами подвоєних хромосом і, можливо, діє як підтримуючий білок для складання комплексу мітотичної контрольної точки. Крім того, через фосфорилування гістону H2A, Bub1 локалізує білок шугошин в ділянці центромер хромосом для запобігання передчасної сегрегації парних хромосом [Kawashima і ін. Science 327, 172, 2010]. До того ж, разом з Thr-3 фосфорилуваним гістоном H3, білок шугошин функціонує як сайт зв'язування для хромосомного пасажирського комплексу, який включає білки сурвівін, бореалін, INCENP і аврора B. Хромосомний пасажирський комплекс розглядається як датчик напруження в механізмі мітотичної контрольної точки, який розчиняє неправильно сформовані приєднання мікротрубочок до кінетохор, такі як синтелік (обидві сестринські кінетохори приєднані до одного полюса веретена ділення) або меротелік (одна кінетохора приєднана до двох полюсів веретена ділення) приєднання [Watanabe Y, Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 75, 419, 2010].

Нещодавно отримані дані вказують на те, що фосфорилування гістону H2A за Thr 121 за допомогою Bub1 кінази достатньо для локалізації AuroraB кінази для реалізації контрольної точки виправлення помилок приєднання [Ricke і ін. J. Cell Biol. 199, 931-949, 2012].

Недостатнє функціонування мітотичної контрольної точки пов'язують з анеуплоїдією і онкогенезом [Weaver BA and Cleveland DW, Cancer Res. 67, 10103, 2007; King RW, Biochim Biophys Acta 1786, 4, 2008]. На противагу цьому, було визнано, що повне інгібування мітотичної контрольної точки призводить до критично неправильної сегрегації хромосом і індукції апоптозу в пухлинних клітинах [Kops GJ і ін., Nature Rev. Cancer 5, 773, 2005; Schmidt M і Medema RH, Cell Cycle 5, 159, 2006; Schmidt M і Bastians H, Drug Res. Updates 10, 162, 2007]. Таким чином, нейтралізація мітотичної контрольної точки за допомогою фармакологічного інгібування компонентів мітотичної контрольної точки, таких як Bub1 кіназа, являє собою новий підхід для лікування проліферативних порушень, в тому числі солідних пухлин, таких як карциноми, саркоми, лейкемії і лімфолейкозів або інших порушень, пов'язаних з неконтрольованою клітинною проліферацією.

Даний винахід відноситься до хімічних сполук, які інгібують Bub1 кіназу.

Визнані антимітотичні лікарські засоби, такі як алкалоїди барвінку, таксани або епотилони, активують мітотичну контрольну точку, викликаючи мітотичний блок або шляхом стабілізації, або дестабілізації динаміки мікротрубочок. Цей блок запобігає розділенню подвоєних хромосом з утворенням двох дочірніх клітин. Тривалий блок мітозу приводить клітину або до виходу з мітозу без цитокінезу (мітотичне проковзування або адаптація), або до мітотичної катастрофи, що приводить до загибелі клітин [Rieder CL і Maiato H, Dev. Cell 7, 637, 2004]. На відміну від цього, інгібітори Bub1 запобігають утворенню і/або функціонуванню мітотичної контрольної точки і/або механізмів корекції помилок приєднання мікротрубочка-кінетохор, що в кінцевому підсумку призводить до критично неправильної сегрегації хромосом, індукції апоптозу і загибелі клітин.

Ці дані досліджень вказують на те, що інгібітори Bub1 повинні мати терапевтичну цінність для лікування проліферативних порушень, пов'язаних з посиленими неконтрольованими процесами клітинної проліферації, таких як, наприклад, рак, запалення, артрит, вірусні захворювання, серцево-судинні захворювання, або грибкові захворювання, у теплокровної тварини, такої як людина.

[WO 2013/050438, WO 2013/092512, WO 2013/167698, WO 2014/147203, WO 2014/147204, WO2014202590, WO2014202588, WO2014202584, WO2014202583] описують заміщені індазоли, заміщені піразоли, заміщені циклоалкілпіразоли, які є інгібіторами Bub1 кінази.

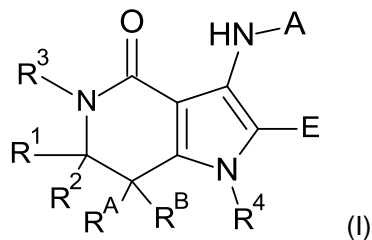
[WO 2010/145998] описує піримідинілпіролопіридинонові похідні, які можуть бути придатними як інгібітори кінази.

З огляду на те, що, в особливості, ракове захворювання, що виражається неконтрольованими процесами клітинної проліферації в тканинах різних органів тіла людини або тварини, до даного часу не вважається контрольованим захворюванням у тій достатній кількості вже існуючих терапій лікарськими засобами, існує нагальна потреба в забезпеченні додаткових нових терапевтично корисних лікарських засобів, які переважно інгібують нові мішені і забезпечують нові, додаткові терапевтичні можливості (наприклад, лікарських засобів з покращеними фармакологічними властивостями).

Опис винаходу

Тому, інгібітори Bub1 являють собою цінні сполуки, які повинні доповнювати можливі методи лікування або як окремі засоби, або в комбінації з іншими лікарськими засобами.

Згідно з першим аспектом, винахід відноситься до сполук формули (I),



в якій:

R¹ являє собою водень, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл;

R² являє собою водень, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл; або

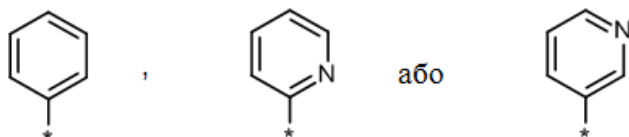
R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце;

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, R¹¹-C(O)-, R¹¹O-C(O)- або феніл-C₁-C₃-алкіл-, де зазначена фенільна група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵;

R⁴ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл-;

R^A являє собою водень, гідрокси або C₁-C₄-алкіл;

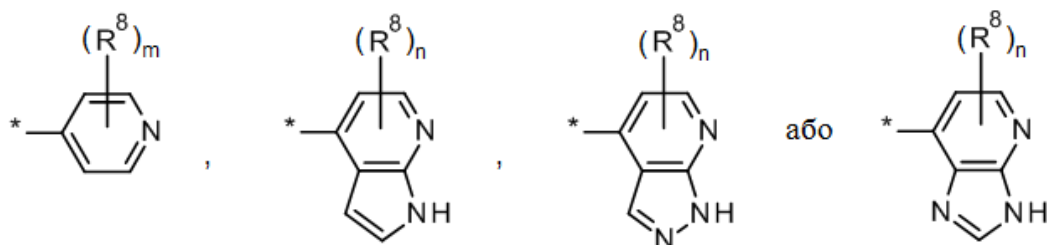
R^B являє собою водень; або
 R^B та R^2 разом утворюють додатковий зв'язок;
 А являє собою групу, вибрану із наступних:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули та зазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R^5 ;

R^5 являє собою гідрокси, галоген, ціано, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкіл або C_1 - C_4 -галогеналкокси;

Е являє собою групу, вибрану із наступних:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R^8 являє собою, незалежно один від одного, галоген, гідрокси, нітро, ціано, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_3 - C_6 -галогенциклоалкіл, $R^9R^{10}N$ -, $R^{11}C(O)NH$ -, $R^{11}O-C(O)NH$ - або $R^9R^{10}N-C(O)NH$ -;

де зазначена група C_1 - C_6 -алкокси необов'язково заміщена один, два або три рази, незалежно одна від одної, галогеном та необов'язково заміщена один раз гідрокси, C_1 - C_4 -алкокси, $R^9R^{10}N$ -, C_3 - C_6 -циклоалкілом, 4- - 7-членним гетероциклоалкіл або фенілом, який необов'язково заміщений один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R^5 ;

R^9 , R^{10} являють собою, незалежно один від одного, водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, C_3 - C_6 -галогенциклоалкіл або феніл, де вказана фенільна група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R^5 , або

R^9 та R^{10} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне азот-вмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом або гетероатом-вмісну групу, вибрану із O, NH та S, та яке може бути необов'язково заміщене, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R^5 ;

R^{11} являє собою, незалежно один від одного, C_1 - C_4 -алкіл, C_3 - C_6 -циклоалкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл або C_3 - C_6 -галогенциклоалкіл;

m являє собою 0, 1, 2 або 3;

n являє собою 0, 1, або 2;

або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

В другому аспекті, винахід відноситься до сполук формули (I), як описано вище,

де

R^1 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -галогеналкіл;

R^2 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -галогеналкіл; або

R^1 та R^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце;

R^3 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -галогеналкіл, $R^{11}C(O)$ - або $R^{11}O-C(O)$ -;

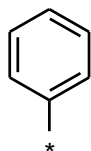
R^4 являє собою водень, C_1 - C_4 -алкіл або C_1 - C_4 -алкокси- C_2 - C_4 -алкіл-;

R^A являє собою водень, гідрокси або C_1 - C_4 -алкіл;

R^B являє собою водень; або

R^B та R^2 разом утворюють додатковий зв'язок;

А являє собою групу

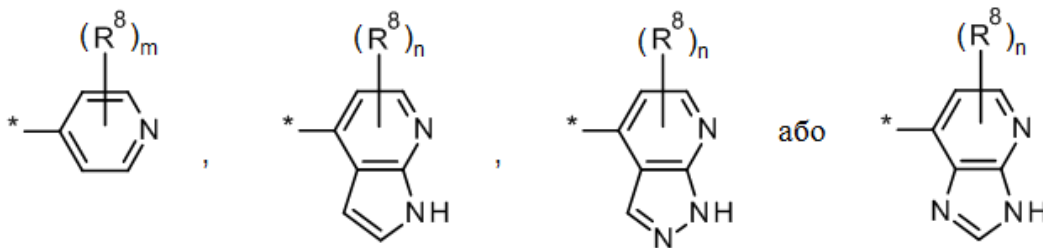


де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули, та зазначена група

необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵;

R⁵ являє собою гідрокси, галоген, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкіл або C₁-C₄-галогеналкокси;

E являє собою групу, вибрану із наступних:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, гідрокси, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-,

де зазначена група C₁-C₆-алкокси необов'язково заміщена один, два або три рази, незалежно одна від одної, галогеном або необов'язково заміщена один раз гідрокси, C₁-C₄-алкокси, R⁹R¹⁰N-, C₃-C₆-циклоалкілом, 4- - 7-членним гетероциклоалкілом або фенілом, який необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R⁵;

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл або феніл, де зазначена фенільна група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵, або

R⁹ та R¹⁰ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне азот-вмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом або гетероатом-вмісну групу, вибрану із O, NH або S, та яке може бути необов'язково заміщене, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R⁵;

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл або C₃-C₆-галогенциклоалкіл;

m являє собою 0, 1, 2 або 3;

n являє собою 0, або 1;

або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

В третьому аспекті, винахід відноситься до сполук формули (I) як описано вище,

де:

R¹ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл;

R² являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл; або

R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце;

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, R¹¹-C(O)- або R¹¹O-C(O)-;

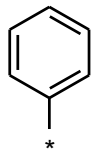
R⁴ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл;

R^A являє собою водень, гідрокси або C₁-C₄-алкіл;

R^B являє собою водень; або

R^B та R² разом утворюють додатковий зв'язок;

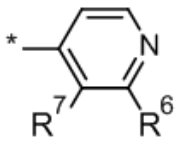
A являє собою групу



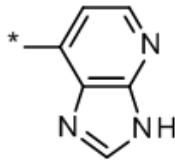
де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули та зазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵;

R⁵ являє собою гідрокси, галоген, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкіл або C₁-C₄-галогеналкокси;

E являє собою групу, вибрану із наступних:



або



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R⁶, R⁷ являє собою, незалежно один від одного, водень, галоген, гідрокси, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-,

де зазначена група C₁-C₆-алкокси необов'язково заміщена один, два або три рази, незалежно одна від одної, галогеном або необов'язково заміщена один раз гідрокси, C₁-C₄-алкокси, R⁹R¹⁰N-, C₃-C₆-циклоалкілом, 5- - 6-членним гетероциклоалкілом або фенілом, який необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R⁵;

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень або C₁-C₄-алкіл;

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл або C₃-C₆-галогенциклоалкіл;

Або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

В четвертому аспекті, винахід відноситься до сполук формули (I) як описано вище,

де:

R¹ являє собою водень або C₁-C₄-алкіл;

R² являє собою водень або C₁-C₄-алкіл; або

R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалکیلне кільце;

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, R¹¹-C(O)- або R¹¹O-C(O)-;

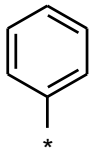
R⁴ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл;

R^A являє собою водень;

R^B являє собою водень; або

R^B та R² разом утворюють додатковий зв'язок;

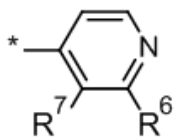
A являє собою групу



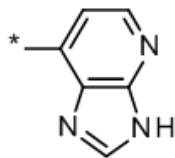
де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули, та зазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵;

R⁵ являє собою галоген;

E являє собою групу, вибрану із наступних:



або



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R⁶, R⁷ являє собою, незалежно один від одного, водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₆-алкокси, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-,

де зазначена група C₁-C₆-алкокси необов'язково заміщена один, два або три рази, незалежно одна від одної, галогеном або необов'язково заміщена один раз гідрокси, метокси, (CH₃)₂N-, циклопропілом, 5-членним гетероциклоалкілом або фенілом, який необов'язково заміщений один раз за допомогою R⁵;

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень або C₁-C₄-алкіл;

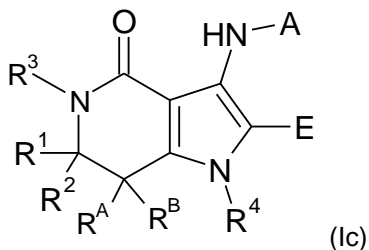
R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл або C₃-C₆-галогенциклоалкіл;

або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

Згідно з п'ятим аспектом, винахід відноситься до сполук формули (I) як описано вище, де:

R¹ являє собою водень або метил;

R² являє собою водень або метил;



в якій:

R¹ являє собою водень, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл;

R² являє собою водень, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл; або

R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце;

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, R¹¹-C(O)-, R¹¹O-C(O)- або феніл-C₁-C₃-алкіл, де зазначена фенільна група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵;

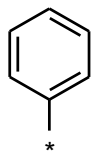
R⁴ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл;

R^A являє собою водень, гідрокси або C₁-C₄-алкіл;

R^B являє собою водень; або

R^B та R² разом утворюють додатковий зв'язок;

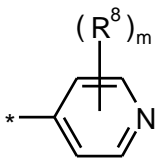
A являє собою групу



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули, та зазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵;

R⁵ являє собою гідрокси, галоген, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкіл або C₁-C₄-галогеналкокси;

E являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, гідрокси, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл або феніл, де зазначена фенільна група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵, або

R⁹ та R¹⁰ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне азот-вмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом або гетероатом-вмісну групу, вибрану із O, NH та S, та яке може бути необов'язково заміщене, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R⁵;

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл або C₃-C₆-галогенциклоалкіл;

m являє собою 0, 1, 2 або 3;

або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

В іншому аспекті, винахід відноситься до сполук формули (I), як визначено вище, які мають формулу (Ic), описану вище,

де

R¹ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл;

R² являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл; або

R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце;

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, R¹¹-C(O)- або R¹¹O-C(O)-;

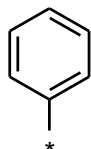
R⁴ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл;

R^A являє собою водень, гідрокси або C₁-C₄-алкіл;

R^B являє собою водень; або

R^B та R² разом утворюють додатковий зв'язок;

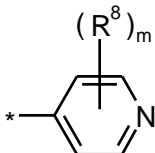
A являє собою групу, вибрану із наступних:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули, та зазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵;

R⁵ являє собою гідрокси, галоген, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкіл або C₁-C₄-галогеналкокси;

E являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, гідрокси, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл або феніл, де зазначена фенільна група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵, або

R⁹ та R¹⁰ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне азот-вмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом або гетероатом-вмісну групу, вибрану із O, NH або S, та яке може бути необов'язково заміщене, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R⁵;

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл або C₃-C₆-галогенциклоалкіл;

m являє собою 0, 1, 2 або 3;

або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

В іншому аспекті, винахід відноситься до сполук формули (I) як визначено вище, які мають формулу (Ic), описану вище,

де:

R¹ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл;

R² являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл; або

R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце;

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, R¹¹-C(O)- або R¹¹O-C(O)-;

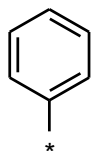
R⁴ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл;

R^A являє собою водень, гідрокси або C₁-C₄-алкіл;

R^B являє собою водень; або

R^B та R² разом утворюють додатковий зв'язок;

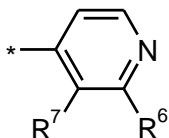
A являє собою групу, вибрану із наступних:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули та зазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵;

R⁵ являє собою гідрокси, галоген, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкіл або C₁-C₄-галогеналкокси;

E являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R⁶, R⁷ являють собою, незалежно один від одного, водень, галоген, гідрокси, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень або C₁-C₄-алкіл;

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл;

або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

В іншому аспекті, винахід відноситься до сполук формули (I) як визначено вище, які мають формулу (Ic), описану вище,

де,

R¹ являє собою водень або C₁-C₄-алкіл;

R² являє собою водень або C₁-C₄-алкіл; або

R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце;

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, R¹¹-C(O)- або R¹¹O-C(O)-;

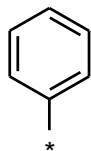
R⁴ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл;

R^A являє собою водень;

R^B являє собою водень; або

R^B та R² разом утворюють додатковий зв'язок;

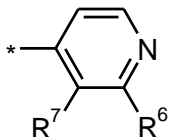
A являє собою групу, вибрану із наступних:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули та зазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵;

R⁵ являє собою галоген;

E являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R⁶, R⁷ являють собою, незалежно один від одного, водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень або C₁-C₄-алкіл;

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл;

або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

В іншому аспекті, винахід відноситься до сполук формули (I) як визначено вище, які мають формулу (Ic), описану вище,

де

R¹ являє собою водень або метил;

R² являє собою водень або метил;

R³ являє собою водень, метил, ізопропіл-C(O)- або трет-бутил-O-C(O)-;

R⁴ являє собою водень, етил або 2-метоксіетил;

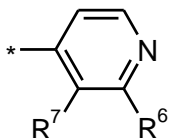
R^A являє собою водень;

R^B являє собою водень; або

R^B та R² разом утворюють додатковий зв'язок;

A являє собою феніл, який необов'язково заміщений одним атомом фтору;

E являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули; и

R⁶ являє собою водень, метил, H₂N-, R¹¹-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

R⁷ являє собою водень, фтор або метил;

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень або етил;

R¹¹ являє собою метил або ізопропіл;

або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

В додатковому аспекті винаходу сполуки формули (I), як описано вище, вибрані із групи, яка складається із наступних сполук:

6,6-диметил-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-(3-метилпіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

1-етил-6,6-диметил-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

1-етил-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

трет-бутил 4-оксо-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5H-піроло[3,2-с]піридин-5-карбоксилат,

3-[(4-фторфеніл)аміно]-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

1-(2-метоксіетил)-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

1-етил-3-[(4-фторфеніл)аміно]-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-(2-метилпіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

1-етил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

N-{4-[4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл]піридин-2-іл}ацетамід,

N-{4-[1-етил-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл]піридин-2-іл}ацетамід,

іл}ацетамід,

2-(3-фторпіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5-дигідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-(3-фторпіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

1-етил-3-{4-[4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл]піридин-2-іл}сечовина,

іл}сечовина,

5-метил-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-(2-амінопіридин-4-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-метил-N-{4-[5-(2-метилпропанол)-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл]піридин-2-іл}пропанамід,

2-(3-фторпіридин-4-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-(3-метоксипіридин-4-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

N-{4-[5-метил-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл]піридин-2-іл}ацетамід,

іл}ацетамід,

N-{4-[5-метил-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл]піридин-2-іл}циклопропанкарбоксамід,

(1R, 2R)-2-фтор-N-{4-[5-метил-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-с]піридин-2-іл]піридин-2-іл}циклопропанкарбоксамід,

2-[3-(2-гідроксіетокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

5-метил-3-(феніламіно)-2-(3-пропоксипіридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

5-метил-3-(феніламіно)-2-[3-(2,2,2-трифторетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

2-[3-(бензилокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

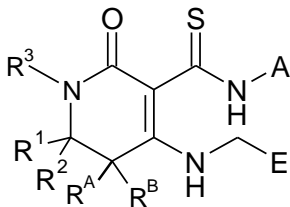
5-метил-3-(феніламіно)-2-[3-(3,3,3-трифторпропокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он,

5-метил-3-(феніламіно)-2-{3-[(3S)-тетрагідрофуран-3-ілметокси]піридин-4-іл}-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 2-[3-(3,3-диметилбутоксипіридин-4-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 2-(3Н-імідазо[4,5-в]піридин-7-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-3-[(4-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-3-[(3-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 (1S, 2S)-2-фтор-N-{4-[5-метил-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-іл]піридин-2-іл}циклопропанкарбоксамід,
 2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-3-[(3-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-3-[(4-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 2-{3-[2-(диметиламіно)етокси]піридин-4-іл}-3-[(4-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 3-[(4-фторфеніл)аміно]-2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он, і
 3-[(3-фторфеніл)аміно]-2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он,
 або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

Один аспект винаходу охоплює сполуки формули (I), описані в прикладах, охарактеризовані за допомогою своїх назв в заголовку, заявлені в пункті 6 формули винаходу, і/або їх структури, а також підкомбінації всіх залишків, окремо розкритих в сполуках прикладів.

Інший аспект згідно з даним винаходом охоплює проміжні сполуки, які використовуються для їх синтезу.

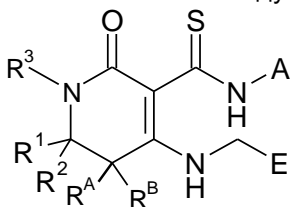
Один із особливих аспектів винаходу охоплює проміжну сполуку (1-2),



1-2

де R¹, R², R³, R^A, R^B, та E мають значення, надані в аспектах та варіантах здійснення винаходу, описаних в даній заявці або за будь-яким із пп. 1-6.

Інший аспект винаходу відноситься до застосування проміжної сполуки (1-2)

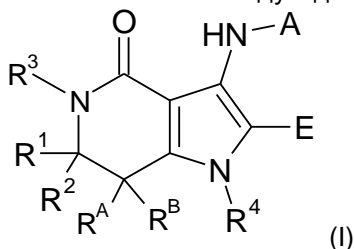


1-2

де R¹, R², R³, R^A, R^B, та E мають значення, надані в аспектах та варіантах здійснення винаходу, описаних в даній заявці або за будь-яким із пп. 1-6 для одержання сполуки формули (I), як визначено в даній заявці, або N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

Інший аспект винаходу відноситься до застосування будь-яких проміжних сполук, описаних в даній заявці, для одержання сполуки формули (I), як визначено в даній заявці, або N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

Інший аспект винаходу відноситься до сполук формули (I),



в якій:

R¹ являє собою водень, C₁-C₆-алкіл;

R² являє собою водень, C₁-C₆-алкіл;

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, R¹¹-C(O)- або R¹¹O-C(O)-;

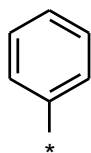
R⁴ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл;

Rᵃ являє собою водень;

Rᵇ являє собою водень; або

Rᵇ та R² разом утворюють додатковий зв'язок;

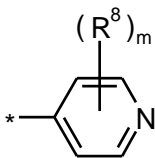
A являє собою групу



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули та зазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵;

R⁵ являє собою галоген;

E являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, гідрокси, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень або C₁-C₄-алкіл,

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл або C₃-C₆-галогенциклоалкіл;

m являє собою 0 або 1;

або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

В додатковому варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹ являє собою водень, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл;

R² являє собою водень, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл; або

R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл;

R² являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл; або

R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹ являє собою водень, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹ являє собою водень або C₁-C₄-алкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹ являє собою водень або метил.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R² являє собою водень, C₁-C₆-алкіл або C₁-C₆-галогеналкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R² являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-галогеналкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R² являє собою водень або C₁-C₄-алкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R² являє собою водень або метил.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце, краще 3- - 4-членне циклоалкільне кільце.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, R¹¹-C(O)-, R¹¹O-C(O)- або феніл-C₁-C₃-алкіл, де зазначена фенільна група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, R¹¹-C(O)- або R¹¹O-C(O)-.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R³ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл, R¹¹-C(O)- або R¹¹O-C(O)-.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R³ являє собою водень, метил, ізопропіл-C(O)- або трет-бутил-O-C(O)-.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁴ являє собою водень, C₁-C₄-алкіл або C₁-C₄-алкокси-C₂-C₄-алкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁴ являє собою водень, C₁-C₃-алкіл або C₁-C₂-алкокси-C₂-C₃-алкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁴ являє собою водень, етил або 2-метоксіетил.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^A являє собою водень, гідрокси або C₁-C₄-алкіл;

R^B являє собою водень; або

R^B та R² разом утворюють додатковий зв'язок.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^A являє собою водень;

R^B являє собою водень; або

R^B та R² разом утворюють додатковий зв'язок.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^A являє собою водень, гідрокси або C₁-C₄-алкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук

формули (I), де:

R^A являє собою водень або C_1 - C_4 -алкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^A являє собою водень або гідрокси.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^A являє собою водень.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

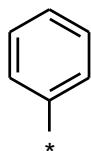
R^B являє собою водень.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^B та R^2 разом утворюють додатковий зв'язок.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

A являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули, та зазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R^5 .

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

A являє собою феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома атомами фтору, краще необов'язково заміщений одним атомом фтору.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

A являє собою феніл, який необов'язково заміщений одним або декількома атомами фтору, краще необов'язково заміщений одним або двома атомами фтору.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^5 являє собою гідрокси, галоген, ціано, C_1 - C_4 -алкіл, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкіл або C_1 - C_4 -галогеналкокси.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

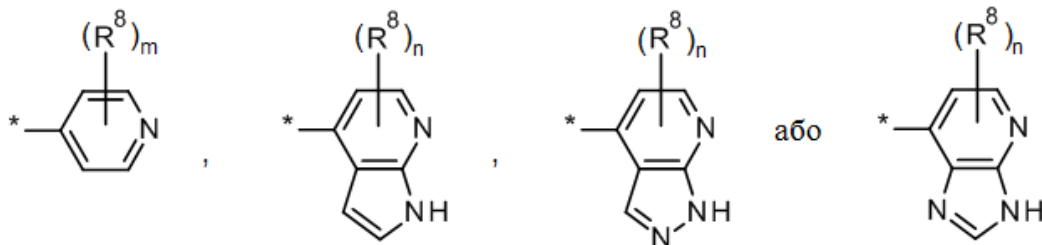
R^5 являє собою галоген.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^5 являє собою фтор.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

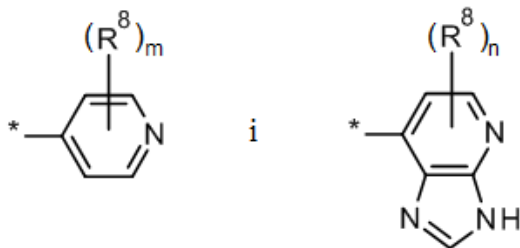
E являє собою групу, вибрану із наступних:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

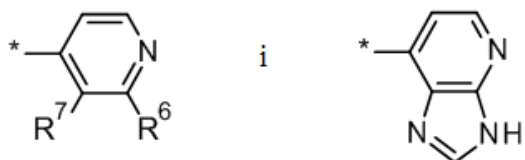
E являє собою групу, вибрану із наступних:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

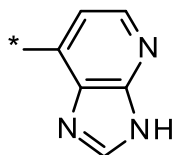
Е являє собою групу, вибрану із наступних:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

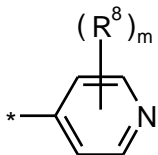
Е являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули;

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

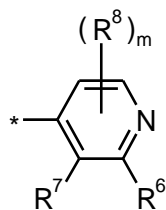
Е являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

Е являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули; де

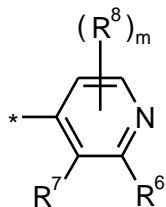
R^6 , R^7 мають значення, зазначення для загальної формули (I) в бідь-якому із пунктів 3 – 6 формули винаходу,

R^8 , незалежно один від одного, мають значення, зазначені для загальної формули (I) в пунктах 1 або 2, та

m являє собою 0, 1 або 2.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

Е являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули; де

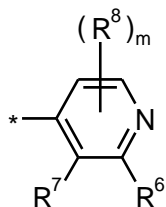
R⁶, R⁷ являють собою, незалежно один від одного, водень, галоген, гідрокси, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, гідрокси, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

m являє собою 0, 1 або 2.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

E являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули; де

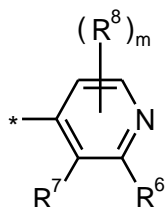
R⁶, R⁷ являють собою, незалежно один від одного, водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, гідрокси, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

m являє собою 0, 1 або 2.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

E являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули; де

R⁶ являє собою водень, метил, H₂N-, R¹¹-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

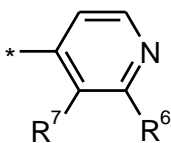
R⁷ являє собою водень, фтор або метил;

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, гідрокси, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-;

m являє собою 0, 1 або 2.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

E являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁷ являє собою водень, фтор, метил або C₁-C₆-алкокси, де зазначена група C₁-C₆-алкокси необов'язково заміщена один, два або три рази фтором або необов'язково заміщена один раз гідрокси, метокси, (CH₃)₂N-, циклопропілом, тетрагідрофуран-3-ілом або фенілом;

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁷ являє собою водень, фтор, метил, метокси, циклопропілметокси-, тетрагідрофуран-3-ілметокси-, 2-гідроксіетокси-, 2-метоксіетокси-, 2,2-дифторетокси, 2,2,2-трифторетокси, 2-(диметиламіно)етокси-, 3,3,3-трифторпропокси, пропокси, бутокси, 3,3-диметилбутокси або бензилокси,

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, гідрокси, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₄-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, водень, галоген, C₁-C₄-алкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, гідрокси, нітро, ціано, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH-, R¹¹O-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-.

де зазначена група C₁-C₆-алкокси необов'язково заміщена один, два або три рази, незалежно одна від одної, галогеном та необов'язково заміщена один раз гідрокси, C₁-C₄-алкокси, R⁹R¹⁰N-, C₃-C₆-циклоалкілом, 4- - 7-членним гетероциклоалкілом або фенілом, який необов'язково заміщений один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R⁵.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₆-алкокси, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-.

де зазначена група C₁-C₆-алкокси необов'язково заміщена один, два або три рази, незалежно одна від одної, галогеном або необов'язково заміщена один раз гідрокси, C₁-C₄-алкокси, R⁹R¹⁰N-, C₃-C₆-циклоалкілом, 4- - 7-членним гетероциклоалкілом або фенілом, який необов'язково заміщений, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R⁵.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁸ являє собою, незалежно один від одного, галоген, C₁-C₄-алкіл, C₁-C₆-алкокси, R⁹R¹⁰N-, R¹¹-C(O)-NH- або R⁹R¹⁰N-C(O)-NH-.

де зазначена група C₁-C₆-алкокси необов'язково заміщена один, два або три рази, незалежно одна від одної, галогеном або необов'язково заміщена один раз гідрокси, C₁-C₄-алкокси, R⁹R¹⁰N-, C₃-C₆-циклоалкілом, 5- - 6-членним гетероциклоалкілом або фенілом.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл або феніл, де зазначена фенільна група необов'язково заміщена, один або декілька разів, незалежно одна від одної, за допомогою R⁵, або

R⁹ та R¹⁰ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне азот-вмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом або гетероатом-вмісну групу, вибрану із O, NH та S, та яке може бути необов'язково заміщене, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R⁵.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл або феніл, де зазначена фенільна група необов'язково заміщена за допомогою R⁵.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл або C₁-C₄-галогеналкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук

формули (I), де:

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень або C₁-C₄-алкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁹, R¹⁰ являють собою, незалежно один від одного, водень або етил.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁹ та R¹⁰ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне азот-вмісне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом або гетероатом-вмісну групу, вибрану із O, NH або S, та яке може бути необов'язково заміщене, один або декілька разів, незалежно один від одного, за допомогою R⁵.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁹ являє собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл або феніл, де зазначена фенільна група необов'язково заміщена за допомогою R⁵.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁹ являє собою, незалежно один від одного, водень або C₁-C₄-алкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R⁹ являє собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл або C₁-C₄-галогеналкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹⁰ являє собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл або феніл, де зазначена фенільна група необов'язково заміщена за допомогою R⁵.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹⁰ являє собою, незалежно один від одного, водень або C₁-C₄-алкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹⁰ являє собою, незалежно один від одного, водень, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₃-C₆-галогенциклоалкіл або C₁-C₄-галогеналкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл, C₁-C₄-галогеналкіл або C₃-C₆-галогенциклоалкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл або C₃-C₆-галогенциклоалкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл, циклопропіл або фторциклопропіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, метил, ізопропіл, трет-бутил, циклопропіл або фторциклопропіл;

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, C₁-C₄-алкіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, метил або ізопропіл.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹¹ являє собою, незалежно один від одного, метил, ізопропіл або трет-бутил.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

m являє собою 0, 1, 2 або 3.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

m являє собою 0, 1 або 2.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

m являє собою 0 або 1.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

m являє собою 0.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

n являє собою 0, 1, або 2;

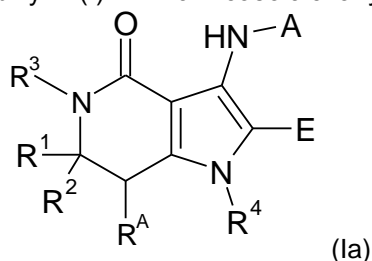
В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

n являє собою 0, або 1.

