



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115254** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00

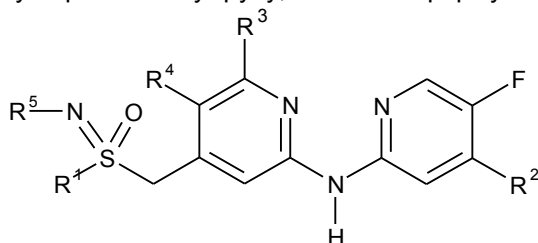
МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

| | |
|--|--|
| (21) Номер заявки: а 2015 05911 | (72) Винахідник(и): Лукінг Ульріх (DE), Бонке Нільс (DE), Шольц Арне (DE), Ліенау Філіп (DE), Сімеїстер Герхард (DE), Бомер Ульф (DE), Коземунд Дірк (DE), Болманн Рольф (DE), Цорн Людвіг (DE) |
| (22) Дата подання заявки: 12.11.2013 | (73) Власник(и): БАСР ФАРМА АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, Müllerstrasse 178, Berlin 13353, Germany (DE) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.10.2017 | (74) Представник: Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12192852.7 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2012117059 A1; 07.09.2012 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 15.11.2012 | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: 25.09.2015, Бюл.№ 18 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2017, Бюл.№ 19 | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2013/073637, 12.11.2013 | |

(54) ПОХІДНІ 5-ФТОР-N-(ПІРИДИН-2-ІЛ)ПІРИДИН-2-АМІНУ, ЩО МІСТЯТЬ СУЛЬФОКСІМІНОВУ ГРУПУ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується похідних 5-фтор-N-(піридин-2-іл)піридин-2-аміну, що містять сульфоксिमінову групу, загальної формули (I)



як описано та визначено в даній заявці, та способів їх одержання, їх застосування для лікування та/або профілактики розладів, зокрема гіперпроліферативних захворювань та/або інфекційних хвороб, викликаних вірусами, та/або серцево-судинних захворювань. Винахід також стосується проміжних сполук, корисних при одержанні зазначених сполук загальної формули (I).

UA 115254 C2

Даний винахід відноситься до похідних 5-фтор-N-(піридин-2-іл)піридин-2-аміну, що містять сульфоксिमінову групу, загальної формули (I), як описано і визначено в даній заявці, та способів їх одержання, їх застосування для лікування та/або профілактики розладів, зокрема гіперпроліферативних захворювань та/або інфекційних хвороб, викликаних вірусами, та/або серцево-судинних захворювань. Винахід також відноситься до проміжних сполук, корисних для одержання зазначених сполук загальної формули (I).

Сімейство білків циклін-залежної кінази (CDK) складається з членів, які є ключовими регуляторами циклу ділення клітин (клітинного циклу CDK), які беруть участь у регуляції транскрипції генів (транскрипційні CDK), і членів з іншими функціями. CDK вимагає для активації асоціацію з регулятивною цикліною субодиницею. Клітинний цикл CDK CDK1/циклін B, CDK2/циклін A, CDK/циклін E, CDK4/циклін D і CDK6/циклін D активуються в послідовному порядку, щоб запустити клітину в і через цикл ділення клітин. Транскрипційні CDK CDK9/циклін T і CDK7/циклін H регулюють активність РНК полімерази II за допомогою фосфорилування карбокси-кінцевого домену (CTD). Позитивний фактор транскрипції b (P-TEFb) є гетеродимером CDK9 і одним з чотирьох партнерів цикліну, цикліну T1, цикліну K, цикліну T2a або T2b.

У той час як CDK9 (NCBI GenBank, ID гена 1025) бере участь виключно у транскрипційній регуляції, CDK7 додатково бере участь у регуляції клітинного циклу, як CDK-активуюча кіназа (CAK).

Транскрипція генів РНК полімеразою II ініціюється шляхом збірки комплексу попереднього ініціювання в промоторній ділянці і фосфорилування Ser 5 і Ser 7 CTD CDK7/цикліном H. Для основної фракції генів РНК-полімераза II зупиняє іРНК транскрипцію після досягання 20-40 нуклеотидів уздовж ДНК-матриці. Ця промотор-проксимальна пауза РНК-полімерази II опосередкована негативними факторами елонгації і визнана як основний контрольний механізм для регулювання експресії швидко індукованих генів у відповідь на безліч стимулів (Cho et al., Cell Cycle 9, 1697, 2010). P-TEFb критично задіяний у подоланні промотор-проксимальної паузи РНК-полімерази II і переходу у продуктивний стан елонгації фосфорилуванням Ser 2 CTD, а також фосфорилуванням і інактивацією негативних факторів елонгації.