В ще одному варіанті здійснення вищезазначених аспектів, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

n являє собою 0.

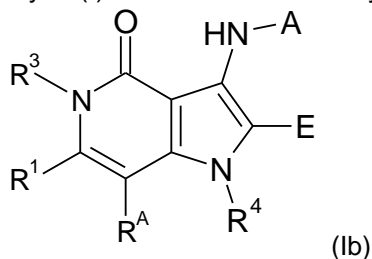
Інший аспект винаходу охоплює сполуки формули (I), описаної вище, де зазначені сполуки формули (I) являють собою сполуки формули (Ia)



де R¹, R², R³, R⁴, R^A, та E мають значення, як описано в аспектах та варіантах здійснення винаходу, описаних вище;

або N-оксид, сіль, таутомер або стереоізомер зазначеної сполуки, або сіль зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

Інший аспект винаходу охоплює сполуки формули (I), описаної вище, де зазначені сполуки формули (I) являють собою сполуки формули (Ib)



де R¹, R³, R⁴, R^A, та E мають значення, як описано в аспектах та варіантах здійснення винаходу, описаних вище;

або N-оксид, сіль, таутомер або стереоізомер зазначеної сполуки, або сіль зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

Інший аспект винаходу відноситься до сполук формули (Ib), описаної вище, в якій:

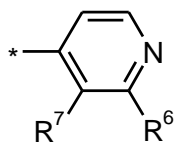
R¹ являє собою водень; і

R³ являє собою водень; і

R⁴ являє собою водень; і

A являє собою феніл група; і

E являє собою групу:



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули; і

R⁶, R⁷ являють собою, незалежно один від одного, водень або галоген;

або до N-оксиду, солі, таутомера або стереоізомера зазначеної сполуки, або до солі зазначеного

N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

Додатковий аспект винаходу охоплює сполуки формули (I), які присутні в вигляді їх солей.

Слід розуміти, що даний винахід відноситься до будь-якої підкомбінації в будь-якому варіанті здійснення винаходу або аспекти винаходу у відношенні сполук загальної формули (I), описаних вище.

Разом з тим, більш краще, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I), які розкриті в розділі Прикладів даної заявці, наданому нижче.

Згідно з іншим аспектом, даний винахід охоплює способи одержання сполук згідно з даним винаходом, причому зазначення способи включають стадії, описані в Експериментальному розділі даної заявці.

Інший варіант здійснення винаходу охоплює сполуки згідно з пунктами формули винаходу, розкритими в розділі Формули винаходу, де визначення обмежені згідно з кращими або більш кращими визначеннями, як описано нижче, або окремо описаними залишками проілюстрованих сполук та їх підкомбінацій.

Визначення

Складові, які є необов'язково заміщеними, як зазначено в даній заявці, можуть бути заміщені, якщо не зазначено інакше, один або декілька разів, незалежно один від одного в будь-якому положенні. Коли, будь-які змінні мають місце більше, ніж один раз в будь-якій складовій, кожне визначення є незалежним. Наприклад, коли $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ і/або R^{11} , мають місце більше, ніж один раз в будь-якій сполуці формули (I) кожне визначення $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}$ та R^{11} є незалежним.

Якщо складова складається із більш ніж однієї частини, наприклад C_1 - C_4 -алкокси- C_2 - C_4 -алкіл, положення можливого замісника може бути в будь-якій із цих частин в будь-якому підходящому положенні. Дефіс на початку або в кінці складових позначає точку приєднання до іншої частини молекули. Якщо кільце заміщене, замісник може знаходитися в будь-якому підходящому положенні кільця, також на атомі азоту кільця, якщо це є підходящим.

Термін "включає", коли він використовується в описі, має значення "складається із".

Якщо вказано "як зазначено вище" або "зазначення вище", "вище" в описі, то це відноситься до будь-якої із відомостей, розкритих в рамках опису на будь-якій із попередніх сторінок.

Якщо вказано "як зазначено в даній заявці", "описані в даній заявці", "надано в даній заявці" або "зазначення в даній заявці" в рамках опису, то це відноситься до будь-якої із відомостей, розкритих в рамках опису на будь-якій із попередніх або наступних сторінок.

"Придатний" в рамках даного винаходу означає хімічно можливий одержати способами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки.

Терміни, як вони вказані в даному тексті, мають краще наступні значення:

Термін "атом галогену", "галоген-" або "Hal-" слід розуміти, як той, що означає атом фтору, хлору, бромю або йоду, краще атом фтору, хлору, бромю або йоду.

Термін " C_1 - C_6 -алкіл" слід розуміти, як той, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, яка має 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, наприклад, групу: метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, ізопропіл, ізо-бутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, ізо-пентил, 2-метилбутіл, 1-метилбутіл, 1-етилпропіл, 1,2-диметилпропіл, неопентил, 1,1-диметилпропіл, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-етилбутіл, 1-етилбутіл, 3,3-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 1,1-диметилбутіл, 2,3-диметилбутіл, 1,3-диметилбутіл або 1,2-диметилбутіл, або їх ізомер. Особливо, зазначена група має 1, 2, 3 або 4 атомів вуглецю (" C_1 - C_4 -алкіл"), наприклад, група: метил, етил, пропіл, бутіл, ізопропіл, ізо-бутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, більш краще 1, 2 або 3 атомів вуглецю (" C_1 - C_3 -алкіл"), наприклад, метил, етил, н-пропіл або ізопропіл.

Термін " C_1 - C_6 -галогеналкіл" слід розуміти, як той, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну вуглеводневу групу, де термін " C_1 - C_6 -алкіл" має значення, визначене вище, та де один або декілька атомів водню замінені на атом галогену, однаково або по-різному, тобто один атом галогену є незалежним від іншого. Особливо, зазначений атом галогену являє собою F. Зазначена C_1 - C_6 -галогеналкільна група являє собою, наприклад, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, або $-CH(CH_2F)_2$. Особливо, зазначена група має 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю (" C_1 - C_4 -галогеналкіл").

Термін " C_1 - C_4 -алкокси" слід розуміти, як той, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну, вуглеводневу групу формули $-O$ -алкіл, де термін "алкіл" має значення, визначене вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, ізо-бутокси, трет-бутокси або втор-бутокси групи, або їх ізомер.

Термін " C_1 - C_4 -галогеналкокси" слід розуміти, як той, що означає лінійну або розгалужену, насичену, одновалентну C_1 - C_4 -алкокси групу, як визначено вище, де один або декілька атомів водню заієнені, однаково або по-різному, атомом галогену. Особливо, зазначений атом галогену являє собою F. Зазначена C_1 - C_4 -галогеналкокси група являє собою, наприклад, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, або $-OCH_2CF_3$.

Термін " C_1 - C_4 -алкокси- C_2 - C_4 -алкіл" слід розуміти, як той, що означає лінійну або розгалужену,

насичену, одновалентну алкільну групу, як визначено вище, де один або декілька атомів водню замінену, однаково або по-різному, C₁-C₄-алкокси групою, як визначено вище, як наприклад, метоксіалкіл, етоксіалкіл, пропілоксіалкіл, ізопропоксіалкіл, бутоксіалкіл, ізобутоксіалкіл, трет-бутоксіалкіл або втор-бутоксіалкіл, де термін "C₂-C₄-алкіл" має значення, визначене вище, або їх ізомер.

Термін "C₃-C₆-циклоалкіл" слід розуміти, як той, що означає насичене, одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю ("C₃-C₆-циклоалкіл"). Зазначена C₃-C₆-циклоалкільна група являє собою, наприклад, моноциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, циклопропільне, циклобутильне, циклопентильне або циклогексильне, або біциклічне вуглеводневе кільце.

Термін "C₃-C₆-галогенциклоалкіл" слід розуміти, як той, що означає насичене, одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю де термін "C₃-C₆-циклоалкіл" має значення, визначене вище, та де один або декілька атомів водню замінені на атом галогену, однаково або по-різному, тобто, один атом галогену є незалежним від іншого. Особливо, зазначений атом галогену являє собою F, Cl, BR або I. Більш краще, зазначений галоген являє собою F.

Термін "3- - 6-членне циклоалкільне кільце" слід розуміти, як той, що означає насичене, одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Зазначене 3- - 6-членне циклоалкільне кільце являє собою, наприклад, моноциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, циклопропільне, циклобутильне, циклопентильне або циклогексильне, або біциклічне вуглеводневе кільце.

Термін "3- - 6-членне азот-вмісне гетероциклічне кільце", слід розуміти, як той, що означає насичене або частково ненасичене, одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 2, 3, 4, 5 або 5, атомів вуглецю, та один атом азоту, що необов'язково містить один додатковий гетероатом (або гетероатом-вмісну групу), вибраний із групи, що складається із O, S, та NH. Коли R⁹ та R¹⁰ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне азот-вмісне гетероциклічне кільце, зазначене гетероциклічне кільце з'єднане з іншою частиною молекули через атом азоту.

Особливо, зазначений 3- - 6-членний гетероциклоалкіл може містити 2, 3, 4, або 5 атомів вуглецю, та один або декілька вищезазначених гетероатом-вмісних груп ("3- - 6-членний гетероциклоалкіл"), більш краще зазначений гетероциклоалкіл може містити 4 або 5 атомів вуглецю, та один або декілька вищезазначених гетероатом-вмісних груп ("5- - 6-членний гетероциклоалкіл").

Особливо, не обмежуючись наступним, зазначений гетероциклоалкіл може являти собою 4-членне кільце, таке як азетидиніл, або 5-членне кільце, таке як тетрагідрофураніл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піролініл, або 6-членне кільце, таке як тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл або піперазиніл. Необов'язково, зазначений гетероциклоалкіл може бути бензо-конденсованим.

Термін "4- - 7-членний гетероциклоалкіл" або "4- - 7-членне гетероциклічне кільце", слід розуміти, як той, що означає насичене або частково ненасичене, одновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5 або 6, атомів вуглецю, та одну або декілька гетероатом-вмісних груп, вибраних із O, S, S(=O), S(=O)₂, та NR¹⁰, де R¹⁰ має значення, зазначення в даній заявці; необов'язково один кільцевий атом вуглецю замінений на C(=O) групу, причому зазначена гетероциклоалкільна група може бути приєднана до іншої частини молекули через будь-який один із атомів вуглецю або, якщо є, атом азоту.

Особливо, зазначений 4- - 7-членний гетероциклоалкіл може містити 3, 4, або 5 атомів вуглецю, та одну або декілька вищезазначених гетероатом-вмісних груп ("4- - 6-членний гетероциклоалкіл"), більш краще зазначений гетероциклоалкіл може містити 4 або 5 атомів вуглецю, та одну або декілька вищезазначених гетероатом-вмісних груп ("5- - 6-членний гетероциклоалкіл").

Особливо, не обмежуючись наступним, зазначений гетероциклоалкіл може являти собою 4-членне кільце, таке як азетидиніл, оксетаніл, або 5-членне кільце, таке як тетрагідрофураніл, діоксолініл, піролідиніл, імідазолідиніл, піразолідиніл, піролініл, або 6-членне кільце, таке як тетрагідропіраніл, піперидиніл, морфолініл, дитіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, або тритіаніл, або 7-членне кільце, таке як діазепанільне кільце, наприклад. Необов'язково, зазначений гетероциклоалкіл може бути бензо-конденсованим.

Як описано вище, зазначене кільце, що містить атом азоту, може бути частково ненасичене, тобто, воно може містити один або декілька подвійних зв'язків, таке як, не обмежуючись наступним, 2,5-дигідро-1H-піролільне, 4H-[1,3,4]тіадазінільне, 4,5-дигідрооксазолільне або 4H-[1,4]тіазинільне кільце, наприклад, або воно може бути бензо-конденсованим, таке як, не обмежуючись наступним, дигідроізохінолінільне кільце, наприклад.

Термін "C₁-C₆", що використовується в даній заявці, наприклад, в контексті визначення "C₁-C₆-алкіл" або "C₁-C₆-галогеналкіл" слід розуміти, як той, що означає алкільну групу, яка має кінцеву кількість атомів вуглецю від 1 до 6, тобто, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Також слід розуміти, що зазначений

термін "C₁-C₆" слід розуміти як будь-який піддіапазон, який в нього включений, наприклад, C₁-C₆, C₂-C₆, C₃-C₆, C₁-C₂, C₁-C₃, особливо C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄,

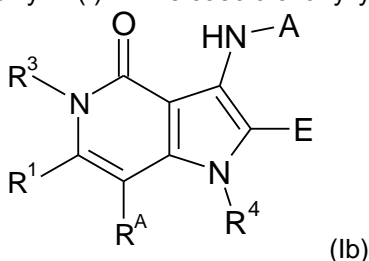
Термін "C₁-C₄", що використовується в даній заявці, наприклад, в контексті визначення "C₁-C₄-алкіл", "C₁-C₄-галогеналкіл", "C₁-C₄-алкокси", або "C₁-C₄-галогеналкокси" слід розуміти як той, що означає алкільну групу, яка має кінцеву кількість атомів вуглецю від 1 до 4, тобто, 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. також слід розуміти, що зазначений термін "C₁-C₄" слід розуміти як будь-який піддіапазон, який в нього включений, наприклад, C₁-C₄, C₂-C₄, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, особливо C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, у випадку "C₁-C₆-галогеналкілу" або "C₁-C₄-галогеналкокси" навіть більш краще C₁-C₂.

Додатково, використовуваний в даній заявці термін "C₃-C₆", наприклад, в контексті визначення "C₃-C₆-циклоалкіл", слід розуміти, як той, що означає циклоалкільну групу, яка має кінцеву кількість атомів вуглецю від 3 до 6, тобто, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. також слід розуміти, що зазначений термін "C₃-C₆" слід розуміти як будь-який піддіапазон, який в нього включений, наприклад, C₃-C₆, C₄-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; особливо C₃-C₆.

Щоб уникнути будь-якого сумніву, в хімічних формулах метильна група, яка присутня на кінці алкільного залишку або як замісник може бути позначений *-CH₃ або $\overset{*}{\text{---}}$, де * являє собою місце приєднання до іншої частини молекули (або алкільного фрагменту), як це відомо спеціалісту в даній галузі техніки.

Щоб уникнути будь-якого сумніву, коли R¹ та R² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- - 6-членне циклоалкільне кільце, R^B являє собою водень (тобто R^B та R² разом не утворюють додатковий зв'язок).

Щоб уникнути будь-якого сумніву, коли R^B та R² разом утворюють додатковий зв'язок, сполука формули (I) являє собою сполуку формули (Ib)



де

R¹, R³, R⁴, R^A, та E мають значення, як описано вище в аспектах та варіантах здійснення винаходу; або N-оксид, сіль, таутомер або стереоізомер зазначеної сполуки, або сіль зазначеного N-оксиду, таутомера або стереоізомера.

Термін "заміщений" означає, що один або декілька атомів водню на позначеному атомі замінені на вибраний замісник із зазначеної групи, за умови, що не перевищується нормальна валентність зазначеного атому за існуючих умов, та що заміщення призводить до стабільної сполуки. Комбінації замісників і/або змінних допустимі, тільки якщо такі комбінації призводять до одержання стабільних сполук.

Термін "необов'язково заміщений" означає необов'язкове заміщення за допомогою визначених груп, радикалів або фрагментів.

Замісник кільцевої системи означає замісник, приєднаний до ароматичної або неароматичної кільцевої системи, який, наприклад, заміщує доступний водень на кільцевій системі.

Як використовується в даній заявці, термін "один або декілька", наприклад, в визначенні замісників сполук загальних формул згідно з даним винаходом, слід розуміти як той, що означає "один, два, три, чотири або п'ять, особливо один, два, три або чотири, більш краще один, два або три, навіть більш краще один або два".

Сполуки загальної формули (I) можуть існувати як ізотопні варіанти. Винахід тому включає один або декілька ізотопних варіантів сполук загальної формули (I), особливо дейтерій-вмісних сполук загальної формули (I).

Термін "ізотопний варіант" сполуки або реагента визначається як сполука, яка проявляє неприродну пропорцію одного або декількох ізотопів, які складають таку сполуку.

Термін "ізотопний варіант сполуки загальної формули (I)" визначається як сполука загальної формули (I), яка проявляє неприродну пропорцію одного або декількох ізотопів, які складають таку сполуку.

Вираз "неприродна пропорція" слід розуміти, як той, що означає пропорцію такого ізотопу, яка вище вмісту в природі. Вміст в природі ізотопів, як використовується в даному контексті, описано в ["Isotopic Compositions of Elements 1997", PuRe Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998].

Приклади таких ізотопів включають стабільні та радіоактивні ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, броду та йоду, такі як ²H (дейтерій), ³H (третій), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O,

¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²BR, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I та ¹³¹I, відповідно.

У відношенні лікування і/або профілактики порушень, описаних в даній заявці, ізотопний(і) варіант(и) сполук загальної формули (I) краще містять дейтерій ("дейтерій-вмісні сполуки загальної формули (I)"). Ізотопні варіанти сполук загальної формули (I), де включені один або декілька радіоактивних ізотопів, таких як ³H або ¹⁴C, є придатними, наприклад, в дослідженнях розподілу в тканинах лікарських засобів і/або субстратів. Ці фзотопи є особливо кращими для їх легкого включення та виявлення. Позитронно-активні ізотопи, такі як ¹⁸F або ¹¹C можуть бути включені в сполуку загальної формули (I). Ці ізотопні варіанти сполук загальної формули (I) є придатними для *in vivo* зображувального застосування. Дейтерій-вмісні та ¹³C-вмісні сполуки загальної формули (I) можуть бути використані в аналізі мас-спектрометрії [H. J. Leis et al., *CuRR. ORg. Chem.*, 1998, 2, 131] в контексті доклінічних або клінічних досліджень.

Ізотопні варіанти сполук загальної формули (I) можна звичайно одержати способами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, такими, як описані в схемах і/або прикладах даної заявки, за допомогою заміщення реагента для ізотопного варіанту зазначеного реагента, краще для дейтерій-вмісного реагента. В залежності від місця положення дейтерування, в деяких випадках дейтерій із D₂O може бути включений або безпосередньо в сполуки, або в реагенти, які є придатними для синтезування таких сполук [Esaki et al., *Tetrahedron*, 2006, 62, 10954; Esaki et al., *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 4052]. Газ дейтерію також є придатним реагентом для включення дейтерію в молекули. Каталітичне дейтерування етиленових зв'язків [H. J. Leis et al., *CuRR. ORg. Chem.*, 1998, 2, 131; J. R. Moran et al., *J. ORg. Chem.*, 1969, 34 (6), 1889] та ацетиленових зв'язків [N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., *Tetrahedron*, 2011, 52, 3865] є швидким шляхом для включення дейтерію. Металічні каталізатори (тобто Pd, Pt, та Rh) в присутності газу дейтерію можна використовувати для безпосередньої заміни дейтерію на водень в функціональних групах, що містять вуглеводні [J. G. Atkinson et al., *US Patent 3966781*]. Багато дейтерованих реагентів та синтетичних структурних елементів є комерційно доступними від компаній, таких як, наприклад, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; та CombiPhos Catalyzators, Inc., Princeton, NJ, USA. Додаткова інформація із рівня техніки відносно обміну дейтерій-водень надана, наприклад, в [Hanzlik et al., *J. Org. Chem.* 55, 3992-3997, 1990; R. P. Hanzlik et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 160, 844, 1989; P. J. Reider et al., *J. Org. Chem.* 52, 3326-3334, 1987; M. Jarman et al., *CaRcinogenesis* 16(4), 683-688, 1993; J. Atzrodt et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2000, 1519-1520; K. Kassahun et al., *WO2012/112363*].

Термін "дейтерій-вмісна сполука загальної формули (I)" визначається як сполука загальної формули (I), де один або декілька атомів водню замінені на один або декілька атомів дейтерію, та де більша кількість дейтерію в кожному дейтерованому положенні сполуки загальної формули (I) значно вища, ніж природний вміст дейтерію, що складає приблизно 0.015 %. Особливо, в дейтерій-вмісній сполуці загальної формули (I) вміст дейтерію в кожному дейтерованому положенні сполуки загальної формули (I) складає більш, ніж 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 % або 80 %, краще більш, ніж 90 %, 95 %, 96 % або 97 %, ще більш краще більш, ніж 98 % або 99 % в зазначеному(них) положенні(ях). Слід розуміти, що вміст дейтерію в кожному дейтерованому положенні є незалежним від вмісту дейтерію в іншому(их) дейтерованому(их) положенні(ях).

Селективне включення одного або декількох атомів дейтерію в сполуці загальної формули (I) може змінювати фізикохімічні особливості такі як, наприклад, кислотність [A. Streitwieser et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2759; C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490], основність [C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008; C. L. Perrin в *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144; C. L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641], ліпофільність [B. Testa et al., *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271] і/або метаболічний профіль молекули, та може призвести до змін в співвідношенні вихідної сполуки до метаболітів або в кількостях утворених метаболітів. Такі зміни можуть призвести до певних терапевтичних переваг і, відповідно, можуть бути кращими при деяких умовах. Знижена швидкість обміну речовин та переключення обміну речовин, де співвідношення метаболітів змінюється, були описані [D. J. Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79; A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102]. Ці зміни в підданні впливу вихідного лікарського засобу та метаболітів можуть мати важливі наслідки у відношенні фармакодинаміки, переносимості та ефективності дейтерій-вмісної сполуки загальної формули (I). В деяких випадках заміщення дейтерію зменшує або усуває утворення небажаного або токсичного метаболіту та підсилює утворення бажаного метаболіту [див., наприклад, Nevirapine: A. M. Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Utrecht et al., *Chemical Research in Toxicology*, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102]. В інших випадках основним ефектом дейтерування є зниження швидкості системного кліренсу. В результаті збільшується біологічний період напіврозпаду сполуки. Потенційні клінічні переваги будуть включати здатність підтримувати подібний системний вплив зі зменшеними піковими рівнями та підвищеними мінімальними рівнями. Це може призвести до зниження побічних ефектів та підвищення ефективності, в залежності від фармакокінетичних /

фармакодинамічних співвідношень конкретної сполуки. В Indiplon [A. J. Morales et al., Abstract 285, 15th North American Meeting of International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, October 12-16, 2008], ML-337 [C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208], та Odanacatib [K. Kassahun et al., WO2012/112363] є приклади цього ефекту дейтерію. Описані також інші випадки, коли знижені темпи метаболізму призводять до підвищення впливу препарату без зміни швидкості системного кліренсу.

[наприклад, rofecoxib: F. Schneider et al., Arzneim. Forsch. res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993]. Дейтеровані препарати, що демонструють цей ефект, можуть мати зменшені вимоги до дозування (наприклад, меншу кількість доз або більш низьке дозування для досягнення бажаного ефекту) і/або можуть призводити до зниження навантаження на метаболіт.

Сполука загальної формули (I) може мати декілька потенційних місць уражень метаболізму. Для оптимізації вищеописаних ефектів за фізико-хімічними властивостями та метаболічним профілем можуть бути вибрані дейтерій-вмісні сполуки загальної формули (I), що мають визначену структуру одного або декількох обмінів дейтерій-водень. Особливо, атоми дейтерію дейтерій-вмісної(их) сполуки(-) загальної формули (I) приєднані до атому вуглецю і/або знаходяться в положеннях сполуки загальної формули (I), які є місцями ураження для метаболізуючих ферментів, як наприклад цитохром P₄₅₀.

Якщо в даному описі використовується форма множини для слів: сполуки, солі, поліморфи, гідрати, сольвати і т.п., то це також слід розуміти як одну сполуку, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват або т.п.

Під "стабільною сполукою" або "стабільною структурою" мають на увазі сполуку, яка досить стійка, щоб витримати виділення до придатного ступеню чистоти з реакційної суміші, і отримання з неї ефективного терапевтичного засобу.

Сполука відповідно до даного винаходу може містити один або кілька асиметричних центрів, в залежності від місця розташування і природи різних необхідних замісників. Асиметричні атоми вуглецю можуть знаходитися в (R) або (S) конфігурації, що призводить до рацемічних сумішей у випадку єдиного асиметричного центру, і діастереомерних сумішей у випадку багатьох асиметричних центрів. У деяких випадках, асиметрія може також бути через обмежене обертання навколо зазначеного зв'язку, наприклад, центрального зв'язку, з'єднаного з двома заміщеними ароматичними кільцями певних сполук.

Замісники на кільці також можуть бути або в цис- або транс- формі. Передбачається, що всі такі конфігурації (включаючи енантіомери і діастереомери), включені в обсяг даного винаходу.

Кращими сполуками є сполуки, які виробляють більш бажану біологічну активність. Окремі, чисті або частково очищені ізомери і стереоізомери або рацемічні або діастереомерні суміші сполук відповідно до даного винаходу також включені в обсяг даного винаходу. Очищення і розділення таких речовин можуть бути здійснені стандартними методиками, відомими з рівня техніки.

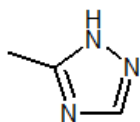
Оптичні ізомери можуть бути одержані шляхом розчинення рацемічних сумішей відповідно до звичайних способів, наприклад, за допомогою утворення діастереоізомерної солі із застосуванням оптично активної кислоти або основи або утворенням ковалентних діастереомерів. Прикладами придатних кислот є винна, діацетилвинна, дитолуолвинна і камфорсульфонова кислота. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені на окремі діастереомери на основі їх фізичних та/або хімічних відмінностей способами, відомими з рівня техніки, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Потім оптично активні основи або кислоти вивільняють із відокремлених діастереомерних солей. Інший спосіб розділу оптичних ізомерів включає застосування хіральної хроматографії (наприклад, хіральні ВЕРХ колонки), з або без звичайної дериватизації, оптимально вибраної для максимального розділу енантіомерів. Придатні хіральні ВЕРХ колонки виготовляють у Daicel, наприклад, Chiracel OD і Chiracel OJ серед багатьох інших, все вибирають за стандартною методикою. Також придатні ферментативні розділення, з або без дериватизації. Оптично активні сполуки відповідно до даного винаходу подібним чином можуть бути одержані шляхом хіральних синтезів використовуваних оптично активних вихідних речовин.

Для того, щоб обмежити різні типи ізомерів один від одного, робиться посилання на Правила ІЮПАК Розділ E [Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976].

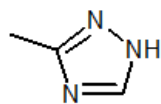
Даний винахід включає всі можливі стереоізомери сполук відповідно до даного винаходу у вигляді окремих стереоізомерів, або у вигляді будь-якої суміші зазначених стереоізомерів, наприклад, R- або S- ізомерів, або E- або Z-ізомерів, в будь-якому співвідношенні. Виділення окремого стереоізомеру, наприклад, окремого енантіомеру або окремого діастереомеру, сполуку відповідно до даного винаходу можна одержати будь-яким придатним способом з рівня техніки, таким як хроматографія, особливо, наприклад, хіральна хроматографія.

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у вигляді таутомерів. Наприклад, будь-яка сполука згідно з даним винаходом, яка містить піразольну частину як гетероарильна група, наприклад, може існувати як 1H таутомер, або 2H таутомер, або ще суміш в будь-якій кількості двох таутомерів, або триазольна частина, наприклад, може існувати як 1H таутомер, 2H таутомер, або 4H

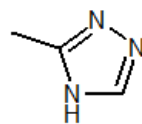
таутомер, або ще суміш в будь-якій кількості зазначених 1Н, 2Н та 4Н таутомерів, а саме:



1Н-таутомер

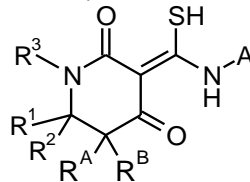
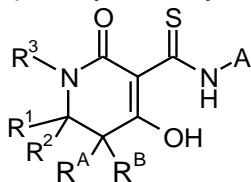
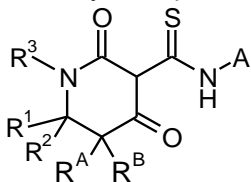


2Н-таутомер

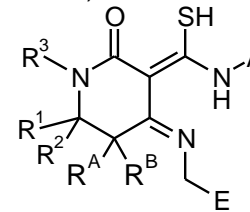
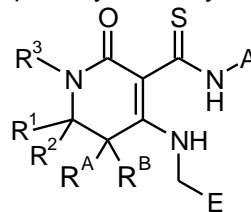
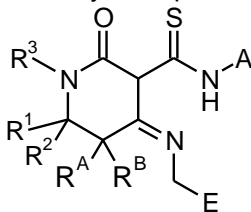


4Н-таутомер

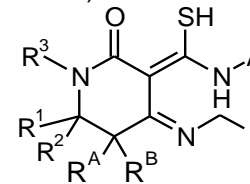
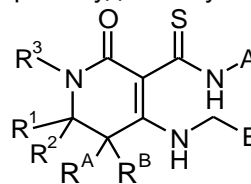
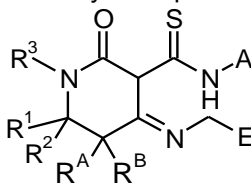
Приклад таутомерів згідно з даним винаходом показано нижче (вони можуть існувати окремо або в будь-якій суміші трьох таутомерів в будь-якому співвідношенні).



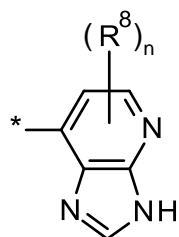
Приклад таутомерів згідно з даним винаходом показано нижче (вони можуть існувати окремо або в будь-якій суміші трьох таутомерів в будь-якому співвідношенні).



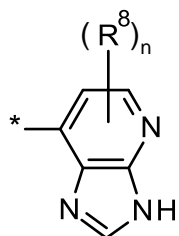
Приклад таутомерів згідно з даним винаходом показано нижче (вони можуть існувати окремо або в будь-якій суміші трьох таутомерів в будь-якому співвідношенні).



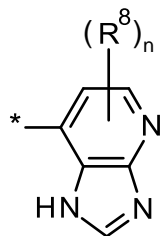
Інший приклад таутомерів згідно з даним винаходом показано нижче для сполук даного винаходу, де Е являє собою:



Сполуки, які містять вищенаведену групу Е, можуть існувати окремо або в будь-якій суміші нижченаведених таутомерів в будь-якому співвідношенні:



;



де * позначає місце приєднання зазначеної групи до іншої частини молекули.

Даний винахід включає всі можливі таутомери сполук згідно з даним винаходом, такі як окремі таутомери, або будь-які суміші зазначених таутомерів, в будь-якому співвідношенні.

Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у вигляді N-оксидів, які визначені в тому відношенні, що щонайменше один азот сполук згідно з даним винаходом є окисненим. Даний винахід включає всі такі можливі N-оксиди.

Даний винахід також відноситься до придатних форм сполук як розкрито в даному описі, таких як

метаболіти, гідрати, сольвати, проліки, солі, зокрема фармацевтичні прийнятні солі та співосади.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути у вигляді гідрату, або у вигляді сольвату, причому сполуки відповідно до даного винаходу містять полярні розчинники, зокрема воду, метанол або етанол, наприклад, в якості структурного елементу кристалічної решітки сполук. Кількість полярних розчинників, зокрема води, може перебувати в стехіометричному або нестехіометричному співвідношенні. У випадку стехіометричних сольватів, наприклад, гідрату, можливими є гемі-, (напів-), моно-, півтори-, ди-, три-, тетра-, пента- і т.д. сольвати або гідрати, відповідно. Даний винахід включає всі такі гідрати і сольвати.

Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть існувати у вільній формі, наприклад, у вигляді вільної основи або у вигляді вільної кислоти, або як амфотерний іон, або можуть існувати у вигляді солі. Зазначена сіль може бути будь-якою сіллю, або органічною або неорганічною сіллю сполуки, зокрема будь-якою фармацевтично прийнятною неорганічною або неорганічною сіллю сполуки, зазвичай застосовується в фармацевтиці.

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

Придатна фармацевтично прийнятна сіль сполук відповідно до даного винаходу може являти собою, наприклад, кислотно-адитивну сіль сполуки відповідно до цього винаходу, яка несе атом азоту, в ланцюзі або в кільці, наприклад, яка є досить основною, такою як кислотно-адитивна сіль з неорганічною кислотою, такою як соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, піросірчана, фосфорна, або азотна кислота, наприклад, або з органічною кислотою, таку як мурашина, оцтова, ацетооцтова, пірвіноградна, трифтороцтова, пропіонова, масляна, гексанова, гептанова, ундеканова, лауринова, бензойна, саліцилова, 2- (4-гідроксibenзоїл) -бензойна, камфорна, корична, циклопентанпропіонова, диглюконова, 3-гідрокси-2-нафтойна, ніотинова, памоева, пектинов, зверхсірчана, 3-фенілпропіонова, пікринова, півалева, 2-гідроксіетансульфонова, ітаконова, сульфамінова, трифторметансульфонова, додецилсірчана, етансульфонова, бензолсульфонова, пара-толуолсульфонова, метансульфонова, 2-нафталінсульфонова, нафталіндисульфоронова, камфорсульфонова кислота, лимонна, винна, стеаринова, молочна, щавлева, малінова, бурштинова, яблучна, адипінова, альгінова, малеїнова, фумарова, D-глюконова, мигдальна, аскорбінова, глюкогептанова, гліцерофосфорна, аспарагінова, сульфосаліцилова, гемісірчана або тіоціанова кислота.