Активність самої P-TEFb регулюється декількома механізмами. Близько половини з клітинних P-TEFb існує в неактивному комплексі з 7SK невеликою ядерною РНК (7SK snРНК), La-зв'язаним білком 7 (LARP7/PIP7S) і гексаметилен-біс-ацетамід-індуцібельними білками 1/2 (HEXIM1/2, He et al., Mol Cell 29, 588, 2008). Половина P-TEFb, що залишилася, існує в активному комплексі, що містить бромодомієнний білок Brd4 (Yang et al., Mol Cell 19, 535, 2005). Brd4 відбирає P-TEFb через взаємодію з ацетилованими гістонами в ділянки хроматину, праймовані для генної транскрипції. Шляхом почергової взаємодії з його позитивними і негативними регуляторами, P-TEFb підтримується у функціональній рівновазі: P-TEFb, зв'язаний з комплексом 7SK snРНК являє собою резервуар, з якого активний P-TEFb може бути вивільнений на вимогу клітинної транскрипції і проліферації клітин (Zhou & Yik, Microbiol Mol Biol Rev 70, 646, 2006). Додатково, активність P-TEFb регулюється посттрансляційними модифікаціями, включаючи фосфорилування/дефосфорилування, убіквітинування і ацетилювання (огляд у Cho et al., Cell Cycle 9, 1697, 2010).

Дерегульована активність CDK9 кіназної активності гетеродимера P-TEFb пов'язана з різними патологічними параметрами людини, такими як гіперпроліферативні захворювання (наприклад, рак), інфекційні хвороби, викликані вірусами, або серцево-судинні захворювання:

Рак розглядається як гіперпроліферативне порушення, опосередковане дисбалансом проліферації і загибелі клітин (апоптозу). Високі рівні анти-апоптотичних білків Bcl-2 сімейства можна знайти в різних пухлинах людини і вони відповідають за тривале виживання пухлинних клітин і резистентність до терапії. Інгібування активності кінази P-TEFb, як було показано, зменшує транскрипційну активність РНК-полімерази II, що призводить до зниження короткоживучих анти-апоптотичних білків, особливо Mcl-1 і XIAP, перевстановлення здатності пухлинних клітин до апоптозу. Низка інших білків, пов'язаних з трансформованим фенотипом пухлини (наприклад, Мус, NF-KB генні транскрипти, що реагують, мітотичні кінази) являють собою короткоживучі білки або такі, що кодуються короткоживучими транскриптами, які чутливі до зниження активності РНК-полімерази II, опосередкованої P-TEFb інгубуванням (огляд Wang & Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008).

Багато вірусів залежать від транскрипційного апарату клітини-хазяїна для транскрипції власного геному. У разі ВІЛ-1, РНК-полімераза II задіяна у промоторній ділянці у вірусних LTR. Білок активатора вірусної транскрипції (Tat) зв'язується з вірусними транскриптами, що зароджуються, і долає промотор-проксимальну паузу РНК-полімерази II шляхом залучення P-TEFb, що, в свою чергу, сприяє транскрипційній елонгації. Додатково, білок Tat збільшує частку активного P-TEFb шляхом заміни P-TEFb білків-інгібіторів HEXIM1/2 у комплексі 7SK snРНК.

Останні дані показують, що інгібування кіназної активності P-TEFb є достатнім для блокування ВІЛ-1 реплікації при концентраціях інгібітора кінази, що не мають цитотоксичного впливу на клітини-хазяєва (огляд в Wang & Fischer, Trends Pharmacol Sci 29, 302, 2008). Аналогічно, повідомлялося про залучення P-TEFb вірусними білками для інших вірусів, таких як В-клітинний рак, пов'язаний з вірусом Епштейна-Барр, де ядерний антигенний EBNA2 білок взаємодіє з P-TEFb (Bark-Jones et al., Oncogene, 25, 1775, 2006), і людський Т-лімфотропний вірус типу 1 (HTLV-1), де транскрипційний активатор Tax залучає P-TEFb (Zhou et al., J Virol. 80, 4781, 2006).

Серцева гіпертрофія, серцева адаптивна відповідь на механічне перевантаження і тиск (гемодинамічний стрес, наприклад, гіпертонія, інфаркт міокарда), може призвести, через тривалий термін, до серцевої недостатності та смерті. Серцева гіпертрофія, як було показано, пов'язана з підвищеною транскрипційною активністю та CTD фосфорилуванням РНК-полімерази II в клітинах серцевого м'яза. P-TEFb, як було встановлено, активується в результаті дисоціації з неактивного 7SK snRNP/HEXIM1/2 комплексу. Ці результати показують фармакологічне інгібування кіназної активності P-TEFb як терапевтичний підхід до лікування гіпертрофії серця (огляд у Dey et al., Cell Cycle 6, 1856, 2007).

На закінчення, декілька ліній доказів показують, що селективне інгібування активності кінази CDK9 гетеродимера P-TEFb (= CDK9 і одного з чотирьох партнерів цикліну, цикліну T1, цикліну K, цикліну T2a або T2b) являє собою інноваційний підхід до лікування таких захворювань, як рак, вірусні захворювання та/або захворювання серця. CDK9 належить до сімейства принаймні 13 тісно пов'язаних кіназ, з яких підгрупа CDK клітинного циклу виконує кілька ролей у регуляції клітинної проліферації. Таким чином, спільне інгібування клітинного циклу CDK (наприклад, CDK1/циклін B, CDK2/циклін A, CDK2/циклін E, CDK4/циклін D, CDK6/циклін D) і CDK9, як очікується, впливатимуть на нормальні проліферуючі тканини, такі як слизові оболонки кишечника, лімфатичні і кровотворні органи та репродуктивні органи. Для максимального збільшення терапевтичних меж інгібіторів кінази CDK9 необхідні молекули з високою селективністю по відношенню до CDK9.

Інгібітори CDK в цілому, а також інгібітори CDK9, описані в низці різних публікацій:

WO 2008/129070 і WO 2008/129071 обидві описують 2,4-дизаміщені амінопіримідини як інгібітори CDK в цілому. Також стверджується, що деякі з цих сполук можуть діяти як селективні інгібітори CDK9 (WO 2008/129070) і як інгібітори CDK5 (WO 2008/129071), відповідно, але не представлено жодних конкретних даних CDK9 IC₅₀ (WO 2008/129070) або CDK5 IC₅₀ (WO 2008/129071). Ці сполуки не містять атом фтору в 5-положенні піримідинового ядра.

WO 2008/129080 розкриває 4,6-дизаміщені амінопіримідини і показує, що ці сполуки мають інгібуючий вплив на активність протеїнкінази різних протеїнкіназ, таких як CDK1, CDK2, CDK4, CDK6 CDK5 і CDK9, з перевагою інгібування CDK9 (приклад 80).

WO 2005/026129 розкриває 4,6-дизаміщені амінопіримідини і показує, що ці сполуки мають інгібуючий вплив на активність протеїнкінази різних протеїнкіназ, зокрема CDK2, CDK4 і CDK9.

WO 2011/116951 розкриває заміщені похідні триазину як селективні інгібітори CDK9.

WO 2012/117048 розкриває дизаміщені похідні триазину як селективні інгібітори CDK9.

WO 2012/117059 розкриває дизаміщені похідні піридину як селективні інгібітори CDK9.

WO 2012/143399 розкриває заміщені 4-арил-N-феніл-1,3,5-триазин-2-аміни, як селективні інгібітори CDK9.

EP 1218360 B1, який відповідає US 2004116388A1, US 7074789B2 і WO 2001/025220A1, описує похідні триазину як інгібітори кіназ, але не розкриває сильнодіючі або селективні інгібітори CDK9.

WO 2008/079933 розкриває похідні амінопіридину і амінопіримідину та їх застосування як інгібіторів CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 або CDK9.

WO 2011/012661 розкриває похідні амінопіридину, корисні як інгібітори CDK.

WO 2011/026917 розкриває карбоксаміди, отримані з заміщених 4-фенілпіридин-2-амінів як інгібітори CDK9.

WO 2012/066065 розкриває феніл-гетероариламіни як інгібітори CDK9. Селективність до CDK9 порівняно з іншими CDK ізоформами є переважною, однак розкриття даних CDK-інгібування обмежується CDK9. Не розкриті жодні біциклічні кільцеві системи, приєднані до положення C4 ядра піримідину. У групі, приєднаній до C4 ядра піримідину, алкоксифенілен можна розглядати як охоплений, але немає жодних припущень щодо певної схеми заміщення, що характеризується атомом фтору, приєднаним до C5 піримідинового кільця, і аніліном в C2 піримідину, показуючи заміщену сульфоніл-метиленову групу в мета-положенні. Сполуки, представлені в прикладах, як правило, мають заміщену циклоалکیلну групу як R¹, але не містять фенілу.

WO 2012/066070 розкриває 3-(аміноарил)піридинові сполуки як інгібітори CDK9. Біарильне

ядро обов'язково складається з двох гетероароматичних кілець.

WO 2012/101062 розкриває заміщені бі-гетероарильні сполуки, що мають ядро 2-амінопіридину, як інгібітори CDK9. Біарильне ядро обов'язково складається з двох гетероароматичних кілець.