Крім того, інша придатна фармацевтично прийнятна сіль сполуки відповідно до цього винаходу, яка є в достатній мірі кислотною, являє собою сіль лужного металу, наприклад, сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, сіль кальцію або магнію, солі амонію або сіль з органічною основою, що дає фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль з N-метил-глюкаміном, диметил-глюкамінлм, етил-глюкамінлм, лізинлм, дициклогексиламінлм, 1,6-гексадіаміном, етаноламіном, глюкозаміном, саркозином, серінолом, трис-гідрокси-метил-амінометаном, амінопропандіолом, совак-основою, 1-аміно-2,3,4-бутантріолом. Додатково, групи, що містять азотисті основи, можуть бути кватернізовані з такими агентами, як нижчі алкіл галогеніди, такі як метил, етил, пропіл, і бутил хлориди, броміди і йодиди; діалкіл сульфати, такі як диметил, діетил, і дибутил сульфат; і діаміл сульфати, довголанцюгові галогеніди, такі як децил, лаурил, міристил і стеарил хлориди, броміди і йодиди, аралкіл галогеніди, такі як бензил і фенетил броміди та інші.

Для спеціаліста в даній галузі техніки також буде зрозумілим, що кислотно-адитивні солі заявлених сполук можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук з відповідною неорганічною або органічною кислотою за допомогою будь-яких із відомих методів. Альтернативно, солі лужних і лужноземельних металів кислотних сполук відповідно до винаходу одержують шляхом взаємодії сполук відповідно до винаходу з відповідною основою за допомогою безлічі відомих методів.

Даний винахід включає всі можливі солі сполук відповідно до даного винаходу у вигляді окремих солей, або у вигляді будь-якої суміші зазначених солей в будь-якому співвідношенні.

У цій заявці, зокрема в Експериментальному розділі, для синтезу проміжних сполук і прикладів відповідно до даного винаходу, коли сполука вказується в формі солі з відповідною основою або кислотою, точна стехіометрична композиція зазначеної сольової форми, як вона одержана відповідним способом одержання та або очищення, є, в більшості випадків, невідомою.

Якщо не зазначено інакше, суфікси хімічних назв або структурних формул, таких як "гідрохлорид", "трифторацетат", "натрієва сіль", або "x HCl", "x CF₃COOH", "x Na⁺", наприклад, слід розуміти не як стехіометричний опис, а виключно як сольову форму.

Це стосується аналогічно і випадків, коли йдеться про синтез проміжних сполук, або коли приклади сполук або їх солей були одержані описаними способами одержання і/або очищення у вигляді сольватів, таких як гідрати, з (якщо позначено) невідомої стехіометрической композицією.

Солі включають нерозчинні у воді і, особливо, розчинні у воді солі.

Крім того, винахід охоплює похідні сполук формули (I) і їх солі, які перетворюють в сполуку формули (I) або її сіль в біологічній системі (біопередники або проліки). Зазначена біологічна

система являє собою, наприклад, організм ссавця, особливо, людини. Біопередник, наприклад, перетворюють в сполуку формули (I) або її сіль за допомогою метаболічного процесу.

Застосовуваний в даному документі термін "гідролізовуваний in vivo складний ефір" розуміють як складний ефір, який здатний з гідролізу in vivo сполуки відповідно до даного винаходу, що містить карбокси або гідрокси групу, наприклад, фармацевтично прийнятний складний ефір, який гідролізується в організмі людини або тварини з одержанням вихідної кислоти або спирту. Придатні фармацевтично прийнятні складні ефіри для карбокси включають, наприклад, алкілові, циклоалкілові і необов'язково заміщені фенілалкілові, особливо бензилові складні ефіри, C₁-C₆ алкоксиметілові складні ефіри, наприклад, метоксиметілові, C₁-C₆ алканоліоксиметілові складні ефіри, наприклад, півалоліоксиметілові, фталідилові складні ефіри, C₃-C₈ циклоалкокси-карбонілокси-C₁-C₆ алкілові складні ефіри, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксетил; 1,3-діоксолен-2-онілметілові складні ефіри, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметил; і C₁-C₆-алкоксикарбонілоксетілові складні ефіри, наприклад, 1-метоксикарбонілоксетил, і можуть утворюватися на будь-якій карбокси групі, в сполуках відповідно до даного винаходу.

Гідролізовуваний in vivo складний ефір сполуки відповідно до цього винаходу, що містить гідрокси групу, включає неорганічні складні ефіри, такі як фосфатні складні ефіри і [альфа] -ацилоксалкілові ефіри і споріднені сполуки, які в результаті розпаду складного ефіру при гідролізі в умовах in vivo забезпечують утворення вихідної гідрокси групи. Приклади [альфа] -ацилоксалкілових ефірів включають ацетоксиметокси і 2,2-диметилпропінілоксиметокси. Вибір груп, що утворюють гідролізовуваний in vivo складний ефір для гідрокси включає алканол, бензоїл, фенілацетил і заміщений бензоїл і фенілацетил, алкоксикарбоніл (для отримання алкіл карбонатних ефірів), діалкілкарбамоїл і N- (діалкіламіноетил) -N-алкілкарбамоїл (для одержання карбаматів), діалкіламіноацетил і карбоксиацетил. Даний винахід охоплює всі такі складні ефіри.

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

У контексті властивостей сполук даного винаходу термін "фармакокінетичний профіль" означає один єдиний параметр або комбінацію параметрів, таких як проникність, біодоступність, вплив і фармакодинамічні параметри, такі як тривалість або величина фармакологічного ефекту, виміряні в придатному експерименті. Сполуки з покращенням фармакокінетичним профілем, наприклад, можна застосовувати у менших дозах для досягнення того ж ефекту, або дозволяють досягти більш тривалої дії, або дозволяють досягти комбінацію обох ефектів.

Термін "комбінація" в даному винаході застосовується як відомий спеціалістам в даній галузі техніки і може бути представлений у вигляді фіксованої комбінації, нефіксованої комбінації або набору компонентів.

Термін "фіксована комбінація" в даному винаході застосовується як відомий спеціалістам в даній галузі техніки і його визначають як комбінацію, в якій зазначений перший активний інгредієнт і зазначений другий активний інгредієнт присутні разом в одній одиничній лікарській формі або в формі єдиного цілого. Одним із прикладів "фіксованої комбінації" є фармацевтична композиція, в якій зазначений перший активний інгредієнт і зазначений другий активний інгредієнт присутні в суміші для одночасного введення, як наприклад у складі. Іншим прикладом "фіксованої комбінації" є фармацевтична комбінація, в якій зазначений перший активний інгредієнт і зазначений другий активний інгредієнт присутні в одній одиниці в незмішаному стані.

Термін нефіксована комбінація або "набір компонентів" в даному винаході застосовується як відомий спеціалістам в даній галузі техніки і його визначають як комбінацію, в якій зазначений перший активний інгредієнт і зазначений другий активний інгредієнт присутні в більш, ніж одній одиниці. Одним із прикладів нефіксованої комбінації або набору компонентів є комбінація, в якій зазначений перший активний інгредієнт і зазначений другий активний інгредієнт присутні роздільно. Компоненти нефіксованої комбінації або набору компонентів можуть бути введені роздільно, послідовно, одночасно, паралельно або хронологічно зміщено. Будь-яка така комбінація сполуки формули (I) даного винаходу з протипухлинним засобом відповідно до наведеного нижче визначення є варіантом здійснення винаходу.

Термін "(хіміотерапевтичні) протипухлинні засоби", включає, але не обмежується:

131I-chTNT, абарелікс, абіратерон, акларубіцин, адо-трастузумаб емтанзин, афатиніб, афліберцепт, альдеслейкін, алемтузумаб, алендронова кислота, алітрегіноїн, алтретамін, аміфостин, аміноглутетимід, гексил амінолевулінат, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитіолетіон, ангіотензин II, антитромбін III, апрепітант, арцитумомаб, арглабін, триоксид миш'яку, аспарагіназа, акситиніб, азацитидин, базиліксимаб, белотекан, бендамустин, беліностат, бевацизумаб, бексаротен, бікалутамід, бісантрен, блеоміцин, бортезоміб, бусерелін, бозутиніб, брентуксимаб ведотин, бусульфан, кабазитаксел, кабозантиніб, кальцію фолінат, кальцію левофолінат, капецитабін, капромаб, карбоплатин, карфілзоміб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкін, церитиніб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадион, хлорметин, цидофовір,

цинакальцет, цисплатин, кладрибін, клодренова кислота, клофарабін, копанлісіб, крисантаспаза, циклофосфамід, ципротерон, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, дарбепоетин альфа, дабрафеніб, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, дегарелікс, денілейкін дифтитокс, деносуаб, депреотид, деслорелін, дексразоксан, диброспідій хлорид, діангідрогалактитол, диклофенак, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубіцин, доксорубіцин + естрон, дронабінол, екулізумаб, едрекломаб, еліптиній ацетат, елтромбопаг, ендостатин, еноцитабін, ензалутамід, епіруабін, епітіостанол, епоетин альфа, епоетин бета, епоетин зета, ептаплатин, ерібулін, ерлотиніб, езомерпазол, естрадіол, естрамустин, етопозид, еверолімус, ексеместан, фадрозол, фентаніл, філграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабін, фторурацил, флутамід, фолінова кислота, форместан, фосапрепітант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотерова кислота меглумін, гадоверсетамід, гадоксетова кислота, нітрат галію, ганірелікс, гефітиніб, гемцитабін, гемтузумаб, глюкарпідаза, глютоксим, GM-CSF, гозерелін, гранісетрон, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, дигідрохлорид гістаміну, гістрелін, гідроксикарбамід, зерна I-125, лансопрозол, ібандронова кислота, ібритумомаб тіуксетан, ібрутиніб, ідарубіцин, іфосфамід, іматиніб, іміквімод, імпросульфат, індисетрон, інкадренова кислота, інгенол мебутат, інтерферон альфа, інтерферон бета, інтерферон гамма, йобитридол, йобенгуан (123I), йомепрол, іпілімуаб, іринотекан, ітраконазол, іксабепілон, ланреотид, лапатиніб, ясохолін, леналідомід, ленограстим, лентинан, летрозол, лейпрорелін, левамизол, левоноргестрел, левотироксин натрій, лізурид, лобаплатин, ломустин, лонідамін, мазопрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепітіостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксален, метиламінолевулінат, метилпреднізолон, метилтестостерон, метирозин, міфамуртид, мілтефозин, міриплатин, мітобронітол, мітогуазон, мітолактол, мітоміцин, мітотан, мітоксантрон, могамулізумаб, молграмостим, мопідамол, гідрохлорид морфіну, сульфат морфіну, набілон, набіксимолс, нафарелін, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, недаплатин, неларабін, неридронова кислота, ніволумаб пентетреотид, нілотиніб, нілутамід, німоразол, німотузумаб, німустин, нітракрин, ніволумаб, обінутузумаб, октреотид, офатумумаб, омацетаксин мепесукцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекін, орготеїн, орилотимод, оксаліплатин, оксикодон, оксиметолон, озогаміцин, р53 гена терапія, паклітаксел, паліфермін, зерна паладію-103, палоносетрон, памідренова кислота, панітумумаб, пантопрозол, пазопаніб, пегаспаргаза, ПЕГ-епоетин бета (метокси ПЕГ-епоетин бета), пембролізумаб, пегфілграстим, пегінтерферон альфа-2b, пеметрексед, пентазоцин, пентостатин, пепломіцин, перфлубутан, перфосфамід, пертузумаб, піцибаніл, пілокарпін, пірарубіцин, піксантрон, плериксафор, плікаміцин, поліглузам, поліестрадіол фосфат, полівінілпіролідон + гіалуронат натрію, полісахарид-К, помалідомід, понатиніб, порфімер натрій, пралатрексад, преднімустин, преднізон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хінаголід, рабепразол, ракотумомаб, хлорид радію-223, радотиніб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранімустин, расбуриказа, разоксан, рефаметиніб, регорафеніб, ризедронова кислота, етидронат ренію-186, ритуксимаб, ромідепсин, роміпlostим, ромуртид, роніцикль, самарій (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сатумомаб, секретин, сипулейцел-Т, сизофіран, собузоксан, гліцидидазол натрію, сорафеніб, станозолол, стрептозоцин, сунітиніб, талапорфін, тамібаротен, тамоксифен, тапентадол, тазонермін, тецелейкін, технецію (99mTc) нофетумомаб мерпентан, 99mTc-NYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гімерацил + отерацил, темопорфін, темозоломід, темсиролімус, теніпозид, тестостерон, тетрофосмін, талідомід, тіотепа, тималфазин, тиротропін альфа, тіогуанін, тоцилізумаб, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трабектедин, трамадол, трастузумаб, трастузумаб емтанзин, треосульфат, третиніон, трифлуридин + типірацил, трилостан, трипторелін, траметиніб, трофосфамід, тромбopoетин, триптофан, убенімекс, валатиніб, валрубіцин, вандетаніб, вапреотид, вемурафеніб, вінбластин, вінкрисин, віндезин, вінфлунін, вінорелбін, вісMODEГІБ, вориносат, ворозол, скляні мікросфери ітрію-90, зиносатин, зиносатин стималамер, золедренова кислота, зорубіцин.

В даний час було виявлено, і це становить основу даного винаходу, що зазначені сполуки даного винаходу мають несподівані і корисні властивості.

Зокрема, несподівано було виявлено, що зазначені сполуки даного винаходу ефективно інгібують Vub1 кіназу і, внаслідок цього, їх можна застосовувати для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, непідходящих клітинних імунних відповідей, або непідходящих клітинних запальних відповідей, або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим(-ою) ростом клітин, проліферацією і/або життєздатністю, непідходящими клітинними імунними відповідями, або непідходящими клітинними запальними відповідями, зокрема, в яких неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, непідходящі клітинні імунні відповіді, або непідходящі клітинні запальні відповіді опосередковуються кіназою Vub1, таких як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи

ренальні пухлини, пухлини сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Проміжні сполуки, застосовувані для синтезу сполук за пунктами 1-6, як описано нижче, а також їх застосування для синтезу сполук за пунктами 1-6, являють(-є) собою один додатковий аспект даного винаходу. Кращими проміжними сполуками є приклади проміжних сполук, як розкрито нижче.

Загальні методики

Сполуки відповідно до винаходу можуть бути одержані відповідно до наступних схем 1-4.

Схеми і методики, описані нижче, ілюструють шляхи синтезу сполук загальної формули (I) винаходу і не призначені для обмеження його обсягу. Спеціалісту в даній галузі техніки є очевидним, що порядок перетворень, наведений як приклад на схемах, може бути модифікований різними шляхами. Внаслідок цього, порядок перетворень, наведений як приклад на схемах, не призначений для обмеження. До того ж, взаємоперетворення будь-яких замісників, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^A та R^B , може бути досягнуто до і/або після наведених як приклади перетворень. Ці модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп, відщеплення захисних груп, відновлення або окиснення функціональних груп, дегідрування, галогенування, металування, заміщення або інші реакції, відомі спеціалісту в даній галузі техніки. Ці перетворення включають ті реакції, які вводять функції, які дозволяють додаткове взаємоперетворення замісників. Придатні захисні групи і їх введення і відщеплення добре відомі(-е) спеціалісту в даній галузі техніки [див., наприклад, T.W. Greene та P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е вид., Wiley 1999]. Конкретні приклади описуються в наступних параграфах.

Схема 1

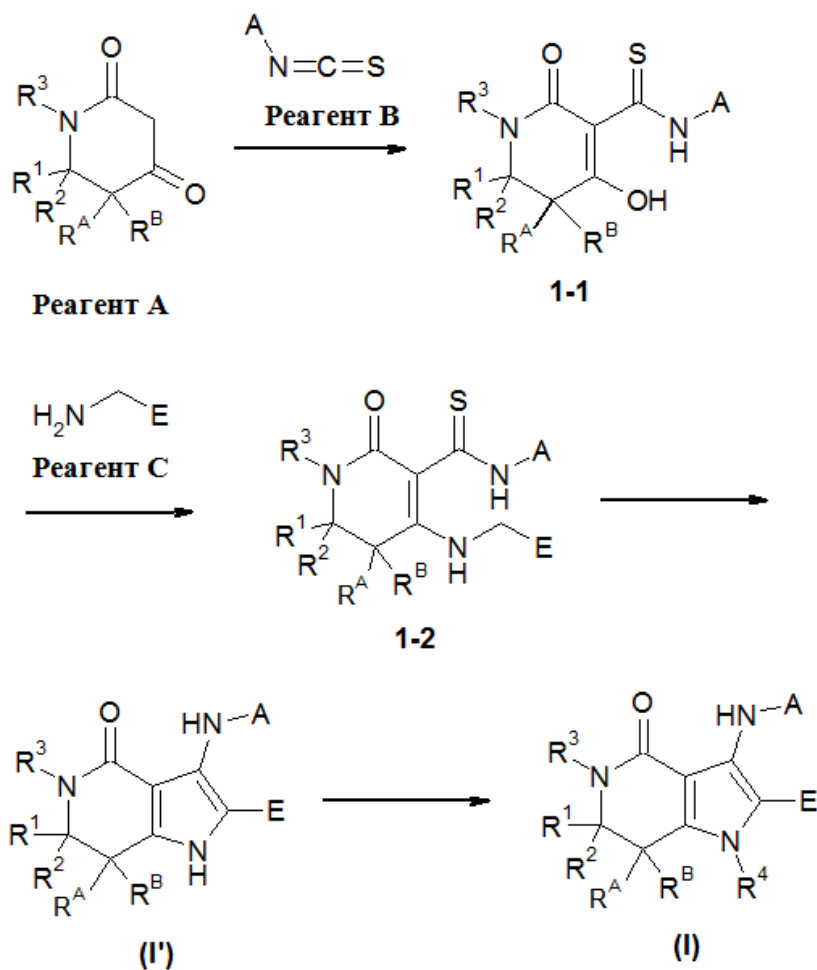


Схема 1: Шлях одержання сполук загальної формули (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^A , R^B , та E мають значення, зазначені для загальної формули (I), описаної вище.

Реагент А, реагент В та реагент С є комерційно доступними або їх можна одержати згідно з методиками, які знаходяться в загальному доступі, що є зрозумілим спеціалісту в даній галузі техніки. Окремі приклади описані в наступних абзацах.

Придатно заміщений піперидин-2,4-діон загальної формули (реагент А), такий як, наприклад, піперидин-2,4-діон, можна вводити в реакцію з придатно заміщеним ізотіоціанатом (реагент В), таким як, наприклад, фенілізотіоціанат, в придатній системі розчинників, такий як, наприклад, ацетонітрил, в присутності підходящої основи, такої як, наприклад, триетиламін або DBU, при температурах в

діапазоні від -78°C до $+100^{\circ}\text{C}$. Краще реакцію здійснюють при 0°C або $+100^{\circ}\text{C}$ для одержання сполук загальної формули (1-1). Подібні реакції здійснювали способами, описаними в літературі [D. E. WoRRall, J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 675].

Проміжні сполуки загальної формули (1-1) можна перетворити в Проміжні сполуки загальної формули (1-2) за допомогою реакції з придатним аміном, таким як, наприклад 1-(піридин-4-іл)метанамін, в придатній системі розчинників, такий як, наприклад, етанол та етилацетат, при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння відповідних розчинників, краще реакцію здійснюють при температурі кипіння відповідних розчинників, за допомогою чого утворену воду в реакції видаляють із реакційної суміші способами, відомими в рівні техніки, такими як, наприклад, азеотропне видалення води (в умовах реакції Діна-Старка) або за допомогою молекулярних сит, для одержання проміжних сполук загальної формули (1-2).

Проміжні сполуки загальної формули (1-2) вводять в реакцію з основою і/або окиснюючим реагентом, краще окиснюючим агентом, таким як, наприклад пероксид водню або SIBX (стабілізована йодоксибензойна кислота, в придатній системі розчинників, такий як, наприклад, метанол, при діапазоні температур від -30°C до температури кипіння відповідного розчинника. Краще реакцію здійснюють при температурі кипіння відповідного розчинника, для одержання проміжних сполук загальної формули (I").

Проміжні сполуки загальної формули (I") вводять в реакцію з алкілувальним агентом, який містить придатну відхідну групу, як, наприклад, Cl, BR, арилсульфонат, такий як наприклад п-толуол сульфонат, або алкілсульфонат, такий як, наприклад, метансульфонат або трифторметансульфонат, в присутності основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, карбонат калію, карбонат цезію, в придатній системі розчинників, такий як, наприклад, диметилформамід, при діапазоні температур від 0°C до температури кипіння відповідного розчинника, для одержання сполук загальної формули (I).

Схема 2

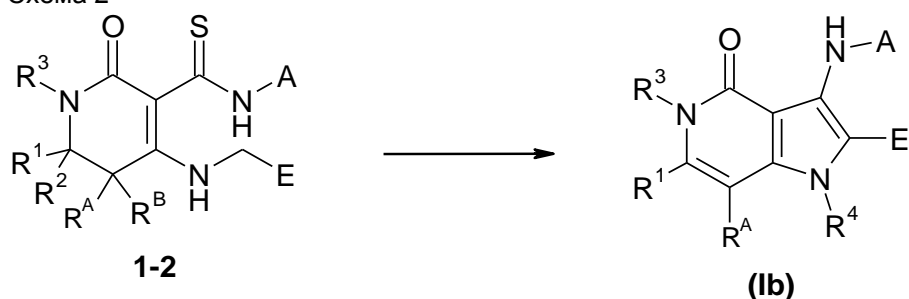


Схема 2: Шлях одержання сполук загальної формули (Ib), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^A , R^B , та E мають значення, зазначені для загальної формули (I), описані вище.

Проміжні сполуки загальної формули (1-2) вводять в реакцію в умовах дегідрогенізації, такі реакції є добре відомими [J. H. Hutchinson, et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 4583 – 4591, N. L. Subasinghe, et al., BioOrg. Med. Chem. Lett., 2013, 23, 1063 – 1069, C. F. Jones, et al., Synlett, 2010, 654 – 658, M. Noguchi, et al., Bull. Chem. Soc. Japan, 1986, 59, 1355-1362]. Такі умови можна здійснити, використовуючи, наприклад, каталіз на металі, такий як, наприклад, паладій на активованому вугіллі, в придатній системі розчинників, такий як, наприклад, диметилацетамід, при діапазоні температур від 0°C до 200°C відповідного розчинника, краще при підвищених температурах, для одержання сполук загальної формули (Ib).

Схема 3

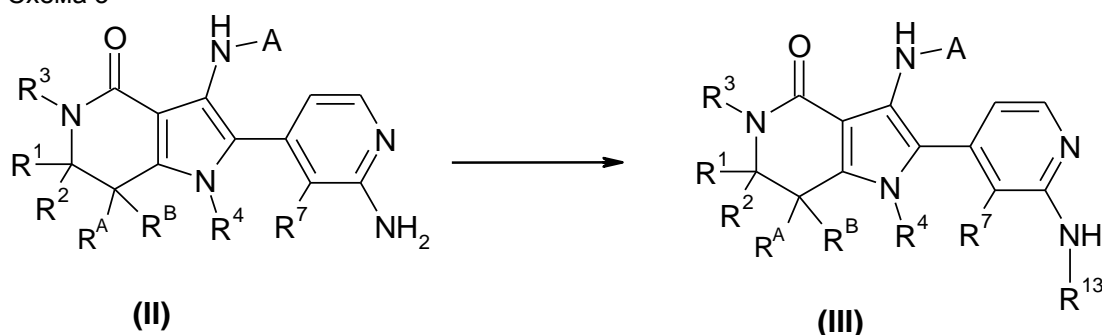


Схема 3: Шлях одержання сполук загальної формули (III), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^A , R^B , R^7 мають значення, зазначені для загальної формули (I), описаній вище та R^{13} являє собою $R^{11}\text{-C(O)-}$, $R^{10}\text{-C(O)-}$ або $R^9R^{10}\text{N-C(O)-}$.

Проміжні сполуки загальної формули (II) вводять в реакцію з ацилювальним реагентом, ацилювальним агентом, який може утворюватися in situ, для одержання сполук загальної формули (III). Ці види реакцій є добре відомими [вибраними прикладами із літератури є: S. Miwatashi, et al., J.

Med. Chem., 2005, 48, 5966 – 5979; J. Zhao, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2014, 24, 2802 – 2806; M. P. Hay, et al., J. Med. Chem., 2010, 53, 787 – 797; J. M. Keith, et al., Med. Chem. Lett, 2012, 3, 823 – 827; J. Liang, et al., Eur. J. Med. Chem., 2013, 67, 175 – 187].

Необмежувальними прикладами цих видів реагентів є наступні:

i) карбонова кислота з дегідратувальними реагентами, які зазвичай використовуються в утворенні амідних зв'язків, як, наприклад (NBTU, NATU, RuBOP, BOP, T3P, EDC, DIC, DCC)

ii) фторангідриди, хлорангідриди, бромангідриди, краще в присутності основи

iii) ангідриди кислоти, краще в присутності основи

iv) хлорформіати, краще в присутності основи

v) ізоціанати, краще в присутності основи

vi) ізотіоціанати, краще в присутності основи

Схема 4

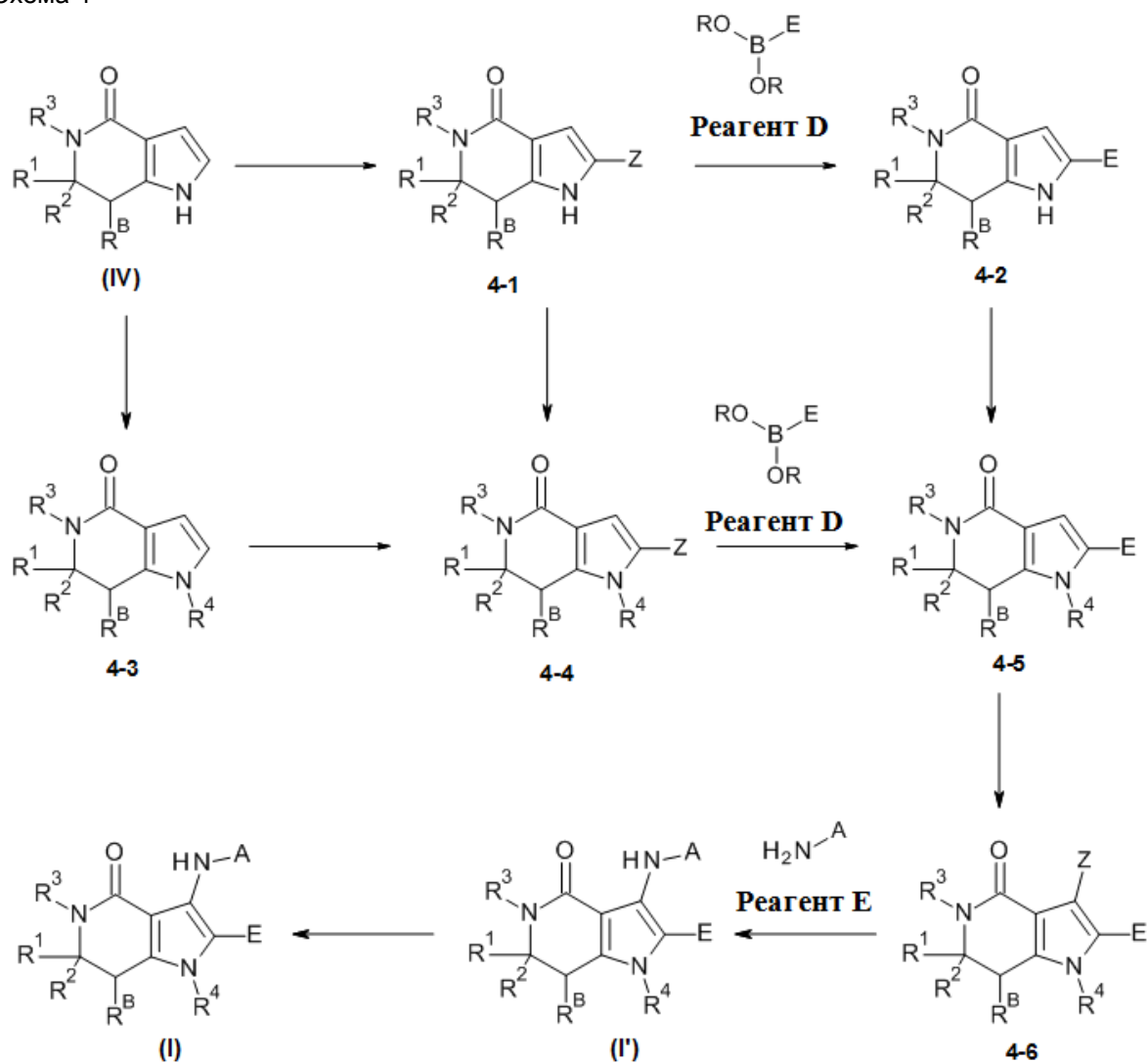


Схема 4: Шлях одержання сполук загальної формули (I), де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^B, та E мають значення, зазначені для загальної формули (I), описаній вище. На додаток, взаємоперетворення будь-якого із замісників, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R^B, та E можна досягнути перед і/або після наведеного як прикладу перетворення. R в реагенті D може бути воднем, щоб являти собою боронові кислоти, або алкільними групами, щоб являти собою складні ефіри боронової кислоти, необов'язково обидві R групи можуть бути приєднані одна до одної, щоб являти собою, наприклад, складні ефіри пінкаколборонових кислот. Замісник Z в проміжних сполуках загальних формул 4-1, 4-4 та 4-6 може бути придатною відхідною групою, такою як, наприклад, Cl, BR, I, арилсульфонати, такі як, наприклад, п-толуолсульфонат, або алкілсульфонати, такі як, наприклад, метансульфонат або трифторметансульфонат.

Ці модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп, відщеплення захисних груп, відновлення або окиснення функціональних груп, галогенування, металування, заміщення або інші реакції, відомі спеціалісту в даній галузі техніки. Ці перетворення включають ті реакції, які вводять функції, які дозволяють додаткове взаємоперетворення замісників. Підходящі захисні групи та їх

введення та відщеплення добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки [див., наприклад, T.W. Greene та P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^е изд., Wiley 1999]. Конкретні приклади описуються в наступних абзацах.

Проміжні сполуки загальної формули (IV) є комерційно доступними або описані в загально доступній літературі, див., наприклад, Menichincheri et al., WO2014/72220 A1; Clark et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1993, 30, 829 – 831; Clark et al., *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2645 – 2657; Schneller et al., *J. Med. Chem.*, 1978, 21, 990 – 993.

Проміжні сполуки загальної формули (IV) або проміжні сполуки формули 4-3 можна вводити в реакцію для введення замісника Z, яким краще є галогенід, такі реакції є відомими в рівні техніки [див. Menichincheri et al., WO2014/72220 A1 (введення броміду та йодиду); Smith et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 673 – 678 (введення броміду) See et al., WO2014/22752 A1 (введення броміду)] для одержання проміжних сполук формул 4-1 із формули (IV) або проміжних сполук формули 4-4 із формули 4-3.

Проміжні сполуки загальної формули (IV) або проміжні сполуки формули 4-2 можна вводити в реакцію для введення групи R⁴, такої як, наприклад, алкільна група за допомогою алкілування в основних умовах [Marchionni et al., WO2009/40399 A1] або з використанням реакції Міцунобу [US2007/142414 A1] або трет-бутоксикарбонільної (Boc) групи [Kim et al., WO2013/62344 A1; Voss et al., WO2015/22073 A1] для одержання проміжних сполук формули 4-3 із загальної формули (IV) або проміжних сполук формули 4-4 із формули 4-1 або проміжних сполук формули 4-5 із формули 4-2.

Проміжні сполуки загальної формули 4-1 або проміжні сполуки формули 4-4 можна вводити в реакцію для введення замісника E, такого як, наприклад, арильна або гетероарильна група з використанням каталізованих металом реакцій, таких як, наприклад, реакція Сузукі. Такі реакції є відомими в рівні техніки [WO2007/39740 A2; See et al., WO2014/22752 A1; Smith et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17, 673 – 678] та вони можуть бути використані для одержання проміжних сполук формули 4-2 із загальної формули 4-1 або проміжних сполук формули 4-5 із формули 4-4.

Проміжні сполуки загальної формули (4-5) можна вводити в реакцію з придатним галогенувальним реагентом, таким як, наприклад, бромід міді(I) та N-бромсукцинімід, краще N-бромсукцинімід, в придатній системі розчинників, такої як, наприклад, ацетонітрил, при діапазоні температур від 0 °C до температури кипіння відповідного розчинника. Краще реакцію здійснюють при кімнатній температурі, з одержанням сполуки загальної формули (4-6). Подібні приклади у відношенні бромовання піролів були раніше опубліковані з використанням лактамів [Aiello, E. et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, 19, 977 – 979; Duranti, A. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 3965 – 3973].