5 WO 2012/101063 розкриває карбоксаміди, отримані з заміщених 4-(гетероарил)піридин-2-амінів, як інгібітори CDK9.

WO 2012/101064 розкриває N-ацилпіримідинові біарильні сполуки як інгібітори CDK9.

WO 2012/101065 розкриває піримідинові біарильні сполуки як інгібітори CDK9. Біарильне ядро обов'язково складається з двох гетероароматичних кілець.

10 WO 2012/101066 розкриває піримідинові біарильні сполуки як інгібітори CDK9. Заміщення R¹ аміногрупи, приєднаної до гетероароматичного ядра, обмежене неароматичними групами, але не охоплює заміщені феніли. Додатково, біарильне ядро обов'язково складається з двох гетероароматичних кілець.

WO 2013/037896 розкриває дизаміщені 5-фторпіримідини як селективні інгібітори CDK9.

15 WO 2013/037894 розкриває дизаміщені 5-фторпіримідини, які містять сульфоксिमінну групу як селективні інгібітори CDK9.

Wang et al. (Chemistry & Biology 17, 1111-1121, 2010) описують 2-аніліно-4-(тіазол-5-іл)піримідинові транскрипційні інгібітори CDK, які проявляють протипухлинну активність на тваринних моделях.

20 WO 2004/009562 розкриває заміщені триазинові інгібітори кінази. Для вибраних сполук наведені тестові дані CDK1 і CDK4, але не представлені дані CDK9.

WO 2004/072063 описує гетероарил (піримідин, триазин) заміщені піроли як інгібітори протеїнкіназ, таких як ERK2, GSK3, PKA або CDK2.

25 WO 2010/009155 розкриває триазинові і піримідинові похідні як інгібітори гістондеацетилази та/або циклінзалежних кіназ (CDK). Для вибраних сполук описані тестові дані CDK2.

WO 2003/037346 (відповідає US 7618968B2, US 7291616B2, US 2008064700A1, US 2003153570A1) відноситься до арилтриазинових і їх застосування, у тому числі для інгібування активності ацилтрансферази лізофосфатидної кислоти (LPAAT-бета) та/або проліферації клітин, таких як пухлинні клітини.

30 WO 2005/037800 розкриває заміщені сульфоксिमіном анілінопіримідини як інгібітори VEGFR і CDK-кіназ, зокрема, VEGFR2, CDK1 і CDK2, що не містять ароматичне кільце, безпосередньо зв'язане з піримідиновим кільцем і містять сульфоксिमінну групу, безпосередньо приєднану до групи аніліну. Не розкриті жодні дані CDK9.

35 WO 2008/025556 описує карбамоїлсульфоксаміди, що мають піримідинове ядро, які корисні як інгібітори кінази. Не представлені жодні дані CDK9. Не проілюстровані жодні молекули, які мають фторпіримідинове ядро.

WO 2002/066481 описує піримідинові похідні як інгібітори циклінзалежної кінази. CDK9 не згадується і не представлені дані CDK9.

40 WO 2008/109943 стосується феніламінопіри(мі)динових сполук та їх застосування як інгібіторів кіназ, зокрема інгібіторів кіназ JAK2. Конкретні приклади в основному зосереджені на сполуках, що мають піримідинове ядро.

WO 2009/032861 описує заміщені піримідиніламіни як інгібітори кінази JNK. Конкретні приклади в основному зосереджені на сполуках, що мають піримідинове ядро.

45 WO 2011/046970 стосується амінопіримідинових сполук як інгібіторів TBKL та/або IKK епсилон. Конкретні приклади в основному зосереджені на сполуках, що мають піримідинове ядро.

WO 2012/142329 стосується амінопіримідинових сполук як інгібіторів TBKL та/або IKK епсилон.

50 WO 2012/139499 розкриває заміщені сечовиною анілінопіримідини як інгібітори різних протеїнкіназ.

Незважаючи на те, що відомі різні інгібітори CDK, залишається потреба в селективних інгібіторах CDK9 для застосування для лікування захворювань, таких як гіперпроліферативні захворювання, вірусні захворювання та/або захворювання серця, які пропонують одну або більше переваг у порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки, таких як:

55 - покращена активність та/або ефективність
- корисний профіль селективності кінази відповідно до відповідної терапевтичної необхідності

60 - покращений профіль побічного ефекту, такий як менша кількість небажаних побічних ефектів, низька інтенсивність побічних ефектів або зменшена (цито)токсичність, наприклад за допомогою зниження інгібування карбоангідрази

- покращені фізико-хімічні властивості, такі як розчинність в біологічних водних рідинах та водних препаратах, наприклад для внутрішньовенного введення

- покращені фармакокінетичні властивості, що дозволяє, наприклад, зниження дози або більш легку схему дозування

5 - простіше виготовлення лікарської речовини, наприклад більш короткими синтетичними маршрутами або полегшення очищення.