Проміжні сполуки загальної формули (4-6) можна вводити в реакцію з придатними первинними амінами, такими як, наприклад, первинні ароматичні аміни та первинні аміни, краще первинні ароматичні аміни, такі як, наприклад, анілін або 3-амінотіофен, в присутності основи, як, наприклад, біс(триметилсиліл)амід літію (LHMDS), в присутності каталізатора, такого як, наприклад, придатний ліганд, краще 2-(ди-трет-бутилфосфіно)-2',4',6'- триізопропіл-3,6-диметокси-1,1'-бифеніл (tBuBrettPhos) та в присутності предкаталізатора, такого як, наприклад, паладієвий предкаталізатор, краще хлор[2-(дициклогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-бифеніл][2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) (BrettPhos-PreCat МТВЕ ефірний адукт) в придатній системі розчинників, такої як, наприклад, тетрагідрофуран (ТГФ), при діапазоні температур від 0 °C до 200 °C, краще реакцію здійснюють при 80 °C, для одержання сполук загальної формули (I").

Проміжні сполуки загальної формули (I") вводять в реакцію з алкілувальним агентом, який містить придатну відхідну групу, таку як, наприклад, Cl, Br, арилсульфонати, такі як наприклад п-толуолсульфонат, або алкілсульфонати, такі як, наприклад метансульфонат або трифторметансульфонат, в присутності основи, такого як, наприклад гідрид натрію, карбонат калію, карбонат цезію, в придатній системі розчинників, такої як, наприклад, диметилформамід, при діапазоні температур від 0 °C до температури кипіння відповідного розчинника, для одержання проміжних сполук загальної формули (I).

Схема 5

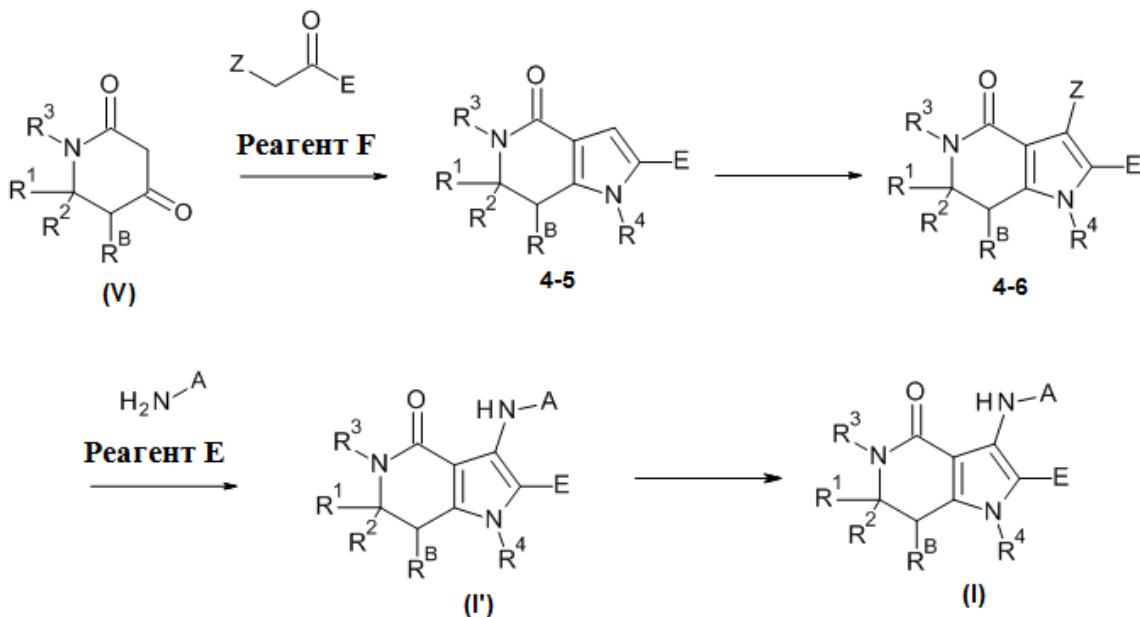


Схема 5: Шлях одержання сполук загальної формули (I), де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^B , та E мають значення, зазначені для загальної формули (I), описані вище. На додаток, взаємоперетворення будь-яких замісників, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^B , та E можна досягнути перед і/або після наведеного як прикладу перетворення. Замісник Z в проміжних сполуках загальної формули 4-6 можуть бути придатною відхідною групою, такою як, наприклад, Cl , Br , I , арилсульфонати, такі як наприклад п-толуолсульфонат, або алкілсульфонати, такі як, наприклад, метансульфонат або трифторметансульфонат. Ці модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп, відщеплення захисних груп, відновлення або окиснення функціональних груп, галогенування, металування, заміщення або інші реакції, відомі спеціалісту в даній галузі техніки. Ці перетворення включають ті реакції, які вводять функції, які дозволяють додаткове взаємоперетворення замісників. Підходящі захисні групи та їх введення та відщеплення добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки [див., наприклад, T.W. Greene та P.G.M. Wuts в *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^e вид., Wiley 1999]. Конкретні приклади описуються в наступних абзацах.

Сполуки формули (I) можна також одержати з використанням способів синтезу, описаних в контексті Схеми 3. Реагент E та реагент F є комерційно доступними або можуть бути одержані згідно з методиками, які є в загальному доступі, що є зрозумілим спеціалісту в даній галузі техніки.

Придатно заміщений 1,3-дикарбоніл загальної формули (V) можна вводити в реакцію з придатно заміщеними сполуками загальної формули (реагент F), де Z являє собою придатну відхідну групу, таку як, наприклад, бромід, хлорид, що в присутності амоньевої солі, такої як, наприклад, ацетат амонію, може давати проміжні сполуки загальної формули (4-5). Подібні приклади для утворення пірольного кільця подібним чином були раніше опубліковані з використанням лактамів [Anderson, D. R. et al., *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 2647 – 2654; Amici, R. et al., *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 487 – 501; Bargiotti, A. et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 293 – 307; Voss et al., WO 2015/022073 A1].

Проміжні сполуки загальної формули (4-5) можна вводити в реакцію з придатним галогенувальним реагентом, таким як, наприклад, бромід міді(II) та N -бромсукцинімід, краще N -бромсукцинімід, в придатній системі розчинників, такий як, наприклад, ацетонітрил, при діапазоні температур від $0^\circ C$ до температури кипіння відповідного розчинника, краще реакцію здійснюють при кімнатній температурі, з одержанням сполуки загальної формули (4-6). Подібні приклади у відношенні бромування піролів були раніше опубліковані з використанням лактамів [Aiello, E. et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1982, 19, 977 – 979; Duranti, A. et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 3965 – 3973].

Проміжні сполуки загальної формули (4-6) можна вводити в реакцію з придатними первинними амінами, такими як, наприклад, первинні ароматичні аміни та первинні аміни, краще первинні ароматичні аміни, такі як, наприклад, анілін або 3-амінотіофен, в присутності основи, такої як, наприклад, біс(триметилсиліл)амід літію (LHMDS), в присутності каталізатора, такого як, наприклад, придатний ліганд, краще 2-(ди-трет-бутилфосфіно)-2',4',6'- триізопропіл-3,6-диметокси-1,1'-біфеніл (tBuBrettPhos) та в присутності передкаталізатора, такого як, наприклад передкаталізатор паладію, краще хлор[2-(дициклогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл][2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) (BrettPhos-PreCat MTBE ефірний адукт) в придатній системі розчинників, такий як, наприклад, тетрагідрофуран (ТГФ), при діапазоні температур від $0^\circ C$ до $200^\circ C$, краще реакцію здійснюють при $80^\circ C$, для одержання сполук загальної формули (I").

Проміжні сполуки загальної формули (I") вводять в реакцію з алкілувальним агентом, який містить

придатну відхідну групу, таку як, наприклад, Cl, Br, арилсульфонати, такі як наприклад п-толуолсульфонат, або алкілсульфонати, такі як, наприклад, метансульфонат або трифторметансульфонат, в присутності основи, такої як, наприклад, гідрид натрію, карбонат калію, карбонат цезію, в придатній системі розчинників, такої як, наприклад, диметилформамід, при діапазоні температур від 0 °C до температури кипіння відповідного розчинника, для одержання проміжних сполук загальної формули (I).

Спеціалісту в даній галузі техніки відомо, що, якщо на вихідній або проміжній сполуці присутній ряд реакційних центрів, може існувати необхідність у тимчасовому блокуванні одного або декількох реакційних центрів за допомогою захисних груп з метою дозволити реакції пройти конкретно на бажаному реакційному центрі. Детальний опис використання великої кількості випробуваних захисних груп можна знайти, [наприклад, в T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3-є вид., або в P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000].

Сполуки відповідно до винаходу виділяють і очищають по суті відомим способом, наприклад, шляхом дистиляції розчинника у вакуумі і перекристалізації одержаного залишку з придатного розчинника або введення його в один із звичайних методів очищення, таких як хроматографія на придатній речовині-підкладці. Крім того, можна використовувати препаративну ВЕРХ з оберненою фазою. Сполуки даного винаходу, які мають досить основну або кислу функцію, можуть приводити до утворення солі, такої як, у випадку сполуки даного винаходу, яка є достатньо основною, наприклад, трифторацетат або форміат, або, у випадку сполуки даного винаходу, яка є достатньо кислою, наприклад, амонієва сіль. Солі цього типу можуть бути перетворені на форми вільної основи або вільної кислоти, відповідно, різними способами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, або можуть використовуватися у вигляді солей в наступних біологічних аналізах. Крім того, процес сушіння під час виділення сполук даного винаходу може не повністю видалити сліди співрозчинників, зокрема, таких як мурашина кислота або трифтороцтова кислота, з одержанням сольватів або комплексів включення. Спеціаліст в даній галузі техніки визначить, які сольвати або комплекси включення прийнятні для застосування в наступних біологічних аналізах. Слід розуміти, що конкретна форма (наприклад, сіль, вільна основа, вільна кислота, сольват, комплекс включення) сполуки даного винаходу як виділена форма, як описано в даній заявці, не обов'язково є єдиною формою, в якій зазначену сполуку можна застосовувати в біологічному аналізі з метою кількісного визначення специфічної біологічної активності.

Солі сполук формули (I) відповідно до винаходу можуть бути одержані шляхом розчинення вільної сполуки в придатному розчиннику (наприклад, кетоні, такому як ацетон, метилетилкетон або метилізобутилкетон, ефірі, такому як діетиловий ефір, тетрагідрофуран або діоксан, хлорованому вуглеводні, такому як метиленхлорид або хлороформ, або низькомолекулярному аліфатичному спирті, такому як метанол, етанол або ізопропанол), який містить бажану кислоту або основу, або до якого бажану кислоту або основу додають пізніше. Кислоту або основу при одержанні солі можна використовувати, залежно від того, моно- чи багато-основна кислота або -кислотна основа становить інтерес, і залежно від того, яка сіль потрібна, або в еквімолярному кількісному співвідношенні, або у відмінному від нього. Солі одержують шляхом фільтрування, повторного осадження, осадження за допомогою осаджувача для солі або шляхом упарювання розчинника. Одержані солі можуть бути перетворені на вільні сполуки, які, в свою чергу, можуть бути перетворені на солі. Таким чином, фармацевтично неприйнятні солі, які можуть бути одержані, наприклад, як продукт способу одержання, що здійснюється в промисловому масштабі, можуть бути перетворені на фармацевтично прийнятні солі за допомогою способів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки. Особливо кращими є гідрохлориди і спосіб, використаний у розділі "приклад".

Чисті діастереоізомери і чисті енантіомери сполук і солей відповідно до винаходу можуть бути одержані, наприклад, шляхом асиметричного синтезу, шляхом використання хіральних вихідних сполук в синтезі або шляхом розділення енантіомерних і діастереоізомерних сумішей, одержаних у синтезі.

Енантіомерні і діастереоізомерні суміші можуть бути розділені на чисті енантіомери і чисті діастереоізомери за допомогою способів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки. Переважно, діастереоізомерні суміші розділяють за допомогою кристалізації, зокрема фракційної кристалізації, або хроматографії. Енантіомерні суміші можуть бути розділені, наприклад, за допомогою утворення діастереоізомерів з хіральною допоміжним агентом, розділення одержаних діастереоізомерів і видалення хірального допоміжного агента. Як хіральні допоміжні агенти, наприклад, хіральні кислоти, такі як, наприклад, мигдальна кислота, можуть використовуватися для розділення енантіомерних основ, і хіральні основи можуть використовуватися для розділення енантіомерних кислот за допомогою утворення діастереоізомерних солей. Крім того, діастереоізомерні похідні, такі як діастереоізомерні складні ефіри, можуть бути утворені з енантіомерних сумішей спиртів або енантіомерних сумішей кислот, відповідно, використовуючи як хіральні допоміжні агенти хіральні кислоти або хіральні спирти, відповідно. Крім того, для розділення енантіомерних сумішей можна застосовувати діастереоізомерні комплекси або діастереоізомерні клатрати. Альтернативно,

енантіомерні суміші можуть бути розділені шляхом хроматографії з використанням хіральних розділових колонок. Інший придатний спосіб виділення енантіомерів являє собою ферментативне розділення.

Одним кращим аспектом винаходу є спосіб одержання сполук за пунктами 1-6 відповідно до прикладів, а також проміжні сполуки, застосовувані для їх одержання.

Необов'язково, сполуки формули (I) можна перетворити на їх солі, або, необов'язково, солі сполук формули (I) можна перетворити на вільні сполуки. Відповідні способи є звичайними для спеціаліста в даній галузі.

Комерційна цінність

Як згадувалося вище, несподівано було виявлено, що сполуки даного винаходу ефективно інгібують Vub1, в кінцевому рахунку приводячи до загибелі клітин, наприклад, апоптозу, і внаслідок цього їх можна використовувати для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, непідходящих клітинних імунних відповідей, або непідходящих клітинних запальних відповідей, або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим(-ою) ростом клітин, проліферацією і/або життєздатністю, непідходящими клітинними імунними відповідями, або непідходящими клітинними запальними відповідями, зокрема, в яких неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, непідходящі клітинні імунні відповіді, або непідходящі клітинні запальні відповіді опосередковуються Vub1, таких як, наприклад, доброякісна і злоякісна неоплазія, більш конкретно, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи ренальні пухлини, пухлини сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази,

особливо гематологічні пухлини, солідні пухлини і/або їх метастази, такі як пухлини молочної залози, сечового міхура, кістки, головного мозку, центральної і периферичної нервової системи, шийки матки, ободової кишки, залоз внутрішньої секреції (наприклад, щитовидної залози і кори надниркової залози), ендокринні пухлини, пухлини ендометрію, стравоходу, гастроінтестинальні пухлини, пухлини зародкових клітин, нирки, печінки, легені, гортані і гіпофаринкса, мезотеліома, пухлини яєчника, підшлункової залози, передміхурової залози, прямої кишки, ренальні пухлини, пухлини тонкої кишки, м'яких тканин, шлунку, шкіри, чоловічих статевих залоз, сечоводу, піхви і вульви, а також злоякісні неоплазії, включаючи первинні пухлини, в зазначених органах і відповідні вторинні пухлини у віддалених органах ("метастази пухлин"). Прикладами гематологічних пухлин можуть бути, наприклад, агресивні і індолентні форми лейкемії і лімфоми, а саме неходжкінська хвороба, хронічна і гостра мієлоїдна лейкемія (ХМЛ/ГМЛ), гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ), хвороба Ходжкіна, множинна мієлома і Т-клітинна лімфома. Також включені мієлодиспластичний синдром, плазмоклітинна неоплазія, паранеопластичні синдроми, і типи раку невідомої первинної локалізації, а також СНІД-асоційовані злоякісні новоутворення.

Додатковим аспектом винаходу є застосування сполук відповідно до формули (I) для лікування або профілактики пухлин шийки матки, молочної залози, недрібноклітинних пухлин легені, пухлин передміхурової залози, ободової кишки і меланоми і/або їх метастазів, особливо переважно для їх лікування, а також спосіб лікування пухлин шийки матки, молочної залози, недрібноклітинних пухлин легені, передміхурової залози, ободової кишки і меланоми і/або їх метастазів, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I).

Внаслідок цього, відповідно до одного аспекту даного винаходу, винахід відноситься до сполуки загальної формули I, або N-оксиду, солі, таутомеру або стереоізомеру вищезазначеної сполуки, або солі вищезгаданого N-оксиду, таутомеру або стереоізомеру, особливо її фармацевтично прийнятної солі, або суміші таких, як описано і визначено в даній заявці, для застосування для лікування або профілактики захворювання, особливо для застосування для лікування захворювання.

Іншим окремим аспектом даного винаходу внаслідок цього є застосування сполуки загальної формули I, описаної вище, або її стереоізомера, таутомера, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, особливо її фармацевтично прийнятної солі, або суміші таких, для профілактики або лікування гіперпроліферативного порушення або порушення, що реагує на індукцію загибелі клітин, тобто апоптоз.

Термін "непідходящий" в контексті даного винаходу, зокрема, в контексті виразів "непідходящі клітинні імунні відповіді, або непідходящі клітинні запальні відповіді", використовуваних у даній заявці, слід розуміти як такий, що переважно означає відповідь, яка є меншою, або більшою за нормальну, і яка пов'язана з, відповідальна за, або приводить до патології вищезазначених захворювань.

Переважно, застосування здійснюють для лікування або профілактики захворювань, особливо лікування, де захворювання являють собою гематологічні пухлини, солідні пухлини і/або їх метастази.

Іншим аспектом є застосування сполуки формули (I) для профілактики і/або лікування пухлин

шийки матки, молочної залози, недрібноклітинної пухлини легенів, пухлин передміхурової залози, пухлин товстої кишки та пухлин у вигляді мелономи і/або їх метастазів, особливо краще для їх лікування.

Іншим аспектом даного винаходу є застосування сполуки формули (I) або її стереоізомера, таутомера, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, особливо її фармацевтично прийнятної солі, або суміші таких, як описано в даній заявці, для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання, де таке захворювання являє собою гіперпроліферативне порушення або порушення, що реагує на індукцію загибелі клітин, наприклад, апоптоз. В одному варіанті здійснення захворювання являє собою гематологічну пухлину, солідну пухлину і/або їх метастази. В іншому варіанті здійснення захворювання являє собою пухлини шийки матки, молочної залози, недрібноклітинну пухлину легенів, пухлини передміхурової залози, пухлини товстої кишки та пухлини у вигляді мелономи і/або їх метастази.

Спосіб лікування гіперпроліферативних порушень

Даний винахід відноситься до способів застосування сполук даного винаходу і їх композицій для лікування гіперпроліферативних порушень ссавців. Сполуки можуть бути використані для інгібування, блокування, зменшення, зниження і т.д., проліферації клітин і/або ділення клітин, і/або продукування загибелі клітин, наприклад, апоптозу. Цей метод включає введення ссавцю, який цього потребує, включаючи людину, кількості сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, ізомеру, поліморфу, метаболіту, гідрату, сольвату або складного ефіру; і т.д., яка є ефективною для лікування порушення. Гіперпроліферативні порушення включають, без обмеження, наприклад, псоріаз, келоїди і інші гіперплазії, що ушкоджують шкіру, доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ), солідні пухлини, такі як рак молочної залози, дихальних шляхів, головного мозку, репродуктивних органів, травного тракту, сечових шляхів, ока, печінки, шкіри, голови і шиї, щитовидної залози, паразитовидної залози і їх віддалені метастази. Такі порушення також включають лімфоми, саркоми і лейкемії.

Приклади раку молочної залози включають, без обмеження, інвазивну дуктальну карциному, інвазивну лобулярну карциному, дуктальну карциному *in situ* та лобулярну карциному *in situ*.

Приклади ракових утворень дихальних шляхів включають, без обмеження, дрібноклітинну й не дрібноклітинну карциному легенів, а також аденому бронха та плевропультмонарну бластому.

Приклади ракових утворень головного мозку включають, без обмеження, гліому стовбура головного мозку та гіпофальмічну гліому, астроцитому мозочка та мозку, медулобластому, епендимому, а також нейроектодермальну та шишкоподібну пухлину.

Пухлини чоловічих репродуктивних органів включають, без обмеження, рак простати і яєчка. Пухлини жіночих репродуктивних органів включають, без обмеження, рак ендометрію, шийки матки, яєчника, піхви й вульви, а також саркому матки.

Пухлини травного тракту включають, без обмеження, анальний рак, рак товстої кишки, колоректальний рак, рак стравоходу, жовчного міхура, шлунку, підшлункової залози, ректальний рак, рак тонкої кишки та слинної залози.

Пухлини сечових шляхів включають, без обмеження, рак сечового міхура, рак чоловічого статевого члена, рак нирки, ниркової балії, сечоводу, уретри, та людський папілярний рак нирок.

Ракові утворення очей включають, без обмеження, внутрішньоочну меланому та ретинобластому.

Приклади ракових утворень печінки включають, без обмеження, гепатоцелюлярну карциному (карциному клітин печінки з фіброламельярним варіантом або без нього), холангіокарциному (внутрішньопечіночна карцинома жовчних проток) та змішану гепатоцелюлярну холангіокарциному.

Ракові утворення шкіри включають, без обмеження, лусочковоклітинну карциному, саркому Капоши, злоякісну меланому, рак шкіри клітин Меркеля, та немеланомний рак шкіри.

Ракові утворення голови та шиї включають, без обмеження, гортанний, гіпофаренгіальний, носоглотковий, орофарингеальний рак, рак губ та ротової порожнини та лусочковоклітинний.

Лімфоми включають, без обмеження, зв'язану зі СНІДом лімфому, неходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, лімфому Беркіта, хворобу Ходжкіна та лімфому центральної нервової системи.

Саркоми включають, без обмеження, саркому м'яких тканин, остеосаркому, злоякісну волокнисту гістіоцитому, лімфосаркому та рабдоміосаркому.

Лейкемії включають, без обмеження, гостру мієлоїдну лейкемію, гостру лімфообластну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію та волосяноклітинну лейкемію.

Ці порушення були добре охарактеризовані в людей, але також й існують із подібною етіологією в інших ссавців, і можуть лікуватися шляхом введення фармацевтичних композицій існуючого винаходу.

Термін "лікування" або "лікувати", заявлений скрізь по цьому документу, використаний традиційно, наприклад, передбачає ведення пацієнта або догляд за пацієнтом з метою боротьби зі станом, полегшення, зниження, звільнення, поліпшення стану, і т.д., хвороби або порушення, такого як карцинома.

Способи лікування кіназних порушень

Даний винахід також забезпечує способи лікування порушень, пов'язаних з абераційною активністю мітогенної позаклітинної кінази, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, удар, серцеву

недостатність, гепатомегалію, кардіомегалію, діабет, синдром Альцгеймера, фіброзно-кистозну дегенерацію, симптоми відторгнення ксенотрансплантата, септичний шок або астму.

Ефективні кількості сполук даного винаходу можуть застосовуватися для лікування таких порушень, включаючи і захворювання, (наприклад, рак), згадані в розділі "передумови створення винаходу" вище. Однак, такі типи раку і інші хвороби можна лікувати за допомогою сполук даного винаходу, незалежно від механізму дії і/або взаємозв'язку між кіназою і порушенням.

Фраза "аберантна активність кінази" або "аберантна активність тирозинкінази" включає будь-яку патологічну експресію або активність гена, що кодує кіназу або поліпептиду, який він кодує. Приклади такої аберантної активності, включають, але не обмежуються перерахованим, надекспресію гена або поліпептиду; генну ампліфікацію; мутації, які продукують конститутивно-активну або гіперактивну кіназу активність; генні мутації, делеції, заміни, доповнення, і т.д.

Даний винахід також забезпечує способи інгібування активності кінази, особливо мітогенної позаклітинної кінази, що включають введення ефективної кількості сполуки даного винаходу, включаючи її солі, поліморфи, метаболіти, гідрати, сольвати, проліки (наприклад: складні ефіри), і її діастереоізомерні форми. Активність кінази може бути інгібована в клітинах (наприклад, *in vitro*), або в клітинах суб'єкта-савця, особливо пацієнта-людини, який потребує лікування.

Способи лікування ангіогенних порушень

Даний винахід також пропонує способи лікування порушень та хвороб, пов'язаних з надмірним та/або патологічним ангіогенезом.

Невідповідна та зміщена експресія ангіогенезу може бути шкідливою для організму. Багато патологічних станів пов'язані з ростом сторонніх кровоносних судин. Вони включають, наприклад, діабетичну ретинопатію, ішемічну оклюзію вен сітківки і ювенільну ретинопатію [Aiello і ін., *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer і ін., *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], вікову макулярну дегенерацію [AMD; див., Lopez і ін., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855], неоваскулярну глаукому, псоріаз, ретролентальні фіброплазії, ангіофіброму, запалення, ревматоїдний артрит (РА), рестеноз, рестеноз у стенті, рестеноз судинного трансплантата, і т.д. Крім того, збільшене кровопостачання, зв'язане зі злоякісною та неопластичною тканиною, сприяє росту, що приводить до швидкого поширення пухлини та метастазів. Крім того, ріст нових кровоносних і лімфатичних судин у пухлині забезпечує запасний вихід для клітинко-зрадниць, сприяючи метастазам і наступному поширенню раку. Таким чином, сполуки даного винаходу можуть бути використані для лікування та/або профілактики кожного з вищезгаданих порушень ангіогенезу, наприклад, шляхом інгібування та/або зменшення формування кровоносних судин; шляхом інгібування, блокування, зменшення, зниження, і т.д. проліферації ендотеліальних клітин або інших типів, залучених в ангіогенез, також викликаючи смерть клітин, наприклад, апоптоз таких типів клітин.

Переважно, захворюваннями вищезазначеного способу є гематологічні пухлини, солідні пухлини і/або їх метастази.

Сполуки даного винаходу можна застосовувати, зокрема, для терапії і запобігання, тобто профілактики, особливо, для терапії росту пухлини і метастазів, особливо у випадку солідних пухлин всіх показань і стадій з або без попереднім(-ього) лікуванням(-я) росту пухлин.

Фармацевтичні композиції сполук винаходу

Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька сполук даного винаходу. Ці композиції можуть бути використані для досягнення бажаного фармакологічного ефекту шляхом введення пацієнтові, який має потребу в цьому. Пацієнт, для цілей даного винаходу, є ссавцем, включаючи людину, що має потребу в лікуванні специфічного стану або хвороби.

Тому, даний винахід включає фармацевтичні композиції, які включають фармацевтично прийнятний носій або допоміжний засіб і фармацевтично ефективну кількість сполуки, або її солі відповідно до даного винаходу.

Іншим аспектом винаходу є фармацевтична композиція, що включає фармацевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятний допоміжний засіб для лікування захворювання, згаданого вище, особливо для лікування гематологічних пухлин, солідних пухлин і/або їх метастазів.

Фармацевтично прийнятний носій або допоміжний засіб переважно являє собою носій, який нетоксичний та нешкідливий для пацієнта при концентраціях, сумісних з ефективною активністю активного компонента, таким чином, щоб будь-які побічні ефекти, приписувані носію, не спотворювали сприятливі впливи активного компонента. Носії і допоміжні засоби означають всі види добавок, що сприяють придатності композиції для застосування.

Фармацевтично ефективна кількість сполуки являє собою ту кількість, яка приводить до результату або надає запланований вплив на специфічний стан, що піддається лікуванню.

Сполуки даного винаходу можна вводити з фармацевтично прийнятними носіями або допоміжними засобами, відомими в даній галузі, використовуючи будь-які ефективні звичайні форми дозування, включаючи препарати з негайним, уповільненим і відстроченим вивільненням, перорально, парентерально, місцево, назально, офтальмічно, оптично, сублінгвально, ректально, вагінально і т.п.

Для перорального введення сполуки можуть бути складені в тверді або рідкі препарати, такі як капсули, пігулки, таблетки, пастилки, льодяники, плавлені форми, порошки, розчини, суспензії або емульсії, і можуть бути підготовлені відповідно до методів, що відомі в даній галузі для одержання фармацевтичних композицій. Тверді дозовані форми можуть являти собою капсулу, яка може бути стандартного желатинового типу із твердою або м'якою оболонкою, що містить допоміжні засоби, наприклад, поверхнево-активні речовини, змащувальні речовини і інертні наповнювачі, такі як лактоза, сахароза, фосфат кальцію та кукурудзяний крохмаль.

В іншому варіанті здійснення сполуки даного винаходу можуть бути таблетовані зі звичайними таблетковими основами, такими як лактоза, сахароза та кукурудзяний крохмаль у комбінації з зв'язувальними речовинами, такими як акація, кукурудзяний крохмаль або желатин, дезінтегруючими засобами, призначеними для того, щоб сприяти розпаду та розчиненню таблетки після введення, такими як картопляний крохмаль, альгінова кислота, кукурудзяний крохмаль і гуарова смола, трагакантова камедь, акація, змащувальними речовинами, призначеними для поліпшення текучості при гранулюванні таблеток і для запобігання прилипанню таблеткового матеріалу на поверхню таблеткового пресу та пуансонів, наприклад, тальк, стеаринова кислота або стеарат магнію, кальцію або цинку, барвниками, забарвлюючими засобами та ароматизуючими засобами, такими як м'ята, олія гаультерії або ароматизатор "вишня", призначеними для підвищення естетичних якостей таблеток та, щоб зробити їх більш прийнятними для пацієнта. Підходящі допоміжні речовини для використання в пероральних рідких дозованих формах включають дикальцію фосфат і розріджувачі, такі як вода та спирти, наприклад, етанол, бензиловий спирт та поліетиленспирти, або з додаванням фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, суспендуючого засобу або емульгуючого засобу або без них. Різні інші матеріали можуть бути присутніми як оболонки або для модифікації іншим способом фізичної форми одиниці дозування. Наприклад, таблетки, пігулки або капсули можуть бути покриті шелаком, цукром або і тим, і іншим.

Здатні диспергуватися порошки та гранули підходять для приготування водної суспензії. Вони забезпечують активний компонент у суміші з диспергуючим або змочувальним засобом, суспендуючим засобом та одним або декількома консервантами. Підходящі диспергуючі або змочувальні засоби та суспендуючі засоби ілюструються вже згаданими вище. Можуть також бути присутніми додаткові допоміжні речовини, наприклад, підсолоджувальні, ароматизуючі та забарвлюючі засоби, описані вище.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть також бути у вигляді емульсії масло у воді. Масляна фаза може являти собою рослинну олію, таку як рідкий парафін або суміш рослинних олій. Підходящі емульгуючі засоби можуть являти собою (1) природні смоли, такі як смола акації та трагакантова камедь, (2) природні фосфатиди, такі як соєві боби та лецитин, (3) складні ефіри або часткові складні ефіри, одержані з жирних кислот і гекситол ангідридів, наприклад, сорбітан моноолеат, (4) продукти конденсації зазначених часткових складних ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксіетиленсорбітан моноолеат. Емульсії можуть також містити підсолоджуючі та ароматизуючі засоби.

Масляні суспензії можуть бути складені шляхом суспендування активного компонента в рослинній олії, такій як, наприклад, арахісова олія, маслинова олія, сезамова олія або кокосова олія, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити згущувач, такий як, наприклад, віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Суспензії можуть також містити один або декілька консервантів, наприклад, етил або н-пропіл п-гідроксибензоат; один або декілька забарвлюючих засобів; один або декілька ароматичних засобів; та один або декілька підсолоджуючих засобів, таких як сахароза або сахарин.

Сиропи та еліксири можуть бути складені за допомогою підсолоджуючих засобів, таких як, наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, сорбіт або сахароза. Такі препарати можуть також містити заспокійливий засіб, та консервант, такий як метил- і пропілпарабени та ароматизуючі та забарвлюючі засоби.

Сполуки даного винаходу можна також вводити парентерально, тобто, підшкірно, внутрішньовенно, інтраокулярно, інтрасиновіально, внутрішньом'язово або інтраперітонеально, у вигляді ін'єкційних дозувань сполуки в переважно фізіологічно прийнятному розріджувачі з фармацевтичним носієм, що може являти собою стерильну рідину або суміш рідин, таких як вода, фізіологічний розчин, водні розчини декстрози та родинних цукрів, спирт, такий як етанол, ізопропіловий спирт або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, гліцеринкеталі, такі як 2,2-диметил-1,1-діоксолан-4-метанол, етери, такі як полі(етиленгліколь) 400, масло, жирна кислота, складний ефір жирної кислоти або гліцерид жирної кислоти, або ацетильований гліцерид жирної кислоти з додаванням фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, такої як мило або детергент, суспендуючого засобу, такого як пектин, карбомери, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або карбоксиметилцелюлоза, або емульгуючий засіб та інші фармацевтичні ад'юванти або без них.

Приклади масел, які можуть використовуватися в парентеральних препаратах цього винаходу,

включають масла з нафти, тваринного, рослинного або синтетичного походження, наприклад, арахісову олію, соєву олію, сезамову олію, бавовняну олію, кукурудзяну олію, маслинову олію, вазелін і мінеральне масло. Підходящі жирні кислоти включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту та міристинову кислоту. Підходящі складні ефіри жирної кислоти включають, наприклад, етилолеат та ізопропілмірикат. Підходящі мила включають солі жирної кислоти та лужного металу, амонію та триетаноламіну та підходящі детергенти включають катіоноактивні детергенти, наприклад, галогеніди диметилдіалкіламонію, галогеніди алкілпіридинію, і алкіламінацетати; аніонні детергенти, наприклад, алкіл-, арил- і олефінсульфонати, алкіл-, олефін-, простий ефір- та моногліцеридсульфати та сульфосукцинати; неіонні детергенти, наприклад, оксиди жирних амінів, алканоламіди жирних кислот, та полі(оксіетилен-оксипропілен)и або співполімери етиленоксиду або пропіленоксиду; та амфотерні детергенти, наприклад, алкіл-бета-амінопропіонати та четвертинні амонієві солі 2-алкілімідазоліну, а також суміші.

Парентеральні композиції даного винаходу будуть типово містити приблизно від 0,5 % приблизно до 25 % за масою активного компонента в розчині. Також переважно можуть використовуватися консерванти та буфери. Щоб мінімізувати або усунути подразнення в місці ін'єкції, такі композиції можуть містити неіонну поверхнево-активну речовину, що має гідрофільно-ліпофільний баланс (ГЛБ) переважно від приблизно 12 до приблизно 17. Кількість поверхнево-активної речовини у в такому препараті переважно коливається приблизно від 5 % приблизно до 15 % за масою. Поверхнево-активна речовина може бути одним компонентом, що має вищезгаданий ГЛБ, або може являти собою суміш двох або більше компонентів, що мають бажаний ГЛБ.

Приклади поверхнево-активних речовин, використовуваних у парентеральних препаратах, включають клас складних ефірів поліетиленсорбітану та жирної кислоти, наприклад, сорбітанмоноолеат та високомолекулярні адукти етиленоксиду з гідрофобною основою, сформовані конденсацією пропіленоксиду із пропіленгліколем.

Фармацевтичні композиції можуть бути у вигляді стерильних ін'єкційних водних суспензій. Такі суспензії можуть бути складені відповідно до відомих методів з використанням підходящих диспергуючих або змочувальних засобів та суспендуючих засобів, таких як, наприклад, натрій карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, альгінат натрію, полівінілпіролідон, трагакантова камедь та акацієва смола; диспергуючих або змочувальних засобів, які можуть являти собою природний фосфатид, такий як лецитин, продукт конденсації алкіленоксиду з жирною кислотою, наприклад, поліоксіетиленстеарат, продукт конденсації етиленоксиду із довголанцюговим аліфатичним спиртом, наприклад, гептадека-етиленоксицетанол, продукт конденсації етиленоксиду із частковим складним ефіром, одержаним з жирної кислоти та гекситолу, такий як поліоксіетиленсорбітанмоноолеат, або продукт конденсації етиленоксиду із частковим складним ефіром, одержаним з жирної кислоти та гекситолангідриду, наприклад, поліоксіетиленсорбітанмоноолеат.

Стерильний ін'єкційний препарат може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику. Розріджувачі та розчинники, які можуть використовуватися, включають, наприклад, воду, розчин Рінгера, ізотонічні розчини натрію хлориду та ізотонічні розчини глюкози. Крім того, стерильні нелеткі масла традиційно використовуються як суспендуючі середовища або розчинники. Із цією метою, може використовуватися будь-яке м'яке, нелетке масло, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, при одержанні ін'єкційних форм можуть використовуватися жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Композицію винаходу можна також вводити у вигляді супозиторіїв для ректального введення активної речовини. Ці композиції можуть бути підготовлені шляхом змішування активної речовини з підходящою неподроздільною допоміжною речовиною, що є твердою за звичайних температур, але стає рідкою при ректальній температурі і тому буде танути в прямій кишці для вивільнення активної речовини. Такі матеріали включають, наприклад, олія какао та поліетиленгліколь.

Препарати з контрольованим вивільненням для парентерального введення включають ліпосомальну, полімерну мікросферу і полімерні гелеві препарати, які відомі в даній галузі.

Може бути бажано або необхідно вводити фармацевтичну композицію пацієнтові через механічний пристрій доставки. Конструкція та використання механічних пристроїв доставки для доставки фармацевтичних засобів відомі в даній галузі. Прямі методи введення, наприклад, для введення активної речовини безпосередньо в головний мозок, звичайно залучають розміщення катетера для доставки препарату в систему шлуночків пацієнта, щоб обійти гемоенцефалічний бар'єр. Одна така система доставки, яка імплантується, яку використовують для транспорту засобів у певні анатомічні ділянки організму, описана в патенті США № 5 011 472, опублікованому 30 квітня 1991 р.

Композиції винаходу можуть також містити інші звичайні фармацевтично прийнятні компоненти, загалом позначувані як носії або розріджувачі, в міру необхідності або за бажанням. Можуть використовуватися звичайні способи для приготування таких композицій у відповідних дозуємих формах.

Такі компоненти і способи включають описані в наступних посиланнях, кожне з яких включене авторами шляхом посилання: [Powell, M.F. і ін., "Compendium of 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. і ін., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171].

Звичайно використовувані фармацевтичні компоненти, які можуть використовуватися як придатні для складання композиції для її наміченого шляху введення, включають:

підкислюючі засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, оцтову кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, соляну кислоту, азотну кислоту);

підлугуючі засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, розчин аміаку, карбонат амонію, діетаноламін, моноетаноламін, гідроксид калію, борат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноламін, троламін);

адсорбенти (приклади включають, без обмеження перерахованим, порошкоподібну целюлозу і активоване деревне вугілля);

аерозольні пропеленти (приклади включають, без обмеження перерахованим, вуглекислий газ, CCl_2F_2 , $F_2ClC-CClF_2$ і $CClF_3$),

засоби для витиснення повітря приклади включають, без обмеження перерахованим, азот і аргон;

протигрибкові консерванти (приклади включають, без обмеження перерахованим, бензойну кислоту, бутилпарабен, етилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен, бензоат натрію);

антибактеріальні консерванти (приклади включають, без обмеження перерахованим, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, бензиловий спирт, цетилпіридинію хлорид, хлоробутанол, фенол, фенілетиловий спирт, фенілмеркурію нітрат і тимерозал);

антиоксиданти (приклади включають, без обмеження перерахованим, аскорбінову кислоту, аскорбіл пальмітат, бутильований гідроксіанізол, бутильований гідрокситолуол, гіпофосфорну кислоту, монотіогліцерин, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, сульфоксилат формальдегід натрію, метабісульфіт натрію);

зв'язуючі матеріали (приклади включають, без обмеження перерахованим, блокспівполімери, природний і синтетичний каучук, поліакрилати, поліуретани, силікони, полісилоксани і співполімери бутадієнстиролу);

буферні засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, метафосфат калію, фосфат дикалію, ацетат натрію, безводний цитрат натрію і дигідрат цитрату натрію),

засоби-носії (приклади включають, без обмеження перерахованим, акацієвий сироп, ароматичний сироп, ароматичний еліксир, вишневий сироп, сироп какао, апельсиновий сироп, сироп, кукурудзяну олію, мінеральне масло, арахісову олію, сезамову олію, бактеріостатичний хлорид натрію для ін'єкцій і бактеріостатичну воду для ін'єкцій),

хелатуючі засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, едетат динатрію і едетову кислоту),

барвники (приклади включають, без обмеження перерахованим, 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, карамель і оксид заліза червоний);

засоби, що освітлюють (приклади включають, без обмеження перерахованим, бентоніт);

емульгвальні засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, акацію, цетомакрогол, цетиловий спирт, гліцерилмоностеарат, лецитин, сорбітанмоноолеат, поліоксіетилен 50 моностеарат);

інкапсулюючі засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, желатин і ацетат фталат целюлози),

ароматизатори (приклади включають, без обмеження перерахованим, анісову олію, коричну олію, какао, ментол, апельсинову олію, олію м'яти і ванілін);

гігроскопічні речовини (приклади включають, без обмеження перерахованим, гліцерин, пропіленгліколь і сорбіт);

відмульовальні засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, мінеральне масло і гліцерин);

масла (приклади включають, без обмеження перерахованим, арахісову олію, мінеральне масло, маслинову олію, горіхову олію, сезамову олію і рослинну олію);

основи мазей (приклади включають, без обмеження перерахованим, ланолін, гідрофільну мазь, поліетиленгліколеву мазь, ванілін, м'який гідрофільний ванілін, білу мазь, жовту мазь і мазь із трояндовою водою);

посилуючі проникність засоби (трансдермальна доставка) (приклади включають, без обмеження перерахованим, моногідрокси- або полігідроксиспирти, моно- або полівалентні спирти, насичені або ненасичені жирні спирти, насичені або ненасичені жирні складні ефіри, насичені або ненасичені дикарбонові кислоти, ефірні масла, фосфатидильні похідні, цефалін, терпени, аміди, ефіри, кетони і

сечовини),

пластифікатори (приклади включають, без обмеження перерахованим, діетилфталат і гліцерин);

розчинники (приклади включають, без обмеження перерахованим, етанол, кукурудзяну олію, бавовняну олію, гліцерин, ізопропіловий спирт, мінеральне масло, олеїнову кислоту, арахісову олію, очищену воду, воду для ін'єкцій, стерильну воду для ін'єкцій і стерильну воду для іригацій);

посилючі жорсткість засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, цетиловий спирт, цетилові складні ефіри, віск, мікрокристалічний віск, парафін, стеариловий спирт, білий віск і жовтий віск);

основи супозиторіїв (приклади включають, без обмеження перерахованим, масло какао і поліетиленгліколі (суміші));

поверхнево-активні речовини (приклади включають, без обмеження перерахованим, бензалконію хлорид, ноноксинол 10, октоксинол 9, полісорбат 80, натрію лаурилсульфат і сорбітанмоноопальмітат);

суспендуючі засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, агар, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, каолін, метилцелюлозу, трагакант і вігум);

підсолоджуючі засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, аспартам, декстрозу, гліцерин, маніт, пропіленгліколь, натрій сахарин, сорбіт і сахарозу);

таблеткові антиадгезивні речовини (приклади включають, без обмеження перерахованим, стеарат магнію і тальк);

таблеткові зв'язувальні речовини (приклади включають, без обмеження перерахованим, акацію, альгінову кислоту, натрій карбоксиметилцелюлозу, пресований цукор, етилцелюлозу, желатин, рідку глюкозу, метилцелюлозу, незшитий полівінілпіролідон і крохмаль переджелатинізований);

розріджувачі для таблеток і капсул (приклади включають, без обмеження перерахованим, двоосновний фосфат кальцію, каолін, лактозу, маніт, мікрокристалічну целюлозу, порошокподібну целюлозу, осаджений карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат натрію, сорбіт і крохмаль);

засоби для таблеткової оболонки (приклади включають, без обмеження перерахованим, рідку глюкозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетат фталат целюлози і шелак);

допоміжні речовини для прямого пресування таблеток (приклади включають, без обмеження перерахованим, двоосновний фосфат кальцію);

таблеткові дезінтегранти (приклади включають, без обмеження перерахованим, альгінову кислоту, кальцій карбоксиметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, полакрилін калію, перехресно зшитий полівінілпіролідон, альгінат натрію, крохмальгліколят натрію і крохмаль);

таблеткові ковзні речовини (приклади включають, без обмеження перерахованим, колоїдний діоксид кремнію, кукурудзяний крохмаль і тальк);

таблеткові змащувальні речовини (приклади включають, без обмеження перерахованим, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, стеаринову кислоту і стеарат цинку);

пігменти таблеток/капсул (приклади включають, без обмеження перерахованим, діоксид титану);

таблеткові поліруючі засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, карнаубський віск і білий віск);

загусники (приклади включають, без обмеження перерахованим, бджолиний віск, цетиловий спирт і парафін);

засоби тонічності (приклади включають, без обмеження перерахованим, декстрозу і хлорид натрію);

засоби, що збільшують в'язкість (приклади включають, без обмеження перерахованим, альгінову кислоту, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон, альгінат натрію і трагакант); і

змочувальні засоби (приклади включають, без обмеження перерахованим, гептадекаетиленоксидетанол, лецитин, сорбітмоноолеат, поліоксіетиленсорбітмоноолеат і поліоксіетиленстеарат).

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути проілюстровані наступним чином:

Стерильний в/в розчин: 5 мг/мл розчин бажаної сполуки даного винаходу можна приготувати з використанням стерильної ін'єкційної води, і, за необхідності, проводять корекцію рН. Розчин розводять для введення до 1-2 мг/мл за допомогою стерильної 5 % декстрози і вводять як в/в інфузію приблизно впродовж 60 хвилин.

Ліофілізований порошок для в/в введення: може бути приготовлений стерильний препарат з використанням (i) 100-1000 мг бажаної сполуки даного винаходу у вигляді ліофілізованого порошку, (ii) 32-327 мг/мл цитрату натрію, і (iii) 300-3000 мг Декстрану 40. Препарат розчиняють за допомогою стерильного, ін'єкційного фізіологічного розчину або 5 % декстрози до концентрації 10-20 мг/мл, яку додатково розбавляють за допомогою фізіологічного розчину або 5 % декстрози до 0.2-0.4 мг/мл, і вводять або в/в болюсом або в/в інфузіями впродовж 15-60 хвилин.

Внутрішньом'язова суспензія: для внутрішньом'язової ін'єкції можуть бути приготовлені наступний розчин або суспензія:

50 мг/мл бажаної, водонерозчинної сполуки даного винаходу

5 мг/мл натрій карбоксиметилцелюлози

4 мг/мл ТВІН 80

9 мг/мл хлориду натрію

9 мг/мл бензилового спирту

Капсули із твердою оболонкою: велику кількість капсул готують шляхом заповнення в стандартні подвійні тверді желатинові капсули по 100 мг порошкоподібного активного компонента, 150 мг лактози, 50 мг целюлози і 6 мг стеарату магнію.

М'які желатинові капсули: готують суміш активного компонента в переварюваному маслі, такому як соєва олія, бавовняна олія або маслинова олія, і вводять за допомогою помпи позитивного витиснення в розм'якшений желатин для утворення м'яких желатинових капсул, що містять 100 мг активного компонента. Капсули промивають і висушують. Активний компонент може бути розчинений в суміші поліетиленгліколю, гліцерину і сорбіту для одержання суміші препарату, що змішується з водою.

Таблетки: велику кількість таблеток готують відповідно до звичайних способів так, щоби одиниця дозування склала 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. Можуть наноситися відповідні водні і неводні покриття для збільшення смакової привабливості, поліпшення елегантності і стабільності або затримки всмоктування.

Таблетки/капсули з негайним вивільненням: Вони являють собою тверді пероральні дозовані форми, одержані за допомогою стандартних і нових процесів. Ці одиниці приймають перорально без води для негайного вивільнення і доставки препарату. Активний компонент змішують в рідині, що містить компонент, такий як цукор, желатин, пектин і підсолоджувачі. Ці рідини піддають отвердінню в тверді таблетки або каплетки шляхом висушування виморожуванням і методами екстракції із твердого стану. Лікарські сполуки можуть бути спресовані з в'язкопружним і термоеластичним цукром і полімерами або шипучими компонентами для одержання пористих матриць, призначених для негайного вивільнення без необхідності запивати водою.

Доза і введення

На основі стандартних лабораторних методів, відомих для оцінювання сполук, корисних для лікування гіперпроліферативних порушень і ангіогенних порушень, за допомогою стандартних тестів на токсичність і стандартних фармакологічних досліджень для визначення лікування станів, ідентифікованих вище, у свавців, і шляхом порівняння цих результатів з результатами відомих ліків, які використовуються для лікування цих станів, може бути легко визначене ефективне дозування сполук даного винаходу для лікування кожного бажаного показання. Кількість активного компонента, що буде вводиться при лікуванні одного із цих станів, може широко варіюватися відповідно до таких розглянутих факторів, як конкретна сполука і використовувана одиниця дозування, спосіб введення, період лікування, вік і стать пацієнта, що піддається лікуванню, і природа і ступінь стану, що піддається лікуванню.

Загальна кількість активного компонента, що буде вводиться, взагалі коливається приблизно від 0.001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу, і переважно приблизно від 0.01 мг/кг до приблизно 20 мг/кг маси тіла на добу. Клінічно придатні схеми дозування будуть коливатися від дозування один - три рази на добу до дозування один раз кожні чотири тижні. Крім того, "перерви в прийомі лікарського засобу", впродовж яких пацієнт не приймає лікарський засіб впродовж певного проміжку часу, можуть бути вигідними для загальної рівноваги між фармакологічним ефектом і переносимістю. Одиниця дозування може містити від приблизно 0.5 мг до приблизно 1500 мг активного компонента, і може вводиться один або декілька разів на добу або менше одного разу на добу. Середнє добове дозування для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні та парентеральні ін'єкції, і використання методик інфузії переважно буде становити від 0.01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового ректального дозування переважно буде становити від 0.01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового піхвового дозування переважно буде становити від 0.01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового місцевого дозування переважно буде становити від 0.1 до 200 мг, які застосовують один - чотири рази на добу. Трансдермальна концентрація буде переважно такою, яка необхідна для підтримання добової дози від 0.01 до 200 мг/кг. Режим середнього добового дозування інгаляцією переважно буде становити від 0.01 до 100 мг/кг загальної маси тіла.

Безперечно, певний початковий і наступний, триваючий режим дозування для кожного пацієнта будуть варіюватися залежно від природи і важкості стану, визначеного лікуючим діагностом, активності визначеної використовуваної сполуки, віку та загального стану пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості виведення лікарського засобу із організму, комбінацій лікарських засобів, і т.п. Бажаний спосіб лікування і кількість доз сполуки даного винаходу або її фармацевтично

прийнятної солі або складного ефіру або їх композиції можуть бути встановлені кваліфікованими спеціалістами в даній галузі, використовуючи звичайні тести лікування.

Комбінована терапія

Сполуки даного винаходу можуть вводитися у вигляді єдиного фармацевтичного засобу або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтичними засобами, де комбінація не викликає неприйнятні побічні дії. Зазначеними комбінованими фармацевтичними засобами можуть бути інші засоби, що мають антипроліферативну дію, такі як, наприклад, засоби, призначені для лікування гематологічних пухлин, солідних пухлин і/або їх метастазів і/або засоби для лікування небажаних побічних дій. Даний винахід також відноситься й до таких комбінацій.

Інші антигіперпроліферативні засоби, придатні для застосування з композицією винаходу, включають, без обмеження перерахованим, ті сполуки, які визнані для застосування для лікування неопластичних захворювань у виданні Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (дев'яте видання), редактор Molinoff і ін., опубл. McGraw-Hill, сторінки 1225-1287, (1996), яке таким чином включено в дану заявку за допомогою посилання, особливо (хіміотерапевтичні) протипухлинні засоби, визначені вище. Комбінація, залежно від конкретного випадку, може являти собою нефіксовану комбінацію або комбінацію фіксованих доз.

Методи тестування конкретної фармакологічної або фармацевтичної властивості добре відомі спеціалістам в даній галузі техніки.

Ілюстративні випробувальні експерименти, описані в даному описі, призначені для ілюстрації даного винаходу і винахід не обмежується наведеними прикладами.

Як буде зрозуміло спеціалістам в даній галузі техніки, винахід не обмежується окремими варіантами здійснення, описаними тут, а охоплює всі модифікації зазначених варіантів, які знаходяться в рамках суті і обсягу винаходу, визначених у формулі винаходу, що додається.

Наступні приклади ілюструють винахід більш докладно, без його обмеження. Подальші сполуки відповідно до винаходу, одержання яких не описано докладно, можуть бути одержані аналогічним чином.

Сполуки, які згадуються в прикладах, і їх солі являють собою кращі варіанти здійснення винаходу, також як і формула винаходу охоплює всі підкомбінації залишків сполуки формули (I), як розкрито конкретними прикладами.

Термін "відповідно до" в межах експериментального розділу використовується в тому сенсі, що згадана методика повинна бути використана "аналогічно".

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ РОЗДІЛ

В наступній таблиці перераховані скорочення, використані в цьому параграфі і в розділі "Приклади проміжних сполук" і "Приклади", оскільки вони не роз'яснені в рамках основного тексту.

Скорочення	Значення
AcOH	оцтова кислота (етанова кислота)
водн.	водний
Boc	трет-бутоксикарбоніл
BOP	(бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат
br	широкий
Cl	хімічна іонізація
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезію
d	дублет
DAD	детектор на діодній матриці
DBU	1,8-діазабіцикло(5.4.0)ундец-7-ен
DCC	N, N'-дициклогексилкарбодіімід
ДХМ	дихлорметан
dd	дублет-дублет
DIC	N, N'-діізопропілкарбодіімід
DIPEA	діізопропілетиламін
DMA	диметилацетамід
ДМФА	N, N-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
dt	дублет-триплет
EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід

Скорочення	Значення
ELSD	Випарювальний нефелометричний детектор
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
екв.	еквівалент
ESI	іонізація електророзпльованням
год.	година
HATU	1-[біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридинію 3-оксид гексафторфосфат
HBTU	гексафторфосфат (o-бензотриазол-10-іл)-N, N,N',N' - тетраметилуронію
HCl	хлористоводнева кислота
ВЕРХ	Високоєфективна рідинна хроматографія
K ₂ CO ₃	карбонат калію
ЖХ-МС	рідинна хроматографія - мас-спектроскопія
m	мультиплет
хв.	хвилина
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
МС	мас-спектроскопія
NaCl	хлорид натрію
NaHCO ₃	гідрокарбонат натрію або бікарбонат натрію
ЯМР	ядерна магнітно-резонансна спектроскопія: хімічні зсуви (δ) представлені в м.ч... хімічні зсуви коректували за допомогою встановлення сигналу ДМСО на 2.50 м.ч. якщо не зазначено інше.
PDA	фотодіодна матриця
Pd/C	паладій на активованому вугіллі
PyBOP	гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію
q	квартет
R.t. або КТ або RT	кімнатна температура
Rt	Час утримування (виміряний або за допомогою ВЕРХ, або НВЕРХ) в хвилинах
s	синглет
насич.	насичений
SIBX	стабілізована 2-йодоксибензойна кислота
SM	Вихідна речовина
SQD	одиначний квадрупольний детектор
ТЗР	Пропілфосфоновий ангідрид
t	триплет
td	потрійний дублет
TEA	триетиламін
ТФО	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
СВЕРХ	надвисокоєфективна рідинна хроматографія

Інші скорочення мають значення, самі по собі звичайні для спеціаліста в даній галузі.

Різні аспекти винаходу, описані в даній заявці, ілюструються наступними прикладами, які не призначені для обмеження винаходу яким би то не було чином.

Спеціальні описи експериментів

Форми ЯМР піків в наступних спеціальних описах експериментів зафіксовані, як вони виявляються в спектрах, можливі ефекти більш високого порядку розглянуті не були. Реакції, для яких було потрібно мікрохвильове випромінювання, можуть здійснюватися з використанням мікрохвильової печі Biotage Initiator®, необов'язково оснащеної роботизованим блоком. Повідомлений час реакцій, у випадку використання нагрівання мікрохвильовим випромінюванням, слід розуміти як фіксований час реакцій після досягнення зазначеної температури реакції. Сполуки і проміжні сполуки, одержані відповідно до способів винаходу, можуть вимагати очистки. Очищення органічних сполук добре відома спеціалісту в даній галузі техніки, причому може існувати декілька способів очистки однієї і тієї ж

сполуки. В деяких випадках, очищення може не бути потрібною. В деяких випадках, сполуки можна очищати за допомогою кристалізації. В деяких випадках, домішки можуть відходити при використанні придатного розчинника. В деяких випадках, сполуки можна очищати за допомогою хроматографії, особливо колонкової флеш-хроматографії, використовуючи, наприклад, попередньо заправлені сілікагелеві картриджі, наприклад, від Separtis, такі як Isolute® Flash silica gel або Isolute® Flash NH₂ silica gel, в комбінації з Isolera® autopurifier (Biotage), і елюенти, такі як градієнти, наприклад, гексану/етилацетату або ДХМ/метанолу. В деяких випадках, сполуки можна очищати за допомогою препаративної ВЕРХ, використовуючи, наприклад, Waters® autopurifier, оснащений детектором на діодній матриці, і/або онлайнним мас-спектрометром з іонізацією електророзпиленням, в комбінації з придатною попередньо заправленою колонкою з оберненою фазою, і елюентами, такими як градієнти води і ацетонітрилу, які можуть містити добавки, такі як трифтороцтова кислота, мурашина кислота або водний аміак. В деяких випадках за допомогою методів очистки, описаних вище, сполуки даного винаходу, які мають в достатній мірі основну або кислотну функціональність, можна забезпечити в формі солі, такої як, наприклад, в випадку сполуки даного винаходу, яка є в достатній мірі основною, трифторацетат або форміат, або, в випадку сполуки даного винаходу, яка є в достатній мірі кислотною, амонієва сіль. Сіль цього типу може бути або перетворена на форму її вільної основи або вільної кислоти, відповідно, різними методами, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, або використана у вигляді такої в наступних біологічних аналізах. Слід розуміти, що визначена специфічна форма (наприклад, сіль, вільна основа і т.д.) сполуки даного винаходу, виділена, як описано в даній заявці, не обов'язково є єдиною формою, в якій зазначену сполуку можна застосовувати в біологічному аналізі, з метою кількісного оцінювання специфічної біологічної активності.

Відсоткові виходи, повідомлені в наступних прикладах, ґрунтуються на вихідному компоненті, який використовували в найнижчій молярній кількості. Чутливі до повітря і вологості рідини і розчини переносилися через шприц або канюлю, і вводилися у реакційні посудини через резинові прокладки. Реагенти і розчинники комерційного класу використовували без додаткової очистки. Термін "концентрували у вакуумі" відноситься до використання роторного випарника Бюхі при мінімальному тиску приблизно 15 мм Hg. Всі температури повідомляються без урахування поправок в градусах за Цельсієм (°C).

Для кращого розуміння даного винаходу, наведені наступні приклади. Ці приклади призначені тільки для ілюстративних цілей, і не повинні тлумачитись як такі, що обмежують обсяг винаходу жодним чином. Всі публікації, згадані в даній заявці, включені шляхом посилання в їх повному обсязі.

Умови аналітичної РХ-МС

РХ-МС-дані, наведені в наступних спеціальних описах експериментів, відносяться (якщо не вказано інакше) до наступних умов:

Система:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001 або ZQ4000
Колонка:	Acquity UPLC BEH C18 1.7 50 × 2.1 мм
Розчинник:	A1 = вода + 0.1 % об. мурашиної кислоти (99 %) A2 = вода + 0.2 % об. аміаку (32 %) B1 = ацетонітрил
Градієнт:	0-1.6 хв 1-99 % B, 1.6-2.0 хв 99 % B
Потік:	0.8 мл/хв
Температура:	60 °C
Інжекція:	2.0 мкл
Детектування:	DAD діапазон сканування 210-400 нм → Таблиця пікових значень ELSD
Методи:	МС EPI+, EPI- перемикання → різні діапазони сканування (Заголовок списку) Метод 1: A1+B1 Метод 2: A2+B1

Умови препаративної ВЕРХ

"Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ" в наступних спеціальних описах експериментів відноситься (якщо не вказано інакше) до наступних умов:

Аналітика (перед- і післяаналітика: Метод А):

Система:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Solvent Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Колонка:	Acquity BEH C18 1.7 50 × 2.1 мм
Розчинник:	A = вода + 0.1 об. % мурашиної кислоти (99 %) B = ацетонітрил
Гradient:	0-1.6 хв 1-99 % B, 1.6-2.0 хв 99 % B
Потік:	0.8 мл/хв
Температура:	60 °C
Інжекція:	2.0 мкл
Детектування:	DAD діапазон сканування 210-400 нм MS ESI+, ESI-, діапазон сканування 160-1000 m/z ELSD

Аналітика (перед- і післяаналітика: Метод В):

Система:	Waters Acquity UPLC-MS: Binary Розчинник Manager, Sample Manager/Organizer, Column Manager, PDA, ELSD, SQD 3001
Колонка:	Acquity BEH C18 1.7 50 × 2.1 мм
Розчинник:	A = вода + 0.2 об. % аміаку (32 %) B = ацетонітрил
Гradient:	0-1.6 хв 1-99 % B, 1.6-2.0 хв 99 % B
Потік:	0.8 мл/хв
Температура:	60 °C
Інжекція:	2.0 мкл
Детектування:	DAD діапазон сканування 210-400 нм MS ESI+, ESI-, діапазон сканування 160-1000 m/z ELSD

Препаративна ВЕРХ (Метод кислотний):

Система:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Колонка:	XBridge C18 5мкм 100 × 30 мм
Розчинник:	A = вода + 0.1 об. % мурашиної кислоти (99 %) B = ацетонітрил
Гradient:	0–1 хв 1 % B, 1-8 хв 1-99 % B, 8-10 хв 99 % B
Потік:	50 мл/хв
Температура:	КТ
Розчин:	макс. 250 мг / 2.5 мл диметилсульфоксид або ДМФА
Інжекція:	1 × 2.5 мл
Детектування:	DAD діапазон сканування 210–400 нм MS ESI+, ESI-, діапазон сканування 160-1000 m/z

Препаративна ВЕРХ (Метод основний):

Система:	Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Колонка:	XBridge C18 5мкм 100 × 30 мм
Розчинник:	A = вода + 0.2 об. % аміаку (32 %) B = ацетонітрил
Градiєнт:	0–1 хв 1 % B, 1-8 хв 1-99 % B, 8-10 хв 99 % B
Потiк:	50 мл/хв
Температура:	КТ
Розчин:	макс. 250 мг / 2.5 мл диметилсульфоксид або ДМФА
iнжекція:	1 × 2.5 мл
Детектування:	DAD дiапазон сканування 210–400 нм МС ESI+, ESI-, дiапазон сканування 160-1000 m/z

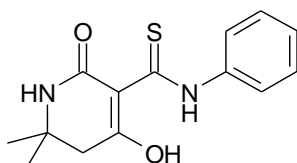
Умови колонкової флеш-хроматографії

"Очищення за допомогою колонкової (флеш)хроматографії", як зазначено в наступних спеціальних описах експериментів, відноситься до застосування системи очистки Biotage Isolera. Для одержання технічних характеристик див. "Biotage product catalogue" на www.Biotage.com.

ПРИКЛАДИ

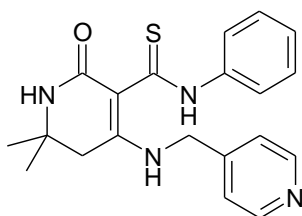
Синтез Прикладу 1

Проміжна сполука 1-1-1 (4-гідрокси-6,6-диметил-2-оксо-N-феніл-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-карботіоамід)



До розчину 6,6-диметил-піперидин-2,4-діону (5 г, 35.4 ммоль) та фенілізотіоціанату (4.79 г, 35.4 ммоль) в MeCN (35 мл), охолодженому до 0 °С за допомогою льодяної ванни, повільно по краплях додавали DBU (9 г, 8.8 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. та потім виливали в воду з льодом, що містить конц. HCl (6 мл) та утворену в результаті тверду речовину збирали та сушили в вакуумі при 80 °С. Тверду речовину рекристалізували із EtOH з одержанням бажаного продукту (7.8 г, 80 %).

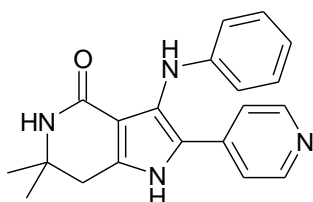
Проміжна сполука 1-2-1 (6,6-диметил-2-оксо-N-феніл-4-[(піридин-4-ілметил)аміно]-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-карботіоамід)



Розчин Проміжної сполуки 1-1-1 (13.14 г, 47.7 ммоль) та 1-(піридин-4-іл)метанаміну в EtOH (40 мл) та EtOAc (40 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 60 год. Після охолодження, продукт осаджували та збирали шляхом фільтрації (8 г, 46 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1.15 (s, 6H), 2.69 (s, 2H), 4.77-4.83 (d, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.56-8.60 (m, 2H), 14.02 (s, 1H), 14.96 (s, 1H)

Приклад 1 (6,6-диметил-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)



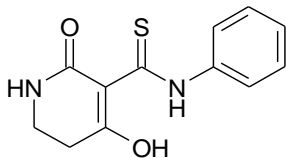
Суміш Проміжної сполуки 1-2-1 (5.26 г, 14.4 ммоль), пероксид водню (34 % в воді, 2.5 мл, 28.7

ммоль) в MeOH (20 мл) нагрівали при 100 °С протягом 4 год. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc:MeOH) давало бажаний продукт (1.6 г, 32 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 1.28 (s, 6H), 2.86 (s, 2H), 6.62-6.76 (m, 3H), 7.09 (t, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.55-7.61 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.40-8.47 (d, 2H), 12.11 (s, 1H).

Синтез Прикладу 2

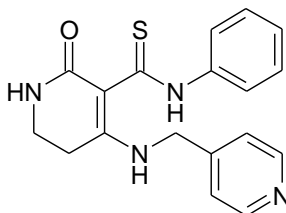
Проміжна сполука 1-1-2



До розчину піперидин-2,4-діону (5 г, 44 ммоль) та фенілізотіоціанату (5.98 г, 44 ммоль) в MeCN (40 мл), охолоджену до 0 °С за допомогою льодяної ванни, додавали повільно по краплях DBU (11.24 г, 74 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 год. та потім виливали в воду з льодом, що містить конц. HCl (6 мл) та утворену в результаті тверду речовину збирали. Тверду речовину очищали з використанням Biotage (SNAP силікагель 340 г (EtOAc:гексан)) з одержанням бажаного продукту (1.75 г, 16 %).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2.62 (t, 1 H) 2.76 (t, 1 H) 3.29 (td, 1 H) 3.42 (td, 1 H) 7.18-7.34 (m, 1 H) 7.34-7.56 (m, 4 H) 8.14 (br. s., 1 H) 14.58 (s, 1 H) 16.51 (br. s, 1 H)

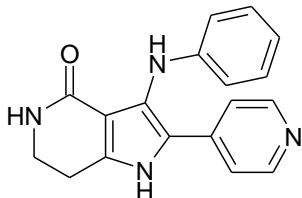
Проміжна сполука 1-2-2



Розчин Проміжної сполуки 1-1-2 (1.7 г, 6.8 ммоль) та 1-(піридин-4-іл)метанаміну (888 мг, 8.2 ммоль) в EtOH (7.25 мл) та EtOAc (7.25 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 48 год. Концентрували та очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (EtOAc:MeOH) з одержанням бажаного продукту (1.13 г, 49 %).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2.65-2.77 (m, 2 H) 3.14 (dt, 2 H) 4.77 (d, 2 H) 7.14-7.26 (m, 1 H) 7.29-7.49 (m, 6 H) 7.70 (br. s., 1 H) 8.54-8.65 (m, 2 H) 13.77 (br. s., 1 H) 14.78 (s, 1 H)

Приклад 2 (3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он)

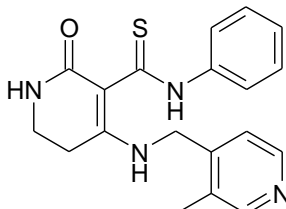


Суміш Проміжної сполуки 1-2-2 (2.13 г, 6.8 ммоль), пероксиду водню (34 % в воді, 3.47 мл, 34 ммоль) в EtOH:ДХМ (2:1, 138 мл) перемішували при КТ протягом 16 год. Тверду речовину очищали з використанням Biotage (SNAP NH 28 г (EtOH:ДХМ)) з одержанням бажаного продукту (1.04 г, 50 %).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ м.ч. 2.85 (t, 2 H) 3.36-3.45 (m, 2 H) 6.53-6.68 (m, 3 H) 7.05 (t, 2 H) 7.13 (br. s., 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.40-7.49 (m, 2 H) 8.27-8.47 (m, 2 H) 11.78 (s, 1 H)

Синтез Прикладу 3

Проміжна сполука 1-2-3

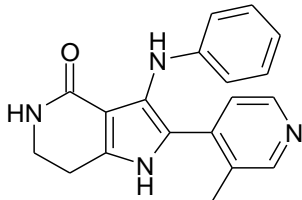


Розчин Проміжної сполуки 1-1-2 (450 мг, 1.8 ммоль) та 1-(3-метилпіридин-4-іл)метанаміну (310 мг, 2.5 ммоль) в EtOH (2 мл) та EtOAc (2 мл) під аргоном нагрівали в запаяній трубці при 100 °С протягом 24 год. Додавали іншу порцію 4-(метиламіно)-3-метилпіридину (44 мг, 0.365 ммоль) та розчин нагрівали при 100 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували та тверду речовину збирали шляхом фільтрації та промивали EtOH, діетиловим ефіром та гексаном та сушили в вакуумі при 60 °С

з одержанням бажаного продукту (258 мг, 40 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2.28-2.34 (m, 3 H) 2.72 (t, 2 H) 3.15 (td, 2 H) 4.73 (d, 2 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 7.24 (d, 1 H) 7.32-7.40 (m, 2 H) 7.40-7.46 (m, 2 H) 7.70 (br. s., 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 13.72 (br. s., 1 H) 14.79 (s, 1 H)

Приклад 3 (2-(3-метилпіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)

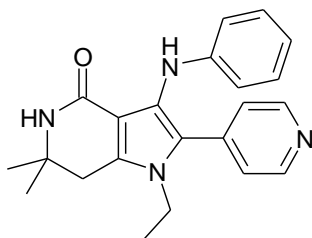


Суміш Проміжної сполуки 1-2-3 (123 мг, 0.35 ммоль), пероксиду водню (34 % в воді, 71 мкл, 0.7 ммоль) в MeOH (1.3 мл) перемішували при 60 °С протягом 1 год. Реакційну суміш гасили шляхом додавання насич. розчину тіосульфату натрію (водн.). Органічні речовини екстрагували EtOAc та потім концентрували. Тверду речовину очищали з використанням Biotage (SNAP силікагель 2 × 25 г (MeOH:ДХМ)) з одержанням бажаного продукту (14 мг, 13 %).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2.20 (s, 3 H) 2.82 (t, 2 H) 3.42 (td, 2 H) 6.39-6.55 (m, 3 H) 6.79-6.94 (m, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 7.23 (d, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 8.25-8.34 (m, 2 H) 11.30 (s, 1 H)

Синтез Прикладу 4

Приклад 4 (1-етил-6,6-диметил-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)

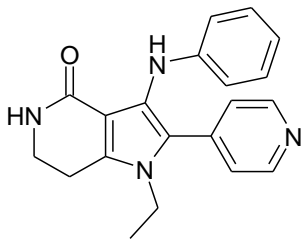


До суміші Прикладу 1 (96 мг, 0.29 ммоль), K_2CO_3 (135 мг, 0.87 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0 °С додавали йодетан (120 мг, 0.87 ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до КТ та перемішували протягом 5 днів. Через 2 дні додавали додаткову порцію йодетану (24 мг, 0.15 ммоль). Реакційну суміш розводили водою та екстрагували EtOAc. EtOAc шари об'єднували та промивали водним насич. розчином NaCl та концентрували. Очищення за допомогою Biotage (SNAP силікагель 25 г, (EtOAc:Hex) давало бажаний продукт (14 мг, 13 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1.11 (t, 3 H) 1.29 (s, 6 H) 2.52 (br. s., 2 H) 2.89 (s, 2 H) 3.99 (q, J2 H) 6.41-6.54 (m, 3 H) 6.86-6.96 (m, 2 H) 6.99 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.26-7.40 (m, 2 H) 8.38-8.63 (m, 2 H)

Синтез Прикладу 5

Приклад 5 (1-етил-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)

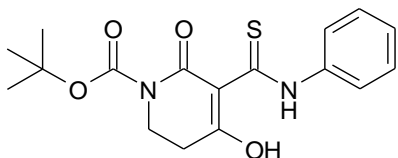


До суміші Прикладу 2 (450 мг, 1.5 ммоль), Cs_2CO_3 (2.4 г, 7.4 ммоль) в ДМФА (25 мл) при 0 °С додавали йодетан (692 мг, 4.4 ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до КТ та перемішували протягом 2 днів. Реакційну суміш розводили водою та екстрагували EtOAc. Шари EtOAc об'єднували та промивали водним насич. розчином NaCl та концентрували. Очищення за допомогою Biotage (SNAP NH 28 г, (EtOH:ДХМ) давало бажаний продукт (192 мг, 39 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1.03-1.18 (t, 3 H) 2.90 (t, 2 H) 3.42 (td, 2 H) 4.00 (q, 2 H) 6.42-6.56 (m, 3 H) 6.85-6.96 (m, 2 H) 7.07 (br. s., 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.29-7.38 (m, 2 H) 8.34-8.59 (m, 2 H)

Синтез Прикладу 6

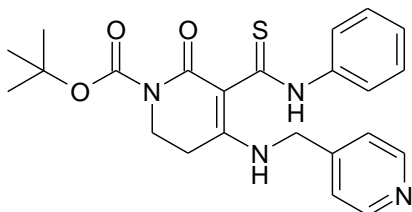
Проміжна сполука 1-1-3



До розчину N-трет-бутоксикарбоніл-піперидин-2,4-діону (5 г, 23.4 ммоль) та фенілізотіоціанату (3.33 г, 24.6 ммоль) в MeCN (50 мл), охолоджену до -10°C , повільно по краплях додавали DBU (5.36 г, 35.2 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при -10°C та потім при КТ протягом 16 год. Утворений осад збирали шляхом фільтрації та промивали MeCN та гексаном. Тверду речовину розчиняли в суміші діетиловий ефір:MeOH (95:5) та промивали тричі з напівнасич. NH_4Cl (водн.), насич. NaCl (водн.), фільтрували через гідрофобний фільтр та концентрували з одержанням бажаного продукту (1.0 г, 11 %).

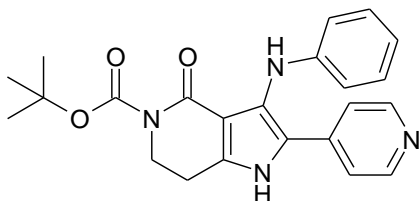
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 1.42-1.54 (m, 9 H) 2.81 (t, 2 H) 3.77 (t, 2 H) 7.27-7.35 (m, 1 H) 7.40-7.50 (m, 2 H) 7.58 (d2 H) 12.82 (br. s., 1 H) 15.25 (br. s., 1 H)

Проміжна сполука 1-2-4



Розчин Проміжної сполуки 1-1-3 (1 г, 2.9 ммоль) та 1-(піридин-4-іл)метанаміну (466 мг, 4.3 ммоль) в EtOH (20 мл) та EtOAc (20 мл) під аргоном нагрівали зі зворотним холодильником протягом 40 год. Реакційну суміш фільтрували та розводили ДХМ:MeOH (10:1), промивали напівнасич. NH_4Cl (водн.) та концентрували. Очищення за допомогою Biotage (SNAP силікагель 50 г, (EtOAc:Hex) давало бажаний продукт (310 мг, 25 %).

Приклад 6 (трет-бутил 4-оксо-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,4,6,7-тетрагідро-5Н-піроло[3,2-с]піридин-5-карбоксилат)

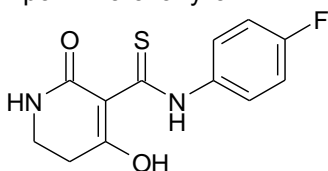


Суміш Проміжної сполуки 1-2-4 (300 мг, 0.68 ммоль), пероксиду водню (34 % в воді, 349 мкл, 3.4 ммоль) в MeOH:ДХМ (1:2, 22.5 мл) перемішували при КТ протягом 16 год. Реакційну суміш гасили шляхом додавання насич. NaHCO_3 (водн.) та екстрагували EtOAc. Органічні речовини промивали насич. NaHCO_3 (водн.), насич. NaCl (водн.) та концентрували. Тверду речовину очищали з використанням Biotage (SNAP силікагель 25 г (MeOH:ДХМ)) з одержанням бажаного продукту (30 мг, 11 %).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 1.44 (s, 9 H) 2.97 (t, 2 H) 3.96 (t, 2 H) 6.54-6.72 (m, 3 H) 7.05 (t, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 7.47 (d2 H) 8.41 (d, 2 H) 12.01 (s, 1 H)

Синтез Прикладу 7

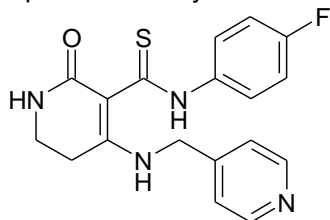
Проміжна сполука 1-1-4



До суміші піперидин-2,4-діону (3.692 г, 32.6 ммоль) та 4-фторфенілізотіоціанату (5 г, 32.6 ммоль) в MeCN (20 мл) додавали TEA (231 мг, 0.32 ммоль) та нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 год. Реакційну суміш розводили діетиловим ефіром та промивали тричі напівнасич. NaHCO_3 (водн.). Органічні речовини пропускали через 20 г силікагелевий картридж SNAP та концентрували. Водні шари екстрагували ДХМ:MeOH (10:1) та органічні речовини пропускали через 10 г силікагелевий картридж SNAP та об'єднували з іншою порцією та концентрували. Тверду речовину кристалізували із EtOH двічі з одержанням бажаного продукту (2.4 г, 28 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 2.61 (t, 1 H) 2.77 (t, 1 H) 3.22-3.31 (m, 1 H) 3.36-3.50 (m, 1 H) 6.83-7.01 (m, 1 H) 7.18-7.34 (m, 2 H) 7.37-7.51 (m, 2 H) 8.14 (br. s., 1 H) 14.50 (s, 1 H)

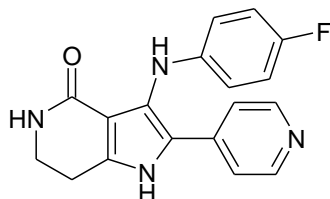
Проміжна сполука 1-2-5



Розчин Проміжної сполуки 1-1-4 (0.8 г, 3.0 ммоль) та 1-(піридин-4-іл)метанаміну (497 мг, 4.5 ммоль) в EtOAc (40 мл) нагрівали зі зворотним холодильником з пасткою, що містить молекулярні сита (4 Å) протягом 16 год., давали охолонути та концентрували. Очищення за допомогою Biotage (SNAP силікагель 50 г, (ДХМ:MeOH)) давало тверду речовину, яку перемішували з ізопропанолом. тверду речовину збирали з одержанням бажаного продукту (470 мг, 44 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2.67-2.77 (m, 2 H) 3.14 (td, 2 H) 4.77 (d2 H) 7.15-7.27 (m, 2 H) 7.30-7.38 (m, 2 H) 7.38-7.47 (m, 2 H) 7.69 (br. s., 1 H) 8.48-8.67 (m, 2 H) 13.73 (t, 1 H) 14.72 (s, 1 H)

Приклад 7 (3-[(4-фторфеніл)аміно]-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)

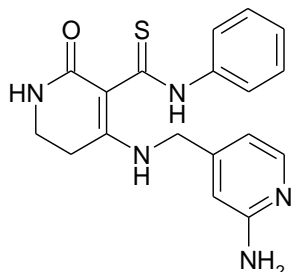


Суміш Проміжної сполуки 1-2-5 (630 мг, 1.77 ммоль), пероксиду водню (34 % в воді, 903 мкл, 8.84 ммоль) в MeOH:ДХМ (1:2, 30 мл) перемішували при КТ протягом 60 год. та потім концентрували. Тверду речовину очищали з використанням Biotage (SNAP NH 55 г (MeOH:ДХМ)) з одержанням бажаного продукту в формі солі. Цю тверду речовину розчиняли в EtOH та перемішували з Amberlyst протягом 16 год., фільтрували та концентрували. Інше очищення за допомогою Biotage (SNAP NH 28 г (MeOH:ДХМ)) давало бажаний продукт (260 мг, 46 %).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2.85 (t, 2 H) 3.40 (td, 2 H) 6.55-6.66 (m, 2 H) 6.83-6.93 (m, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.31-7.38 (m, 1 H) 7.40-7.45 (m, 2 H) 8.31-8.41 (m, 2 H) 11.76 (br. s., 1 H)

Синтез Прикладу 8

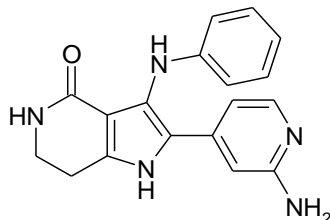
Проміжна сполука 1-2-6



Суміш Проміжної сполуки 1-1-2 (1.35 г, 5.4 ммоль) та (2-амінопіридин-4-іл)метанаміну (1.339 г, 10.9 ммоль) в DMA (15.5 мл) нагрівали в запаяній трубці при 120 °C протягом 90 хв. Реакційну суміш концентрували та очищали з використанням Biotage (SNAP силікагель 100 г (EtOH:ДХМ)) з одержанням бажаного продукту (778 мг, 40 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2.68 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 3.14 (td, 2 H) 4.56 (d, 2 H) 5.99 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.42 (dd1 H) 7.15-7.23 (m, 1 H) 7.31-7.41 (m, 2 H) 7.41-7.47 (m, 2 H) 7.68 (br. s., 1 H) 7.87 (d, 1 H) 13.64-13.80 (m, 1 H) 14.78 (s, 1 H)

Приклад 8 (2-(2-амінопіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)



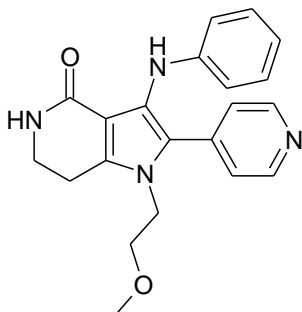
До розчину Проміжної сполуки 1-2-6 (774 мг, 2.19 ммоль) в DMA (45 мл) та ТФО (250 мг, 2.19 ммоль) під аргонем додавали паладій на деревному вугіллі (10 %, 2.33 г, 2.19 ммоль) та нагрівали при 120 °C протягом 4 год. Додавали ТЕА (0.5 мл) та суміш розводили ДХМ та фільтрували. Тверду

речовину промивали DMA та ДХМ/MeOH. Фільтрат концентрували. Очищення з використанням Biotage (SNAP NH 28 г (EtOH:ДХМ)) давало бажаний продукт (230 мг, 33 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.81 (t, 2 H) 3.34-3.42 (m, 2 H) 5.63 (s, 2 H) 6.53-6.65 (m, 4 H) 6.68 (dd, 1 H) 6.97-7.08 (m, 3 H) 7.17 (s, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 11.52 (s, 1 H)

Синтез Прикладу 9

Приклад 9 (1-(2-метоксietил)-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)

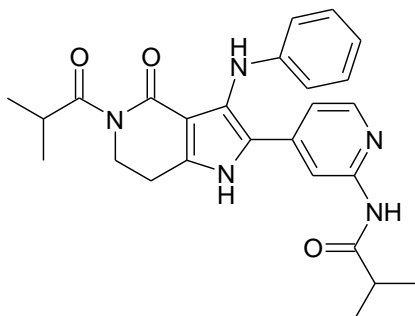


До суміші Прикладу 2 (100 мг, 0.33 ммоль), K₂CO₃ (454 мг, 3.3 ммоль) в ДМФА (6 мл) при 0 °С додавали 2-хлоретилметиловий ефір (155 мг, 1.6 ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до КТ та перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш потім нагрівали при 100 °С протягом 1 год. Додатково додавали 2-хлоретилметиловий ефір (78 мг, 0.8 ммоль) та K₂CO₃ (227 мг, 1.6 ммоль) та реакційну суміш нагрівали з використанням мікрохвильової печі при 120 °С протягом 2 год. Реакційній суміші давали охолонути, розводили водою та екстрагували EtOAc. шари EtOAc об'єднували та промивали водним насич. розчином NaCl та концентрували. Очищення за допомогою Biotage (SNAP силікагель 10 г, (EtOH:ДХМ)) давало бажаний продукт (21 мг, 18 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.90 (t, 2 H) 3.11 (s, 3 H) 3.33-3.46 (m, 4 H) 4.15 (t, 2 H) 6.44-6.56 (m, 3 H) 6.86-6.96 (m, 2 H) 7.06 (s, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.31-7.40 (m, 2 H) 8.39-8.60 (m, 2 H)

Синтез Прикладу 10

Приклад 10 (2-метил-N-{4-[5-(2-метилпропаноїл)-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-іл]піридин-2-іл}пропанамід)

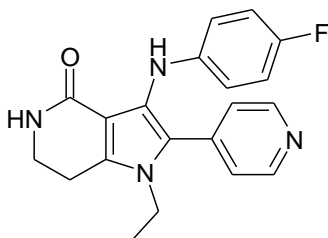


До розчину Прикладу 8 (37 мг, 0.12 ммоль) та піридине (161 мкл, 1.16 ммоль) в ТГФ (3.3 мл) при КТ додавали ізопропіонілхлорид (62 мг, 0.58 ммоль) та розчин перемішували протягом 30 хв. Іншу порцію ізопропіонілхлориду (44 мг, 0.56 ммоль) додавали та розчин перемішували протягом 16 год. при КТ. Реакційну суміш гасили шляхом додавання MeOH та толуол та концентрували. Очищення за допомогою препаративної ТШХ (силікагель, (MeOH:ДХМ)) давало бажаний продукт (3 мг, 5 %).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1.07 (dd, 12 H) 2.74 (m, 1 H) 2.93 (t, 2 H) 3.53 (m, 1 H) 4.07 (t, 2 H) 6.55-6.65 (m, 3 H) 6.99-7.06 (m, 2 H) 7.19 (dd, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 8.08 (d, 1 H) 8.26-8.32 (m, 1 H) 10.29 (s, 1 H) 12.13 (br. s., 1 H)

Синтез Прикладу 11

Приклад 11 (1-етил-3-[(4-фторфеніл)аміно]-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)



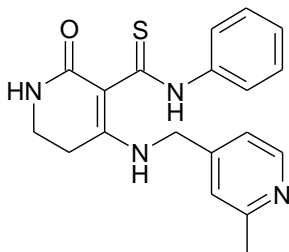
До суміші Прикладу 7 (260 мг, 0.8 ммоль), K₂CO₃ (669 мг, 4.8 ммоль) в ДМФА (10 мл) додавали

йодетан (503 мг, 3.2 ммоль) та перемішували при КТ протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували, додавали воду та суміш екстрагували ДХМ:МеОН (100:1). Органічні шари об'єднували та концентрували. Очищення за допомогою Biotage (SNAP NH 28 г, (МеОН:ДХМ) з наступним використанням Biotage (SNAP силікагель 25 г, (МеОН:ДХМ)) давало бажаний продукт (80 мг, 28 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1.11 (t, 3 H) 2.90 (t, 2 H) 3.42 (td, 2 H) 3.99 (q, 2 H) 6.41-6.59 (m, 2 H) 6.70-6.84 (m, 2 H) 7.00-7.16 (m, 2 H) 7.25-7.39 (m, 2 H) 8.44-8.63 (m, 2 H)

Синтез Прикладу 12

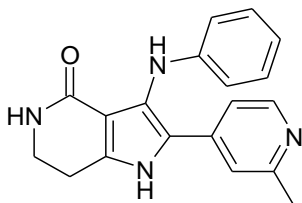
Проміжна сполука 1-2-7



Розчин Проміжної сполуки 1-1-2 (500 мг, 2 ммоль) та 1-(2-метилпіридин-4-іл)метанаміну (1.13 г, 9.1 ммоль) в EtOAc (50 мл) під аргоном нагрівали зі зворотним холодильником протягом 5 днів. Реакційну суміш охолоджували та концентрували. Очищення за допомогою Biotage (SNAP силікагель 50 г, (МеОН:ДХМ) давало бажаний продукт (380 мг, 53 %).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2.46 (s, 3 H) 2.65-2.74 (m, 2 H) 3.13 (td, 2 H) 4.71 (d, 2 H) 7.10-7.22 (m, 2 H) 7.31-7.39 (m, 2 H) 7.39-7.45 (m, 2 H) 7.67 (br. s., 1 H) 8.25-8.39 (m, 1 H) 8.42 (d, 1 H) 13.75 (br. s., 1 H) 14.77 (s, 1 H)

Приклад 12 (2-(2-метилпіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)

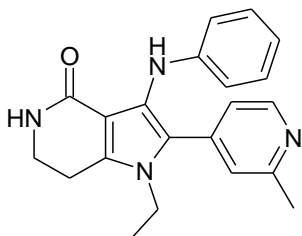


Суміш Проміжної сполуки 1-2-7 (375 мг, 1.06 ммоль), пероксиду водню (34 % в воді, 543 мкл, 5.32 ммоль) в МеОН:ДХМ (1:2, 21 мл) перемішували при КТ протягом 16 год. Реакційну суміш розводили EtOAc та промивали насич. NaHCO_3 (водн.) та потім концентрували. Тверду речовину перемішували з EtOH:ДХМ та фільтрували з одержанням бажаного продукту (120 мг, 35 %).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 2.32 (s, 3 H) 2.85 (t, 2 H) 3.36-3.45 (m, 2 H) 6.59 (d, 2 H) 6.64 (t, 1 H) 7.05 (dd, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.24 (dd, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 11.71 (s, 1 H)

Синтез Прикладу 13

Приклад 13 (1-етил-2-(2-метилпіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)

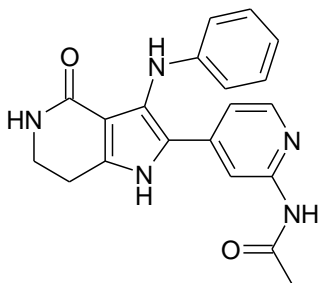


До суміші Прикладу 12 (75 мг, 0.24 ммоль), Cs_2CO_3 (384 мг, 1.18 ммоль) в ДМФА (4 мл) при 0 °C додавали йодетан (110 мг, 0.71 ммоль). Реакційній суміші давали повільно нагрітися до КТ та перемішували протягом 16 год. Очищення за допомогою Biotage (SNAP силікагель 10 г, (МеОН:ДХМ) давало бажаний продукт (28 мг, 34 %).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ м.ч. 1.02-1.15 (m, 3 H) 2.34-2.42 (m, 3 H) 2.89 (t, 2 H) 3.41 (td, 2 H) 3.90-4.10 (m, 2 H) 6.36-6.56 (m, 3 H) 6.91 (t, 2 H) 7.00-7.09 (m, 2 H) 7.13 (d, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 8.35 (d, 1 H)

Синтез Прикладу 14

Приклад 14 (N-{4-[4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-піроло[3,2-с]піридин-2-іл]піридин-2-іл}ацетамід)

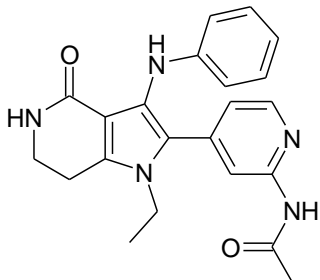


До розчину Прикладу 8 (150 мг, 0.47 ммоль) в піридині (10 мл) при 0 °С додавали ацетилхлорид (44 мг, 0.56 ммоль) та розчин перемішували протягом 30 хв. Додавали іншу порцію ацетилхлориду (44 мг, 0.56 ммоль) та розчин перемішували протягом 1 год. при 0 °С. Додавали іншу порцію ацетилхлориду (44 мг, 0.56 ммоль) та розчин перемішували протягом 1 год. при 0 °С. Додавали ще одну порцію ацетилхлориду (88 мг, 1.1 ммоль) та розчин перемішували протягом 1 год. при КТ. Додавали іншу порцію ацетилхлориду (88 мг, 1.1 ммоль) та розчин перемішували протягом 1 год. при КТ. Реакційну суміш розводили ДХМ:МеОН та промивали напівнасич. NaHCO_3 (водн.) та концентрували. Очищення за допомогою Biotage (SNAP силікагель 10 г, (МеОН:ДХМ) з наступним ще одним очищенням за допомогою Biotage (SNAP NH 28 г, (МеОН:ДХМ)) давало бажаний продукт (100 мг, 59 %).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 2.01-2.13 (m, 3 H) 2.78-2.88 (m, 2 H) 3.34-3.45 (m, 2 H) 6.53-6.65 (m, 3 H) 7.02 (t, 2 H) 7.06-7.15 (m, 2 H) 7.30 (s, 1 H) 8.03 (d 1 H) 8.19 (s, 1 H) 10.29 (s, 1 H) 11.75 (s, 1 H)

Синтез Прикладу 15

Приклад 15 (N-{4-[1-етил-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл]піридин-2-іл}ацетамід)

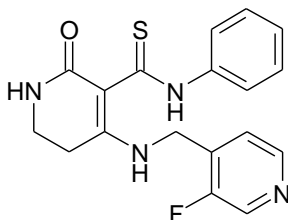


До суміші Прикладу 14 (85 мг, 0.24 ммоль), Cs_2CO_3 (307 мг, 0.94 ммоль) в ДМФА (3 мл) при КТ додавали йодетан (55 мг, 0.35 ммоль) та суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Додавали іншу порцію йодетану (28 мг, 0.18 ммоль) та суміш перемішували при КТ протягом 1 год. Реакційну суміш розводили водою та екстрагували ДХМ:МеОН (100:1). Органічні шари об'єднували, концентрували та очищали за допомогою Biotage (SNAP NH 28 г, (МеОН:ДХМ)). Виділену тверду речовину перемішували в гарячому ЕтОН та фільтрували з одержанням бажаного продукту (60 мг, 66 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 1.18 (t, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 2.90 (t, 2 H) 3.43 (td, 2 H) 4.00 (q, 2 H) 6.44-6.56 (m, 3 H) 6.88-6.96 (m, 2 H) 7.01 (dd, 1 H) 7.05 (br. s., 1 H) 7.08 (s, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.15 (d, 1 H) 10.45 (s, 1 H)

Синтез Прикладу 16

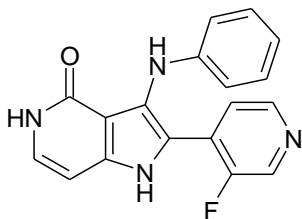
Проміжна сполука 1-2-8



Суміш Проміжної сполуки 1-1-2 (200 мг, 0.8 ммоль) та 3-фторпіридин-4-ілметанаміну (203 мг, 1.6 ммоль) в DMA (2.5 мл) нагрівали в запаяній трубці при 120 °С протягом 90 хв. Реакційну суміш концентрували та очищали з використанням Biotage (SNAP силікагель 25 г (ЕтОН:ДХМ)) з одержанням бажаного продукту (124 мг, 43 %).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 2.74 (t, 2 H) 3.12-3.19 (m, 2 H) 4.84 (d, 2 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 7.32-7.40 (m, 2 H) 7.40-7.48 (m, 3 H) 7.72 (br. s., 1 H) 8.47 (dd, 1 H) 8.58 (d, 1 H) 13.64-13.84 (m, 1 H) 14.77 (s, 1 H)

Приклад 16 (2-(3-фторпіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5-дигідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)

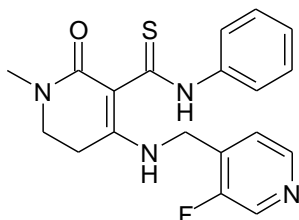


До розчину Проміжної сполуки 1-2-8 (121 мг, 0.34 ммоль) в DMA (7 мл) в запаяній трубці під аргоном додавали ТФО (26,1 мкл, 38.7 мг, 0.34 ммоль) з наступним додаванням 10 % Pd/C (361 мг, 0.34 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 5 год. Реакційній суміші давали охолонути, розводили ДХМ та фільтрували. Каталізатор промивали MeOH:ДХМ та органічні речовини концентрували. Очищення за допомогою Biotage (SNAP NH 11 г, (EtOH:ДХМ)), з наступною препаративною ТШХ (силікагел, 20 × 20 см, MeOH:ДХМ 5:95) давало бажаний продукт (10 мг, 9 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 6.43 (d, 1 H) 6.54-6.63 (m, 3 H) 6.95-7.09 (m, 3 H) 7.47-7.64 (m, 2 H) 8.19-8.30 (m, 1 H) 8.55 (d, 1 H) 10.79 (d, 1 H) 11.59 (br. s., 1 H)

Синтез Прикладу 17

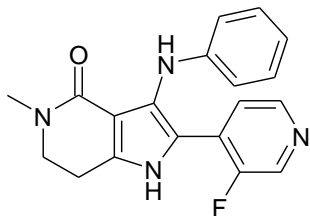
Проміжна сполука 1-2-9



Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.95 ммоль) та (3-фторпіридин-4-іл)метанаміну (240 мг, 1.91 ммоль) в DMA (2.5 мл) нагрівали з використанням мікрохвильової печі при 130 °С протягом 30 хв. Суміш фільтрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (126 мг, 34 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.79 (t, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.31-3.35 (m, 2 H) 4.84 (d, 2 H) 7.14-7.24 (m, 1 H) 7.33-7.40 (m, 2 H) 7.40-7.48 (m, 3 H) 8.47 (m, 1 H) 8.58 (d, 1 H) 13.59 (br. s., 1 H) 14.68 (s, 1 H)

Приклад 17 (2-(3-фторпіридин-4-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)

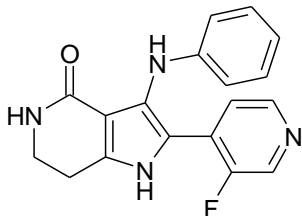


Суміш Проміжної сполуки 1-2-9 (124 мг, 0.34 ммоль), пероксиду водню (34 % в воді, 60.5 мкл, 0.67 ммоль) в EtOH (5 мл) нагрівали при 90 °С протягом 2 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (50 мг, 44 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.84-2.91 (m, 3 H) 2.95 (t, 2 H) 3.56 (t, 2 H) 6.56 (d, 2 H) 6.61 (t, 1 H) 7.00 (m, 2 H) 7.40 (m, m 1 H) 7.54 (s, 1 H) 8.18 (m, 1 H) 8.48 (d, 1 H) 11.43 (s, 1 H)

Синтез Прикладу 18

Приклад 18 (2-(3-фторпіридин-4-іл)-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)



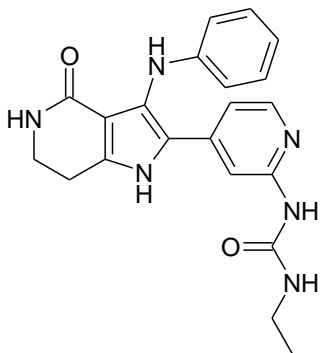
До розчину Проміжної сполуки 1-2-9 (121 мг, 0.34 ммоль) в DMA (7 мл) в запаяній трубці під аргоном додавали ТФО (26,1 мкл, 38.7 мг, 0.34 ммоль) з наступним додаванням 10 % Pd/C (361 мг, 0.34 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 5 год. Реакційній суміші давали охолонути, розводили ДХМ та фільтрували. Каталізатор промивали MeOH:ДХМ та органічні речовини концентрували. Очищення за допомогою Biotage (SNAP NH 11 г, (EtOH:ДХМ)), з наступним

застосуванням препаративної ТШХ (силікагель, 20 × 20 см, MeOH:ДХМ 5:95) давало бажаний продукт (16 мг, 13 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.86 (t, 2 H) 3.40 (td, 2 H) 6.50-6.65 (m, 3 H) 7.00 (t, 2 H) 7.14 (br. s., 1 H) 7.40 (dd, 1 H) 7.45-7.52 (m, 1 H) 8.18 (d, 1 H) 8.48 (d, 1 H) 11.45 (br. s., 1 H)

Синтез Прикладу 19

Приклад 19 (1-етил-3-{4-[4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл]піридин-2-іл}сечовина)

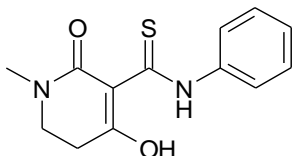


До розчину Прикладу 8 (45 мг, 141 мкмоль) в піридині (1 мл) додавали етилізоціанат (30 мг, 423 мкмоль). Суміш перемішували при КТ протягом 16 год. та концентрували. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (30 мг, 51 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 1.07 (t, 3 H) 2.83 (t, 2 H) 3.09-3.22 (m, 2 H) 3.39 (td, 2 H) 5.76 (s, 1 H) 6.53-6.59 (m, 2 H) 6.62 (t, 1 H) 6.97-7.06 (m, 3 H) 7.08 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.94 (d, 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 9.02 (s, 1 H) 11.69 (br. s., 1 H)

Синтез Прикладу 20

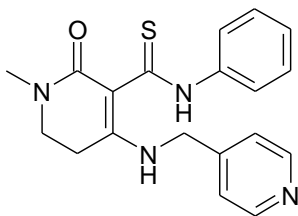
Проміжна сполука 1-1-5



До охолодженої льодом суміші N-метил-піперидин-2,4-діону (1.408 мг, 11.1 ммоль) та фенілізотіоціанату (1.497 г, 11.1 ммоль) в MeCN (15 мл) додавали повільно по краплях DBU (2.697 г, 17.7 ммоль) та суміш перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в воду з льодом, що містить концентрований HCl (2.6 мл). Суміш екстрагували EtOAc. Органічні шари промивали насич. NaCl, фільтрували через гідрофобний фільтр та концентрували. Очищення з використанням Biotage (SNAP силікагель 340 г (EtOAc:Гексан)) давало бажаний продукт (1.68 г, 55 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.82 (t, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.47 (t, 2 H) 7.22-7.35 (m, 1 H) 7.36-7.51 (m, 4 H) 14.57 (br. s., 1 H) 16.48 (br. s., 1 H)

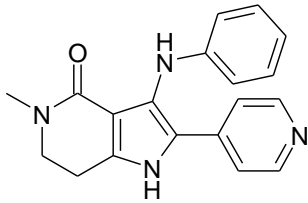
Проміжна сполука 1-2-10



Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (860 мг, 3.3 ммоль) та 1-(піридин-4-іл)метанаміну (709 мг, 6.6 ммоль) в EtOH (25 мл) та EtOAc (25 мл) нагрівали зі зворотним холодильником з пасткою, що містить молекулярні сита (4 Å) протягом 16 год. Суміші давали охолонути, концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (Метод: Waters XBridge C18 5мк 100 × 30мм; Розчинник А: вода + 0.2 % об. гідроксиду амонію (32 %), Розчинник В: Ацетонітрил; Градієнт: 0,00–0,50 хв 20 % В (25 – 70 мл/хв), 0,51–5,50 хв 20-80 % В; Потік: 70мл/хв) з одержанням бажаного продукту (322 мг, 28 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.75 (t, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 3.32-3.37 (m, 2 H) 4.77 (d, 2 H) 7.16-7.22 (m, 1 H) 7.32-7.39 (m, 4 H) 7.41-7.47 (m, 2 H) 8.50-8.64 (m, 2 H) 13.66 (br. s., 1 H) 14.68 (s, 1 H)

Приклад 20 (5-метил-3-(феніламіно)-2-(піридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он)

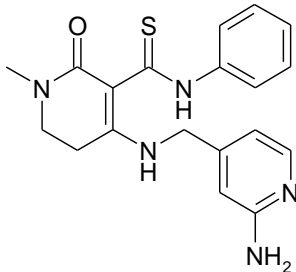


Суміш Проміжної сполуки 1-2-10 (17 мг, 48 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 9 мкл, 96 мкмоль) в EtOH (1 мл) нагрівали в запаяній трубці при 80 °С протягом 1 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (9 мг, 58 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.87 (s, 3 H) 2.95 (t, 2 H) 3.55 (t, 2 H) 6.54-6.68 (m, 3 H) 7.05 (dd, 2 H) 7.38-7.46 (m, 3 H) 8.33-8.41 (m, 2 H) 11.76 (br. s., 1 H)

Синтез Прикладу 21

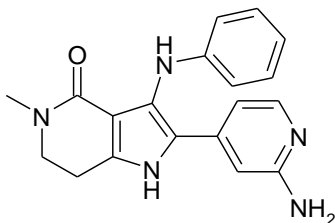
Проміжна сполука 1-2-11



Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (860 мг, 3.3 ммоль) та 4-(амінометил)піридин-2-аміну (807 мг, 6.6 ммоль) в EtOH (25 мл) та EtOAc (25 мл) нагрівали зі зворотним холодильником з пасткою, що містить молекулярні сита (4 Å) протягом 16 год. Суміші давали охолонути, концентрували та очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (Метод: Waters XBridge C18 5 мк 100 × 30 мм; Розчинник А: Вода + 0.2 % об. Гідроксид амонію (32 %), Розчинник В: Ацетонітрил; Градієнт: 0,00–0,50 хв 27 % В (25-70 мл/хв), 0,51–5,50 хв 27-77 % В; Потік: 70 мл/хв) з одержанням бажаного продукту (230 мг, 19 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.74 (t, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.27-3.38 (m, 2 H) 4.56 (d, 2 H) 5.98 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 6.41 (dd, 1 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 7.32-7.39 (m, 2 H) 7.41-7.46 (m, 2 H) 7.87 (d, 1 H) 13.63 (br. s., 1 H) 14.69 (s, 1 H)

Приклад 21 (2-(2-амінопіридин-4-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он)

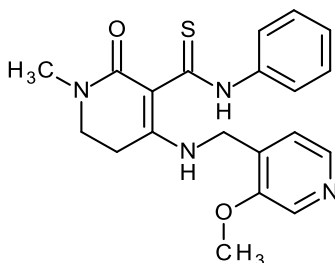


Суміш Проміжної сполуки 1-2-11 (11 мг, 30 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 5 мкл, 60 мкмоль) в EtOH (1 мл) нагрівали в запаяній трубці при 80 °С протягом 1 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (5 мг, 51 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.85 (s, 3 H) 2.90 (t, 2 H) 3.53 (t, 2 H) 5.64 (s, 2 H) 6.53-6.59 (m, 3 H) 6.62 (t, 1 H) 6.68 (dd, 1 H) 7.02 (dd, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.73 (d, 1 H) 11.51 (s, 1 H)

Синтез Прикладу 22-2-(3-метоксипіридин-4-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-12



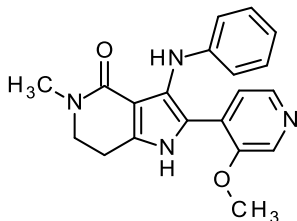
Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.95 ммоль) та 1-(3-метоксипіридин-4-іл)метанаміну (263 мг, 1.9 ммоль) в DMA (2.5 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С з використанням мікрохвильової

печі протягом 30 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (135 мг, 37 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ [м.ч.] = 2.53-2.58 (2H), 2.79 (2H), 2.94 (3H), 3.31-3.36 (8H), 3.94 (3H), 4.65 (2H), 7.16-7.22 (1H), 7.28-7.46 (5H), 8.25 (1H), 8.39 (1H), 13.58 (1H), 14.68 (1H).

Приклад 22

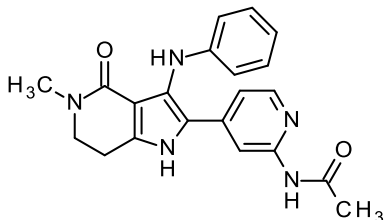
2-(3-метоксипіридин-4-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он



Суміш Проміжної сполуки 1-2-12 (133 мг, 348 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 63мл, 695 мкмоль) в MeOH (10 мл) нагрівали при 90 °С протягом 1 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (Метод: Waters XBridge C18 15 мк 100 × 30 мм; Розчинник А: Вода + 0.2 % об. Гідроксид амонію (32 %), Розчинник В: Ацетонітрил; Градієнт: 0,00–0,50 хв 26 % В (25-70мл/хв), 0,51–5,50 хв 26-40 % В; Потік: 70мл/хв) давало бажаний продукт (27.5 мг, 23 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.88 (3H), 2.96 (2H), 3.55 (2H), 3.93-3.97 (3H), 6.52-6.63 (3H), 7.00 (2H), 7.35 (1H), 7.48 (1H), 7.95 (1H), 8.33 (1H), 11.12 (1H).

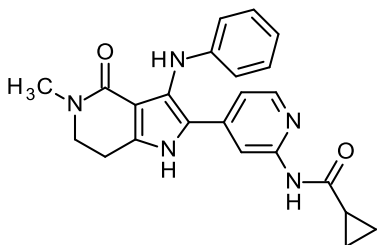
Приклад 23-N-{4-[5-метил-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл]піридин-2-іл}ацетамід



До розчину Прикладу 21 (50 мг, 150 мкмоль) в піридині (2 мл) додавали ацетилхлорид (23.5 мг, 300 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 16 год. та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (15 мг, 25 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.04-2.10 (3H), 2.84-2.96 (6H), 3.55 (2H), 6.55-6.70 (4H), 7.02 (2H), 7.13 (1H), 7.34 (1H), 8.04 (1H), 8.20 (1H), 10.29 (1H), 11.74 (1H).

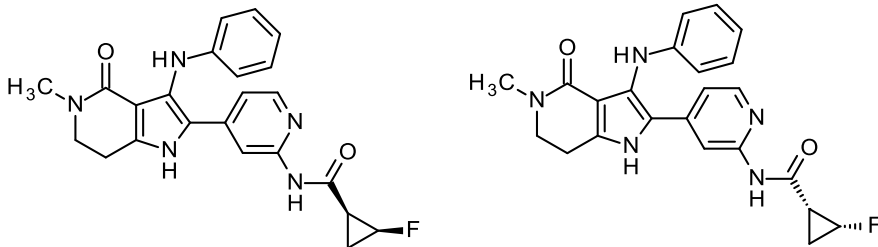
Приклад 24-N-{4-[5-метил-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл]піридин-2-іл}циклопропанкарбоксамід



До розчину Прикладу 21 (50 мг, 150 мкмоль) в піридині (2 мл) додавали циклопропанолхлорид (31.4 мг, 300 мкмоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 16 год. та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (15 мг, 25 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 0.80 (4H), 1.99 (1H), 2.84-2.95 (5H), 3.54 (2H), 6.54-6.65 (3H), 7.02 (2H), 7.12 (1H), 7.34 (1H), 8.04 (1H), 8.20 (1H), 10.61 (1H), 11.72 (1H).

Приклад 25 – рел-(1R, 2R)-2-фтор-N-{4-[5-метил-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл]піридин-2-іл}циклопропанкарбоксамід

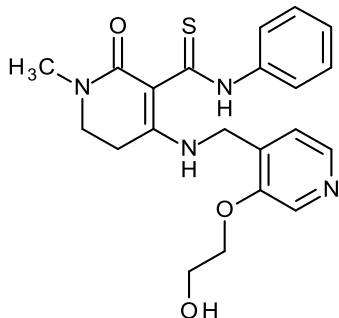


До розчину цис-2-фторциклопропанкарбонової кислоти (20.3 мг, 195 мкмоль) в ДМФА (0.5 мл) додавали НАТУ (74 мг, 195 мкмоль) з наступним додаванням DIPEA (25.2 мг, 195 мкмоль) та перемішували при КТ протягом 10 хв. До цього розчину додавали розчин Прикладу 21 (50 мг, 150 мкмоль) в ДМФА (1.5 мл) та реакційну суміш перемішували при КТ протягом 16 год. До реакційної суміші додавали розчин цис-2-фторциклопропанкарбонової кислоти (20.3 мг, 195 мкмоль), НАТУ (74 мг, 195 мкмоль) та DIPEA (25.2 мг, 195 мкмоль) в ДМФА (0.5 мл) та перемішували при КТ протягом 24 год. Реакційну суміш нагрівали при 50 °С протягом 24 год. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (22 мг, 31 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 1.07-1.28 (1H), 1.57-1.70 (1H), 2.16-2.23 (1H), 2.52-2.55 (1H), 2.85-2.98 (5H), 3.54 (2H), 4.74-5.14 (1H), 4.85 (1H), 5.01 (1H), 6.55-6.65 (3H), 7.03 (2H), 7.13 (1H), 7.30-7.39 (1H), 8.05 (1H), 8.24 (1H), 10.69 (1H), 11.79 (1H).

Синтез Прикладу 26 – 2-[3-(2-гідроксіетокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-13

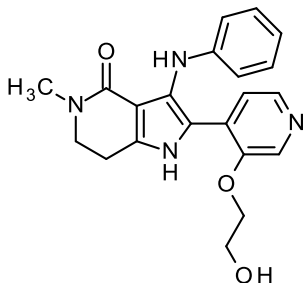


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.95 ммоль) та 2-[[4-(амінометил)піридин-3-іл]оксі]етанолу (192 мг, 1.14 ммоль) в DMA (2.5 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С з використанням мікрохвильової печі протягом 3 год. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (кислотний метод) з одержанням бажаного продукту (73 мг, 17 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.75-2.84 (2H), 2.89-2.99 (3H), 3.27-3.33 (2H), 3.72-3.80 (2H), 4.18 (2H), 4.69 (2H), 4.92 (1H), 7.17-7.45 (7H), 8.23 (1H), 8.38 (1H), 13.60 (1H), 14.69 (1H).

Приклад 26

2-[3-(2-гідроксіетокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

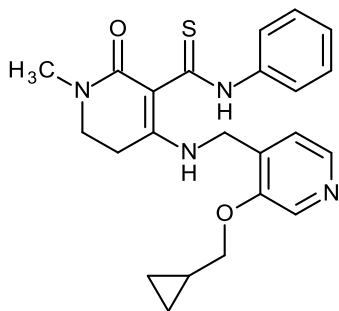


Суміш Проміжної сполуки 1-2-13 (70 мг, 170 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 30.6 мкл, 339 мкмоль) в MeOH (1 мл) нагрівали при 90 °С протягом 24 год. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі давало бажаний продукт (7 мг, 10 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.82-2.97 (5H), 3.38-3.45 (2H), 3.51-3.61 (2H), 3.87 (2H), 4.21-4.33 (2H), 5.57-5.61 (1H), 6.54-6.64 (3H), 6.97-7.08 (2H), 7.23-7.43 (2H), 7.45-7.58 (1H), 7.96 (1H), 8.40 (1H), 11.33 (1H).

Синтез Прикладу 27 – 2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-14

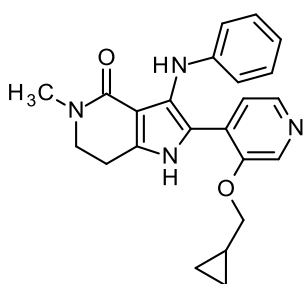


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (126 мг, 0.468 ммоль) та 1-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]метанаміну (100 мг, 0.561 ммоль) в DMA (2 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С з використанням мікрохвильової печі протягом 3 год. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (кислотний метод) з одержанням бажаного продукту (31 мг, 15 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 0.34-0.42 (2H), 0.52-0.61 (2H), 1.23-1.33 (1H), 2.83 (2H), 2.94 (3H), 3.29-3.32 (2H), 4.02 (2H), 4.67 (2H), 7.07-7.22 (1H), 7.26-7.49 (5H), 8.22 (1H), 8.35 (1H), 13.57 (1H), 14.68 (1H).

Приклад 27

2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он

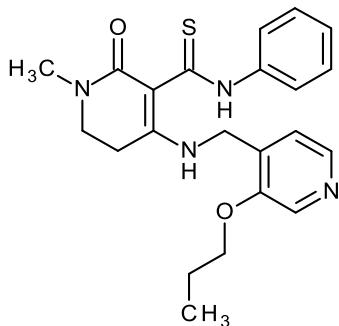


Суміш Проміжної сполуки 1-2-14 (29 мг, 69 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 12.4 мкл, 137 мкмоль) в MeOH (1 мл) нагрівали при 90 °С протягом 24 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (9 мг, 30 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 0.27-0.44 (2H), 0.51-0.63 (2H), 1.28-1.39 (1H), 2.87-3.00 (5H), 3.50-3.61 (2H), 3.87-4.04 (2H), 6.52-6.61 (3H), 6.98 (2H), 7.22-7.38 (1H), 7.38-7.54 (1H), 7.98 (1H), 8.31 (1H), 11.01 (1H).

Синтез Прикладу 28 – 5-метил-3-(феніламіно)-2-(3-пропоксипіридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-15

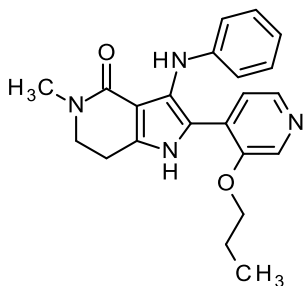


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.952 ммоль) та 1-[3-(пропілокси)піридин-4-іл]метанаміну (190 мг, 1.14 ммоль) в DMA (2.5 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 3 год. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (кислотний метод) з одержанням бажаного продукту (58 мг, 13 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 1.01 (3H), 1.79 (2H), 2.75-2.85 (2H), 2.94 (3H), 3.30-3.33 (2H), 4.12 (2H), 4.65 (2H), 7.05-7.21 (1H), 7.24-7.49 (5H), 8.22 (1H), 8.37 (1H), 13.57 (1H), 14.68 (1H).

Приклад 28

5-метил-3-(феніламіно)-2-(3-пропоксипіридин-4-іл)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он

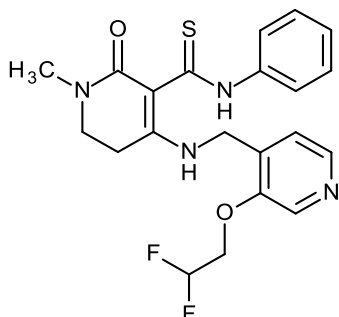


Суміш Проміжної сполуки 1-2-15 (56 мг, 136 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 24.6 мкл, 273 мкмоль) в MeOH (1 мл) нагрівали при 90 °С протягом 24 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (14 мг, 26 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), зсув [м.ч.] = 0.96 (4H), 1.81 (2H), 2.86-3.05 (5H), 3.48-3.62 (2H), 3.97-4.13 (2H), 6.50-6.60 (3H), 6.97 (2H), 7.30 (1H), 7.41-7.49 (1H), 7.98 (1H), 8.32 (1H), 10.99 (1H).

Синтез Прикладу 29 – 2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-16

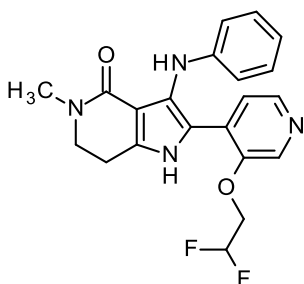


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.952 ммоль) та 1-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]метанаміну (215 мг, 1.14 ммоль) в DMA (2.5 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 3 год. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (кислотний метод) з одержанням бажаного продукту (69 мг, 16 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), зсув [м.ч.] = 2.78 (2H), 2.94 (3H), 3.25-3.31 (2H), 4.55 (2H), 4.69 (2H), 6.44 (1H), 7.07-7.22 (1H), 7.26-7.50 (5H), 7.28 (1H), 8.30 (1H), 8.46 (1H), 13.58 (1H), 14.69 (1H).

Приклад 29

2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

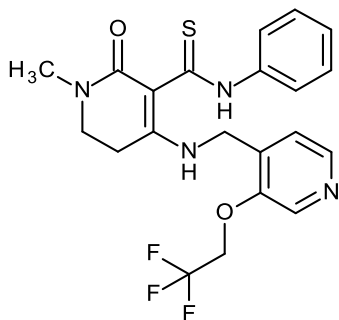


Суміш Проміжної сполуки 1-2-16 (68 мг, 157 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 28.3 мкл, 314 мкмоль) в MeOH (1 мл) нагрівали при 90 °С протягом 24 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (21 мг, 30 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), зсув [м.ч.] = 2.52-2.55 (2H), 2.86-3.00 (5H), 3.57 (2H), 4.33-4.47 (2H), 6.45 (1H), 6.41-6.61 (4H), 6.97 (2H), 7.44-7.55 (1H), 8.06 (1H), 8.37 (1H), 11.03 (1H).

Синтез Прикладу 30 – 5-метил-3-(феніламіно)-2-[3-(2,2,2-трифторетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-17

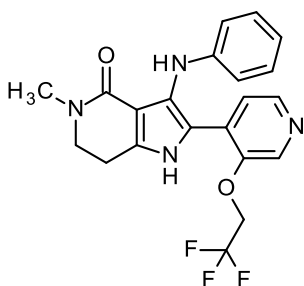


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.952 ммоль) та 1-[3-(2,2,2-трифторетокси)піридин-4-іл]метанаміну (236 мг, 1.14 ммоль) в DMA (2.5 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 3 год. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (кислотний метод) з одержанням бажаного продукту (76 мг, 17 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.77 (2H), 2.94 (3H), 3.29-3.33 (2H), 4.70 (2H), 5.00 (2H), 7.17-7.22 (1H), 7.33-7.46 (5H), 8.34 (1H), 8.50 (1H), 13.57 (1H), 14.68 (1H).

Приклад 30

5-метил-3-(феніламіно)-2-[3-(2,2,2-трифторетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

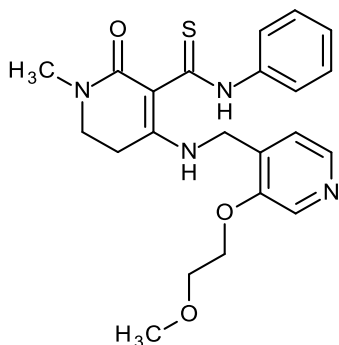


Суміш Проміжної сполуки 1-2-17 (75 мг, 166 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 30 мкл, 333 мкмоль) в MeOH (1 мл) нагрівали при 90 °С протягом 24 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (24 мг, 33 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.88 (3H) 2.93 (2H), 3.56 (2H), 4.84 (2H), 6.49-6.60 (3H), 6.96 (2H), 7.24-7.51 (3H), 8.10 (1H), 8.44 (1H), 11.06 (1H).

Синтез Прикладу 31 – 2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-18

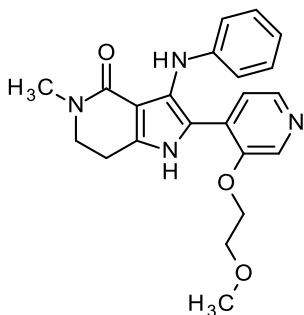


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (864 мг, 3.29 ммоль) та 1-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]метанаміну (500 мг, 2.74 ммоль) в DMA (10 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою хроматографії на силікагелі (ДХМ:MeOH) з одержанням бажаного продукту (507 мг, 43 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.75-2.84 (2H), 2.90-2.97 (3H), 3.32-3.34 (5H), 3.69-3.74 (2H), 4.26-4.32 (2H), 4.65 (2H), 7.13-7.22 (1H), 7.30-7.46 (5H), 8.18-8.26 (1H), 8.37-8.43 (1H), 13.58 (1H), 14.68 (1H).

Приклад 31

2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

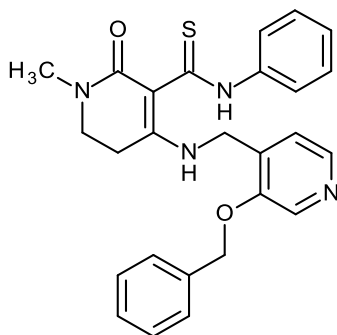


Суміш Проміжної сполуки 1-2-18 (507 мг, 1.19 ммоль), пероксиду водню (34 % в воді, 214.3 мкл, 2.38 ммоль) в MeOH (9 мл) нагрівали при 90 °С протягом 3 год. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі (ДХМ:MeOH) та кристалізація із MeOH давали бажаний продукт (70 мг, 15 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), зсув [м.ч.] = 2.86-2.96 (5H), 3.39-3.42 (3H), 3.56 (2H), 3.79 (2H), 4.30-4.35 (2H), 6.54-6.63 (3H), 7.00 (2H), 7.33 (1H), 7.49 (1H), 7.97 (1H), 8.38 (1H), 10.94 (1H).

Синтез Прикладу 32 – 2-[3-(бензилокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-19

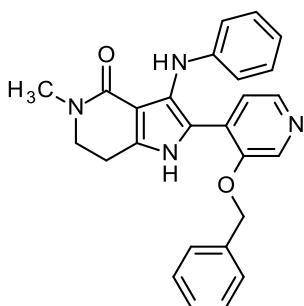


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.953 ммоль) та 1-[3-(бензилокси)піридин-4-іл]метанаміну (204 мг, 0.953 ммоль) в DMA (1 мл) нагрівали в запаяній трубці при 120 °С протягом 90 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (116 мг, 25 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), зсув [м.ч.] = 2.67-2.77 (2H), 2.88-2.95 (3H), 3.27 (2H), 4.72 (2H), 5.32 (2H), 7.19 (1H), 7.30-7.45 (8H), 7.52 (2H), 8.24 (1H), 8.44 (1H), 13.58 (1H), 14.70 (1H).

Приклад 32

2-[3-(бензилокси)піридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

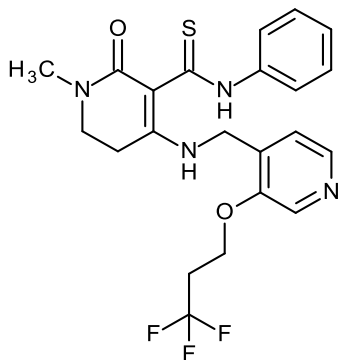


Суміш Проміжної сполуки 1-2-19 (116 мг, 0.253 ммоль), пероксиду водню (34 % в воді, 45.6 мкл, 0.51 ммоль) в MeOH (4 мл) нагрівали при 90 °С протягом 3 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (24 мг, 21 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), зсув [м.ч.] = 2.88 (3H), 2.95 (2H), 3.37-3.59 (2H), 5.36 (2H), 6.50 (2H), 6.58 (1H), 6.96 (2H), 7.30-7.49 (8H), 7.94 (1H), 8.31 (1H), 11.17 (1H).

Синтез Прикладу 33 – 5-метил-3-(феніламіно)-2-[3-(3,3,3-трифторпропокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-20

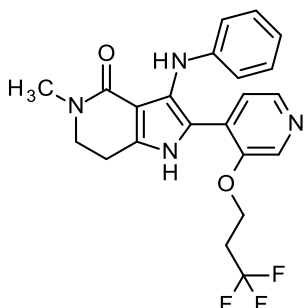


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.953 ммоль) та 1-[3-(3,3,3-трифторпропокси)піридин-4-іл]метанаміну (210 мг, 0.953 ммоль) в DMA (1 мл) нагрівали в запаяній трубці при 120 °С протягом 90 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (111 мг, 24 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.74-2.95 (7H), 3.31-3.35 (2H), 4.42 (2H), 4.63 (2H), 7.19 (1H), 7.31-7.45 (5H), 8.27 (1H), 8.44 (1H), 13.57 (1H), 14.68 (1H).

Приклад 33

5-метил-3-(феніламіно)-2-[3-(3,3,3-трифторпропокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

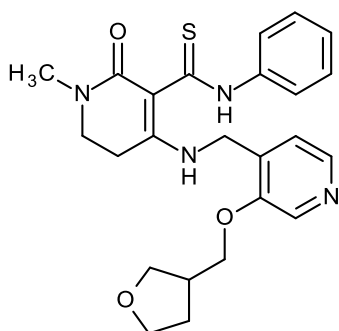


Суміш Проміжної сполуки 1-2-20 (111 мг, 0.239 ммоль), пероксиду водню (34 % в воді, 43.1 мкл, 0.48 ммоль) в MeOH (4 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (32 мг, 30 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.86-3.00 (7H), 3.56 (2H), 4.31 (2H), 6.51-6.61 (3H), 6.97 (2H), 7.33 (1H), 7.51 (1H), 8.02 (1H), 8.36 (1H), 10.93 (1H).

Синтез Прикладу 34 – 5-метил-3-(феніламіно)-2-[3-[(3S)-тетрагідрофуран-3-ілметокси]піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-21

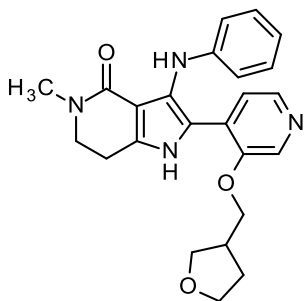


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.953 ммоль) та [3-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)-4-піридил]метанаміну (198 мг, 0.953 ммоль) в DMA (3.5 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (40 мг, 9 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 1.67-1.75 (1H), 1.99-2.08 (1H), 2.66-2.82 (3H), 2.89-2.95 (3H), 3.31-3.38 (2H), 3.58-3.69 (2H), 3.74-3.84 (2H), 4.05-4.17 (2H), 4.65 (2H), 7.19 (1H), 7.29-7.44 (5H), 8.24 (1H), 8.39 (1H), 13.55 (1H), 14.68 (1H).

Приклад 34

5-метил-3-(феніламіно)-2-[3-[(3S)-тетрагідрофуран-3-ілметокси]піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

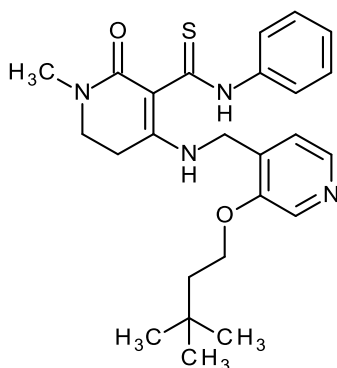


Суміш Проміжної сполуки 1-2-21 (40 мг, 88 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 65 мкл, 160 мкмоль) в MeOH (0.65 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (10 мг, 27 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 1.74 (1H), 2.07 (1H), 2.71-2.82 (1H), 2.85-2.95 (4H), 3.51-3.77 (5H), 3.87 (1H), 4.03-4.21 (2H), 6.51-6.62 (3H), 6.99 (2H), 7.36 (1H), 7.46 (1H), 7.97 (1H), 8.33 (1H), 11.03 (1H).

Синтез Прикладу 35 – 2-[3-(3,3-диметилбутоксипіридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-22

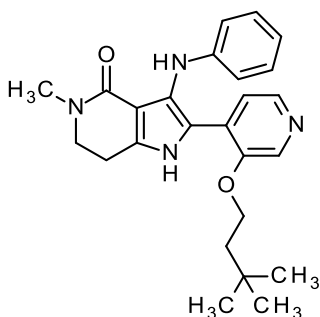


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.953 ммоль) та 1-[3-(3,3-диметилбутоксипіридин-4-іл]метанаміну (198 мг, 0.953 ммоль) в DMA (3.5 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (45 мг, 11 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 0.96-1.05 (9H), 1.74 (2H), 2.78 (2H), 2.94 (3H), 3.31-3.35 (2H), 4.21 (2H), 4.62 (2H), 7.19 (1H), 7.29-7.45 (5H), 8.22 (1H), 8.42 (1H), 13.54 (1H), 14.68 (1H).

Приклад 35

2-[3-(3,3-диметилбутоксипіридин-4-іл]-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

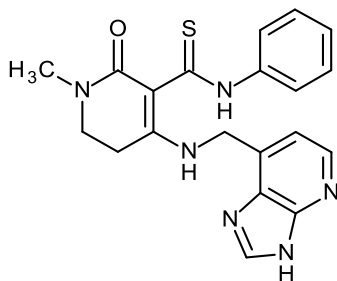


Суміш Проміжної сполуки 1-2-22 (43 мг, 95 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 70 мкл, 172 мкмоль) в MeOH (0.7 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (20 мг, 50 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 0.84-1.03 (9H), 1.74 (2H), 2.85-2.94 (5H), 3.54 (2H), 4.12 (2H), 6.48-6.58 (3H), 6.89-7.01 (2H), 7.29 (1H), 7.44 (1H), 7.97 (1H), 8.33 (1H), 10.99 (1H).

Синтез Прикладу 36 – 2-(3Н-імідазо[4,5-б]піридин-7-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-23

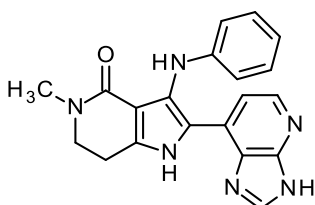


Розчин Проміжної сполуки 1-1-5 (250 мг, 0.953 ммоль) та 1-(3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-іл)метанаміну (141 мг, 0.953 ммоль) в DMA (1.1 мл) нагрівали в запаяній трубці при 120 °С протягом 90 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (22 мг, 5 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.85-2.96 (5H), 3.29-3.32 (2H), 5.08 (2H), 7.16-7.24 (2H), 7.33-7.46 (4H), 8.37 (1H), 8.48 (1H), 13.15 (1H), 13.73 (1H), 14.70 (1H).

Приклад 36

2-(3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-іл)-5-метил-3-(феніламіно)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он

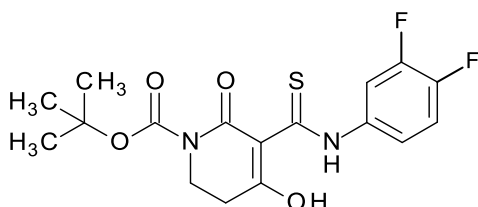


Суміш Проміжної сполуки 1-2-23 (18 мг, 46 мкмоль), сечовини-пероксиду водню (6.4 мг, 69 мкмоль) в MeOH (1.8 мл) нагрівали при 50 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (кислотний метод) давало бажаний продукт (2.5 мг, 15 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.89 (3H), 2.99-3.12 (2H), 3.58 (2H), 6.59-6.71 (3H), 6.99-7.15 (3H), 7.98 (1H), 8.09 (1H), 8.54 (1H), 11.84 (1H), 13.27 (1H).

Синтез Прикладу 37 – 2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он

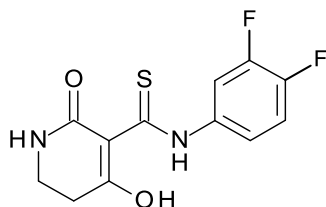
Проміжна сполука 1-1-6



До суміші N-трет-бутоксикарбоніл-2,4-піперидиндіону (7.48 г, 35.1 ммоль) та 3,4-дифторфенілізотіоціанату (6.19 г, 35.1 ммоль) в MeCN (35 мл), охолодженої до 0 °С під аргоном додавали повільно по краплях DBU (6.67 г, 43.8 ммоль). Тверду утворену речовину та додатковий доданий MeCN (10 мл) та реакційну суміш перемішували при КТ протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в воду з льодом, що містить концентрований HCl (5 мл). Утворений осад збирали шляхом фільтрації, сушили в вакуумі з одержанням бажаного продукту (11.36 г, 84 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d₆) δ м.ч. 1.56 (9 H), 2.80 – 2.84 (2 H), 3.83 – 3.87 (2 H), 7.11-7.14 (1 H), 7.14. – 7.26 (1 H), 7.37 – 7.42 (1 H), 13.61 (1 H).

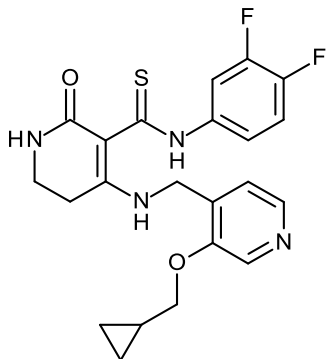
Проміжна сполука 1-1-7



До розчину Проміжної сполуки 1-1-6 (11.35 г, 29.5 ммоль) в ДХМ (60 мл) додавали ТФО (13.6 мл, 177 ммоль) та перемішували при КТ протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували та залишок кристалізували із EtOAc з одержанням бажаного продукту (7.48 г, 89 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.ч. 2.62 – 2.77 (2 H), 3.27-3.43 (2 H), 7.22 (1 H), 7.44-7.64 (2 H), 9.15 (0.5 H), 9.34 (0.5 H), 14.26 (0.5 H), 14.61 (0.5 H), 16.36 (1 H).

Проміжна сполука 1-2-24

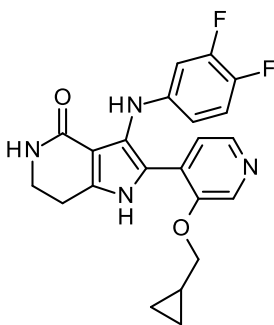


Розчин Проміжної сполуки 1-1-7 (250 мг, 0.879 ммоль) та 1-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]метанаміну (188 мг, 1.06 ммоль) в DMA (2.6 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (70 мг, 18 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 0.31-0.42 (2H), 0.52-0.62 (2H), 1.22-1.32 (1H), 2.78 (2H), 3.12-3.31 (2H), 4.02 (2H), 4.67 (2H), 7.14 (1H), 7.30 (1H), 7.41 (1H), 7.64-7.77 (2H), 8.21 (1H), 8.34 (1H), 13.61 (1H), 14.88 (1H).

Приклад 37

2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

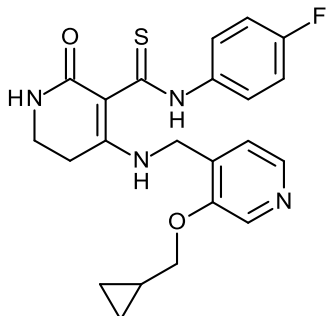


Суміш Проміжної сполуки 1-2-24 (130 мг, 292 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 52.7 мкл, 585 мкмоль) в MeOH (9.9 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (40 мг, 33 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 0.25-0.40 (2H), 0.48-0.61 (2H), 1.22-1.33 (1H), 2.84 (2H), 3.36-3.44 (2H), 3.96 (2H), 6.32-6.45 (2H), 6.98-7.10 (2H), 7.29 (1H), 7.48 (1H), 8.05 (1H), 8.33 (1H), 11.16 (1H).

Синтез Прикладу 38 – 2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-3-[(4-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-25



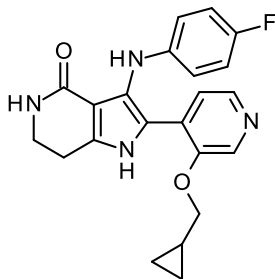
Розчин Проміжної сполуки 1-1-7 (250 мг, 0.879 ммоль) та 1-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]метанаміну (201 мг, 1.13 ммоль) в DMA (2.8 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (50 мг, 12 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 0.30-0.42 (2H), 0.51-0.62 (2H), 1.22-1.32 (1H), 2.77 (2H),

3.12-3.31 (2H), 3.96-4.08 (2H), 4.66 (2H), 7.19 (2H), 7.28-7.42 (3H), 7.69 (1H), 8.11-8.35 (2H), 13.64 (1H), 14.70 (1H).

Приклад 38

2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-3-[(4-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он

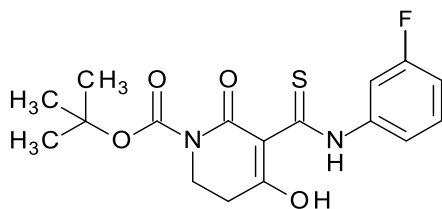


Суміш Проміжної сполуки 1-2-25 (60 мг, 141 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 25.4 мкл, 281 мкмоль) в MeOH (4.8 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (30 мг, 54 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), зсув [м.ч.] = 0.29-0.42 (3H), 0.51-0.61 (3H), 1.22-1.38 (1H), 2.84 (2H), 3.36-3.43 (2H), 3.94-4.01 (3H), 6.51-6.57 (2H), 6.82 (2H), 7.07 (1H), 7.28 (1H), 7.33 (1H), 7.99 (1H), 8.31 (1H), 11.04 (1H).

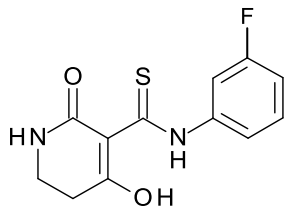
Синтез Прикладу 39 – 2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-3-[(3-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-1-8



До суміші N-трет-бутоксикарбоніл-2,4-піперидиндіону (7 г, 32.8 ммоль) та 3-фторфенілізотіоціанату (5.03 г, 32.8 ммоль) в MeCN (37 мл), охолодженої до 0 °С під аргоном додавали повільно по краплях DBU (6.31 г, 41.5 ммоль) та потім перемішували при КТ протягом 16 год. Реакційну суміш виливали в воду з льодом, що містить концентрований HCL (5 мл). Утворений осад збирали шляхом фільтрації, сушили в вакуумі з одержанням бажаного продукту (11.99 г, 99 %).

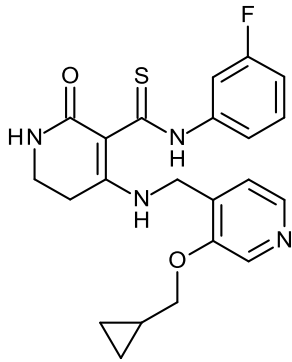
Проміжна сполука 1-1-9



До розчину Проміжної сполуки 1-1-8 (11.9 г, 32.5 ммоль) в ДХМ (80 мл) додавали ТФО (20 мл) та перемішували при КТ протягом 3 год. Реакційну суміш концентрували та залишок кристалізували із EtOAc з одержанням бажаного продукту (5.1 г, 59 %).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 2.81 – 2.84 (2 H), 3.43-3.48 (2 H), 5.67 (1 H), 6.98-7.01 (1 H), 7.32 – 7.40 (2 H), 14.10 (1 H).

Проміжна сполука 1-2-26

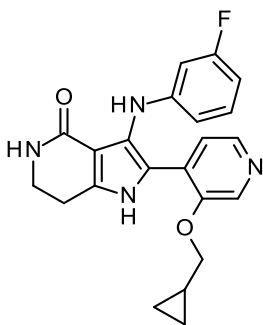


Розчин Проміжної сполуки 1-1-9 (250 мг, 0.939 ммоль) та 1-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]метанаміну (201 мг, 1.13 ммоль) в DMA (2.8 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (60 мг, 15 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 0.31-0.43 (2H), 0.52-0.61 (2H), 1.22-1.33 (1H), 2.78 (2H), 3.12-3.31 (2H), 4.02 (2H), 4.68 (2H), 7.02 (1H), 7.16 (1H), 7.29-7.42 (2H), 7.53 (1H), 7.74 (1H), 8.22 (1H), 8.35 (1H), 13.64 (1H), 14.97 (1H).

Приклад 39

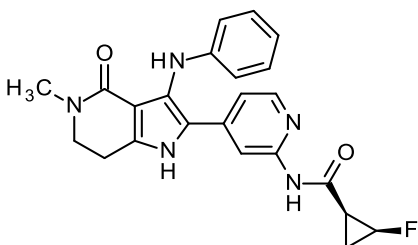
2-[3-(циклопропілметокси)піридин-4-іл]-3-[(3-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он



Суміш Проміжної сполуки 1-2-26 (100 мг, 234 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 42.3 мкл, 469 мкмоль) в MeOH (8 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (30 мг, 33 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 0.28-0.39 (2H), 0.50-0.60 (2H), 1.22-1.34 (1H), 2.84 (2H), 3.35-3.44 (2H), 3.93-4.01 (2H), 6.21 (1H), 6.30 (1H), 6.40 (1H), 6.95-7.09 (2H), 7.31 (1H), 7.55 (1H), 8.04 (1H), 8.33 (1H), 11.15 (1H).

Приклад 40 – (1S, 2S)-2-фтор-N-(4-[5-метил-4-оксо-3-(феніламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-піроло[3,2-c]піридин-2-іл]піридин-2-іл)циклопропанкарбоксамід

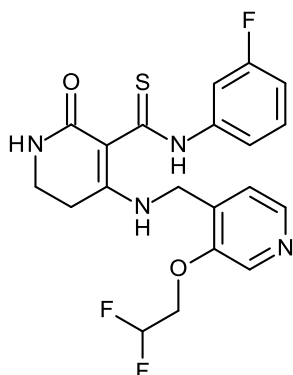


До розчину (1S, 2S)-2-фторциклопропанкарбонової кислоти (71.8 мг, 690 мкмоль) в ДМФА (0.5 мл) додавали НАТУ (262 мг, 690 мкмоль) з наступним додаванням DIPEA (167 мг, 1.29 ммоль) та перемішували при КТ протягом 10 хв. До цього розчину додавали розчин Прикладу 21 (100 мг, 300 мкмоль) в ДМФА (1.5 мл) та реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 16 год. Реакційну суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) та хроматографії на силікагелі (MeOH:ДХМ+0.1 % NH₃) з одержанням бажаного продукту (45 мг, 34 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 1.10-1.29 (1H), 1.57-1.69 (1H), 2.15-2.23 (1H), 2.52-2.54 (1H), 2.84-2.95 (5H), 3.54 (2H), 4.73-5.17 (1H), 4.84 (1H), 5.00 (1H), 6.55-6.64 (3H), 7.02 (2H), 7.13 (1H), 7.35 (1H), 8.04 (1H), 8.23 (1H), 10.68 (1H), 11.78 (1H).

Синтез Прикладу 41 – 2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-3-[(3-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-c]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-27

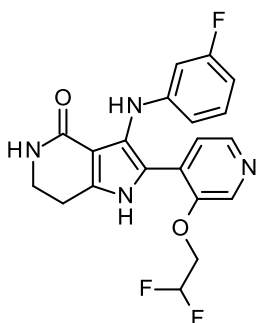


Розчин Проміжної сполуки 1-1-9 (250 мг, 0.939 ммоль) та 1-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]метанаміну (201 мг, 1.13 ммоль) в DMA (2.8 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (100 мг, 24 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.53-2.76 (1H), 2.69-2.80 (1H), 3.11-3.31 (2H), 4.46-4.63 (2H), 4.69 (2H), 6.43 (1H), 7.02 (1H), 7.16 (1H), 7.30-7.42 (2H), 7.54 (1H), 7.76 (1H), 8.30 (1H), 8.46 (1H), 13.65 (1H), 14.97 (1H).

Приклад 41

2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-3-[(3-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

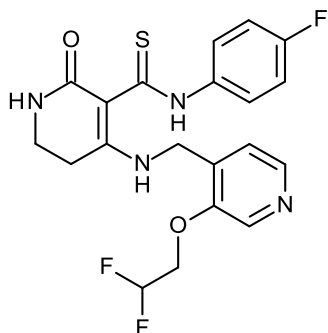


Суміш Проміжної сполуки 1-2-27 (120 мг, 275 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 49.6 мкл, 550 мкмоль) в MeOH (9.3 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (30 мг, 27 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.84 (2H), 3.35-3.43 (2H), 4.39 (2H), 6.19-6.42 (3H), 6.41 (1H), 6.94-7.01 (1H), 7.07 (1H), 7.33 (1H), 7.60 (1H), 8.12 (1H), 8.39 (1H), 11.18 (1H).

Синтез Прикладу 42-2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-3-[(4-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-28

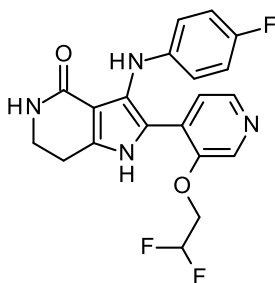


Розчин Проміжної сполуки 1-1-4 (250 мг, 0.939 ммоль) та 1-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]метанаміну (212 мг, 1.13 ммоль) в DMA (2.8 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (100 мг, 22 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.64-2.78 (2H), 3.10-3.31 (2H), 4.46-4.62 (2H), 4.68 (2H), 6.43 (1H), 7.19 (2H), 7.32 (1H), 7.37-7.43 (2H), 7.71 (1H), 8.30 (1H), 8.46 (1H), 13.65 (1H), 14.71 (1H).

Приклад 42

2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-3-[(4-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

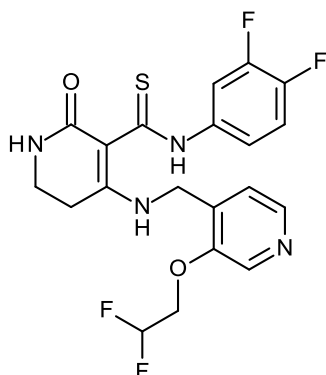


Суміш Проміжної сполуки 1-2-28 (110 мг, 252 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 45.4 мкл, 504 мкмоль) в MeOH (8.6 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (40 мг, 39 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.84 (2H), 3.35-3.43 (2H), 4.40 (2H), 6.46 (1H), 6.44-6.60 (2H), 6.80 (2H), 7.00-7.19 (1H), 7.30 (1H), 7.38 (1H), 8.07 (1H), 8.37 (1H), 11.06 (1H).

Синтез Прикладу 43-2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-29

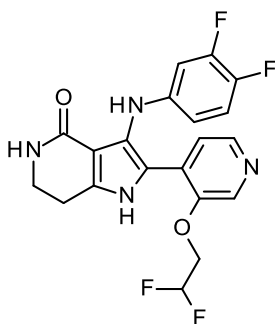


Розчин Проміжної сполуки 1-1-7 (250 мг, 0.879 ммоль) та 1-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]метанаміну (199 мг, 1.06 ммоль) в DMA (2.6 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (90 мг, 18 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.66-2.77 (2H), 3.11-3.31 (2H), 4.55 (2H), 4.69 (2H), 6.43 (1H), 7.11-7.18 (1H), 7.32 (1H), 7.42 (1H), 7.67 (1H), 7.76 (1H), 8.30 (1H), 8.46 (1H), 13.62 (1H), 14.88 (1H).

Приклад 43

2-[3-(2,2-дифторетокси)піридин-4-іл]-3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

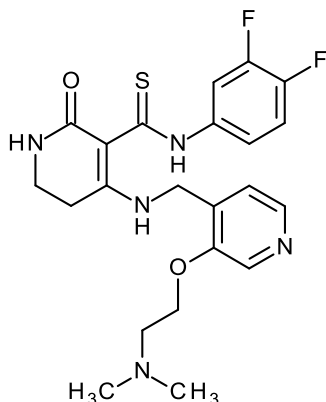


Суміш Проміжної сполуки 1-2-29 (140 мг, 308 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 55.5 мкл, 616 мкмоль) в MeOH (10.5 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (30 мг, 23 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.82-2.88 (2H), 3.36-3.44 (2H), 4.41 (2H), 6.29-6.45 (3H), 6.97-7.10 (2H), 7.32 (1H), 7.52 (1H), 8.13 (1H), 8.40 (1H), 11.19 (1H).

Синтез Прикладу 44-2-[3-[2-(диметиламіно)етокси]піридин-4-іл]-3-[(4-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-30

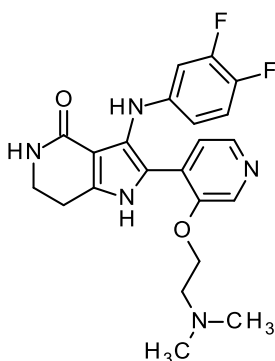


Розчин Проміжної сполуки 1-1-4 (250 мг, 0.939 ммоль) та 2-[[4-(амінометил)піридин-3-іл]окси]-N, N-диметилетанаміну (220 мг, 1.13 ммоль) в DMA (2.8 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (60 мг, 14 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.22 (6H), 2.64-2.77 (4H), 3.10-3.29 (2H), 4.23 (2H), 4.64 (2H), 7.14-7.24 (2H), 7.29 (1H), 7.40 (2H), 7.69 (1H), 8.22 (1H), 8.40 (1H), 13.62 (1H), 14.70 (1H).

Приклад 44

2-{3-[2-(диметиламіно)етокси]піридин-4-іл}-3-[(4-фторфеніл)аміно]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

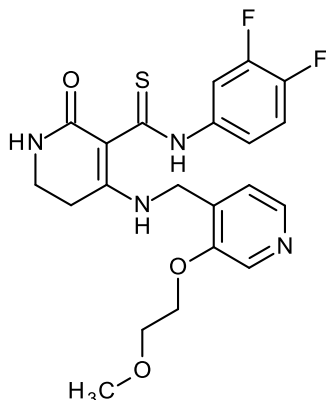


Суміш Проміжної сполуки 1-2-30 (110 мг, 248 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 44.7 мкл, 496 мкмоль) в MeOH (8.4 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (4 мг, 4 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.32 (6H), 2.73 (2H), 2.85 (2H), 3.32-3.34 (2H), 4.39 (2H), 6.59 (2H), 6.78-6.94 (2H), 7.02-7.20 (2H), 7.33-7.37 (1H), 7.45 (1H), 7.94 (1H), 8.41 (1H), 12.18 (1H)

Синтез Прикладу 45-3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4H-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-31



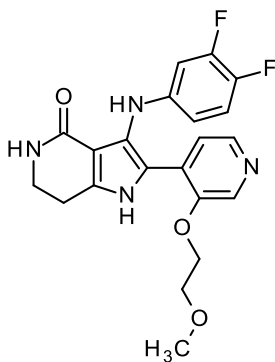
Розчин Проміжної сполуки 1-1-7 (250 мг, 0.879 ммоль) та 1-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]метанаміну (192 мг, 1.06 ммоль) в DMA (2.6 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (90 мг, 23 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.76 (2H), 3.14 (2H), 3.31 (3H), 3.71 (2H), 4.30 (2H), 4.66

(2H), 7.12-7.17 (1H), 7.30 (1H), 7.41 (1H), 7.64-7.77 (2H), 8.24 (1H), 8.40 (1H), 13.61 (1H), 14.88 (1H).

Приклад 45

3-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

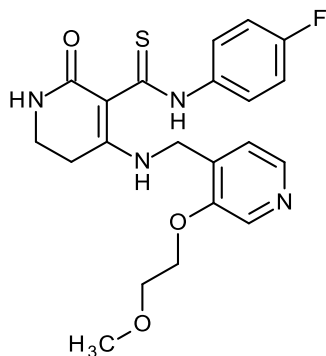


Суміш Проміжної сполуки 1-2-31 (120 мг, 268 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 44.2 мкл, 535 мкмоль) в MeOH (9.1 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (30 мг, 27 %).

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), зсув [м.ч.] = 2.84 (2H), 3.35-3.43 (5H), 3.72-3.78 (2H), 4.27-4.35 (2H), 6.31-6.38 (1H), 6.42-6.48 (1H), 6.99-7.13 (2H), 7.34 (1H), 7.51 (1H), 8.06 (1H), 8.40 (1H), 11.08 (1H).

Синтез Прикладу 46-3-[(4-фторфеніл)аміно]-2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

Проміжна сполука 1-2-32

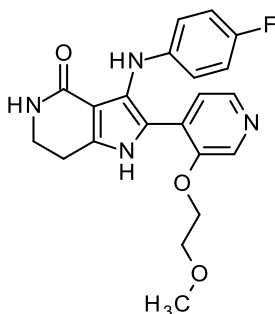


Розчин Проміжної сполуки 1-1-4 (250 мг, 0.939 ммоль) та 1-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]метанаміну (205 мг, 1.13 ммоль) в DMA (2.8 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (80 мг, 20 %).

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), зсув [м.ч.] = 2.66-2.77 (2H), 3.14 (2H), 3.32 (3H), 3.68-3.73 (2H), 4.27-4.32 (2H), 4.65 (2H), 7.19 (2H), 7.30 (1H), 7.37-7.43 (2H), 7.69 (1H), 8.23 (1H), 8.39 (1H), 13.64 (1H), 14.70 (1H).

Приклад 46

3-[(4-фторфеніл)аміно]-2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он

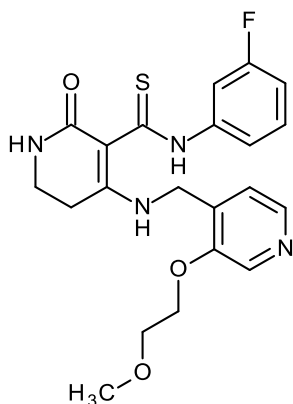


Суміш Проміжної сполуки 1-2-32 (120 мг, 279 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 50.2 мкл, 557 мкмоль) в MeOH (9.4 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) давало бажаний продукт (30 мг, 27 %).

1H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6), зсув [м.ч.] = 2.84 (2H), 3.36-3.45 (5H), 3.73-3.82 (2H), 4.26-4.36 (2H),

6.54-6.56 (1H), 6.58 (1H), 6.84 (2H), 7.11 (1H), 7.31 (1H), 7.36-7.45 (1H), 8.00 (1H), 8.38 (1H), 10.97 (1H).

Синтез Прикладу 47-3-[(3-фторфеніл)аміно]-2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он
Проміжна сполука 1-2-33

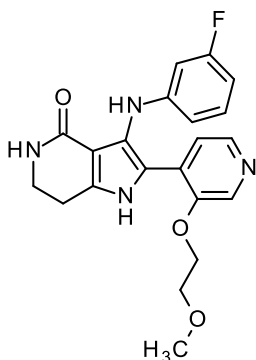


Розчин Проміжної сполуки 1-1-9 (250 мг, 0.939 ммоль) та 1-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]метанаміну (205 мг, 1.13 ммоль) в DMA (2.8 мл) нагрівали в запаяній трубці при 130 °С протягом 60 хв. Давали охолонути. Очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) з одержанням бажаного продукту (80 мг, 20 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.76 (2H), 3.14 (2H), 3.32 (3H), 3.69-3.73 (2H), 4.28-4.32 (2H), 4.66 (2H), 7.02 (1H), 7.16 (1H), 7.29-7.42 (2H), 7.54 (1H), 7.74 (1H), 8.24 (1H), 8.40 (1H), 13.64 (1H), 14.97 (1H).

Приклад 47

3-[(3-фторфеніл)аміно]-2-[3-(2-метоксіетокси)піридин-4-іл]-1,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,2-с]піридин-4-он



Суміш Проміжної сполуки 1-2-33 (140 мг, 325 мкмоль), пероксиду водню (34 % в воді, 58.6 мкл, 650 мкмоль) в MeOH (11 мл) нагрівали при 90 °С протягом 16 год. В результаті очищення за допомогою препаративної ВЕРХ (основний метод) та хроматографії на силікагелі одержували бажаний продукт (20 мг, 16 %).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), зсув [м.ч.] = 2.85 (2H), 3.36-3.43 (5H), 3.74-3.78 (2H), 4.31 (2H), 6.24 (1H), 6.30-6.42 (2H), 6.97-7.09 (2H), 7.36 (1H), 7.59 (1H), 8.04 (1H), 8.40 (1H), 11.08 (1H).

Біологічні дослідження

Наступні аналізи можуть використовуватися для ілюстрації комерційної цінності сполук відповідно до даного винаходу.

Приклади тестували у вибраних біологічних аналізах один або декілька разів. Коли тестування здійснювали більш одного разу, дані повідомляються або у вигляді середніх значень, або у вигляді медіанних значень, де

- середнє значення, яке також називається середнім арифметичним значенням, означає суму отриманих значень, поділену на число проведених тестів, і

- медіанне значення означає серединне число групи значень при ранжуванні в порядку зростання або спадання. Якщо число значень в масиві даних непарне, медіана є серединним значенням. Якщо число значень в масиві даних парне, медіана є середнім арифметичним двох серединних значень.

Приклади синтезували один або декілька разів. Коли синтез проводили більш ніж один раз, дані з біологічних аналізів являють собою середні значення, розраховані з використанням масивів даних, отриманих при тестуваннях однієї або декількох партій синтезу.

Аналіз Vub1 кіназної активності

Vub1-інгібуючі активності сполук, описаних у даному винаході, визначали кількісно з

використанням аналізу кіназної активності з визначенням перенесення енергії флуоресценції з розрізненням за часом (TR-FRET), який вимірює фосфорилування синтетичного пептиду біотин-Ahx-VLLPKKSFAEPG (C-кінець в амідній формі), придбаного, наприклад, у фірми Biosyntan (Берлін, Німеччина) за допомогою (рекомбінантного) каталітичного домену Vub1 людини (амінокислоти 704-1085), експресованого в Ні5 клітинах комах з N-кінцевим His6-tag і очищеного за допомогою афінної (Ni-NTA) і ексклюзійної хроматографії.

В типовому аналізі 11 різних концентрацій кожної сполуки (0.1 нМ, 0.33 нМ, 1.1 нМ, 3.8 нМ, 13 нМ, 44 нМ, 0.15 мкМ, 0.51 мкМ, 1.7 мкМ, 5.9 мкМ і 20 мкМ) тестували у двох повторностях у одному і тому ж титраційному мікропланшеті. З цією метою, 100-кратно концентровані розчини сполук (в ДМСО) були заздалегідь приготовлені шляхом серійного розведення (1:3.4) 2 мМ вихідних розчинів у прозорому малооб'ємному 384-лунковому початковому титраційному мікропланшеті (Greiner Bio-One, Фрікенхаузен, Німеччина), з якого 50 нл сполук переносили у чорний малооб'ємний титраційний мікропланшет для випробувань від того ж постачальника. Пізніше, 2 мкл Vub1 (кінцеву концентрацію Vub1 корегували залежно від активності партії ферменту для того, щоби перебувати у межах лінійного динамічного діапазону аналізу: типово використовували ~ 200 нг/мл) у водному буфері для аналізу [50 мМ Tris/HCl pH 7.5, 10 мМ хлорид магнію (MgCl₂), 200 мМ хлорид калію (KCl), 1.0 мМ дитіотреїтол (DTT), 0.1 мМ ортованадат натрію, 1 % (об./об.) гліцерину, 0.01 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну (BSA), 0.005 % (об./об.) тритону X-100 (Sigma), 1x повної ЕДТА-вільної суміші інгібітора протеази (Roche)] додавали до сполук у планшеті для випробувань і суміш інкубували протягом 15 хв при 22 °С для забезпечення попереднього врівноваження гіпотетичних комплексів фермент-інгібітор перед початком кіназної реакції, яку ініціювали шляхом додавання 3 мкл 1.67-кратно концентрованого розчину (в буфері для аналізу) аденозин-три-фосфату (АТФ, кінцева концентрація 10 мкМ) і пептидного субстрату (кінцева концентрація 1 мкМ). Одержану в результаті суміш (кінцевий об'єм 5 мкл) інкубували при 22 °С протягом 60 хв., і реакцію зупиняли шляхом додавання 5 мкл водного розчину ЕДТА (50 мМ ЕДТА, в 100 мМ HEPES pH 7.5 і 0.2 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміну), який також містив TR-FRET детектуючі реагенти (0.2 мкМ стрептавідин-XL665 [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франція] і 1 нМ анти-фосфо-серинове антитіло [Merck Millipore, кат. # 35-002] і 0.4 нМ LANCE EU-W1024 мічене анти-мишаче IgG антитіло [Perkin-Elmer, продукт № AD0077, альтернативно можна використовувати тербій-криптан-мічене анти-мишаче IgG антитіло від Cisbio Bioassays]). Зупинену реакційну суміш додатково інкубували 1 год. при 22 °С для того, щоби дозволити утворення комплексів між пептидами і детектуючими реагентами. Пізніше, кількість продукту оцінювали шляхом вимірювання резонансного перенесення енергії від комплексу Eu-хелат-антитіло, що розпізнає фосфосериновий залишок, до стрептавідину-XL665, приєднаному до біотинового фрагмента пептиду. З цією метою, емісію флуоресценції на 620 нм і 665 нм після збудження на 330-350 нм вимірювали в TR-FRET планшет-ридері, наприклад, Rubystar або Pherastar (обидва від BMG Labtechnologies, Офенбург, Німеччина) або Viewlux (Perkin-Elmer) і відношення емісій (665 нм/622 нм) приймали за індикатор кількості фосфорилуваного субстрату. Дані нормалізували з використанням двох наборів контрольних лунок для високої- (= ферментна реакція без інгібітору = 0 % = мінімальне інгібування) і низької- (= всі компоненти аналізу без ферменту = 100 % = максимальне інгібування) Vub1 активності. IC₅₀ значення розраховували шляхом підгонки нормалізованих даних інгібування до 4-параметричного логістичного рівняння (Minimum, Maximum, IC₅₀, Hill; $Y = \text{Max} + (\text{Min} - \text{Max}) / (1 + (X / \text{IC}_{50})^{\text{Hill}})$).

Приклад №	Vub1 кіназа аналіз середнє IC ₅₀ [моль/л]
1	1.16 E-8
2	7.89 E-9
3	2.44 E-7
4	1.46 E-8
5	3.51 E-8
6	1.09 E-8
7	1.98 E-8
8	1.38 E-7
9	3.54 E-7
10	3.19 E-7
11	6.45 E-8
12	1.54 E-8
13	9.72 E-7
14	1.83 E-8

Приклад №	Bub1 кіназа аналіз середнє IC ₅₀ [моль/л]
15	7.90 E-8
16	1.91 E-8
17	8.70 E-9
18	1.15 E-8
19	1.95 E-8
20	1.34 E-8
21	1.70 E-7
22	2,69 E-8
23	2,32 E-8
24	1,53 E-8
25	1,71 E-8
26	4,76 E-8
27	2,17 E-8
28	5,16 E-8
29	7,08 E-8
30	8,43 E-8
31	9,93 E-9
32	4,16 E-8
33	5,18 E-8
34	2,25 E-8
35	8,59 E-8
36	3,48 E-8
37	5,98 E-8
38	5,61 E-8
39	2,41 E-8
40	2,81 E-8
41	3,68 E-8
42	1,11 E-7
43	1,36 E-7
44	6,99 E-8
45	2,80 E-8
46	3,28 E-8
47	1.94E-8