Особливою задачею даного винаходу є забезпечення інгібіторів кінази CDK9, які, у порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки, показують підвищену селективність відносно CDK9/циклін T1 в порівнянні з CDK2/циклін E.

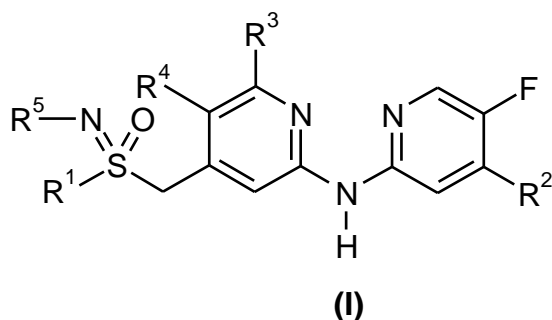
10 Іншою задачею винаходу є забезпечення інгібіторів кінази CDK9, які показують підвищену ефективність інгібування активності CDK9 (продемонстрована зниженим значенням IC₅₀ для CDK9/циклін T1) у порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки.

15 Іншою задачею винаходу є забезпечення інгібіторів кінази CDK9, які показують підвищену ефективність інгібування активності CDK9 при високих концентраціях АТФ у порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки.

Іншою задачею винаходу є забезпечення інгібіторів кінази CDK9, які показують покращену антипроліферативну активність в клітинних пухлинних лініях, таких як HeLa, у порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки.

20 Крім того, також задачею даного винаходу є забезпечення інгібіторів кінази CDK9, які, у порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки, є високо селективними для CDK9/циклін T1, порівняно з CDK2/циклін E, та/або які показують підвищену ефективність інгібування активності CDK9, та/або які показують покращену антипроліферативну активність в клітинних пухлинних лініях, таких як HeLa, та/або які показують підвищену ефективність інгібування активності CDK9 при високих концентраціях АТФ у порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки.

25 Даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I)

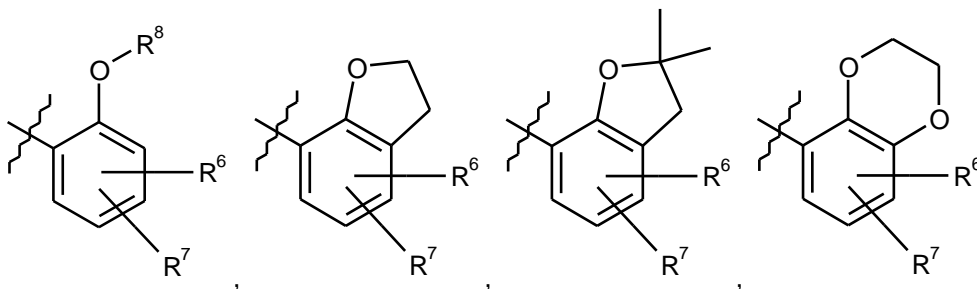


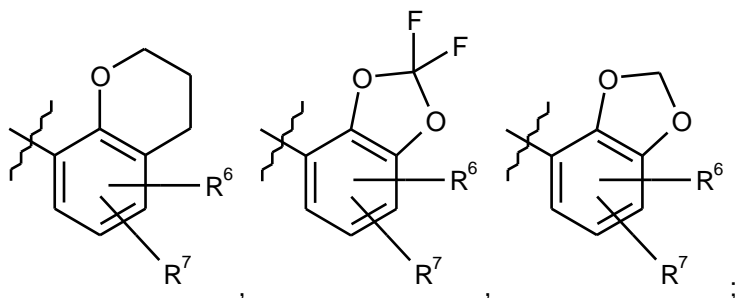
в якій

30 R¹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу, феніл-C₁-C₃-алкіл- або гетероарил-C₁-C₃-алкіл-,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить гідрокси, ціано, галоген, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₃-фторалкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

35 R² являє собою групу, вибрану з





R^3 , R^4 являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атому водню, атому фтору, атому хлору, атому бром, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

5 R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2OP(OR^{12})_2$, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероциклі-, фенілу, гетероарилу,

при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкільна, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероциклі-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^6 , R^7 являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атому водню, атому фтору, атому хлору, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

15 R^8 являє собою групу, вибрану з

а) C_1 - C_6 -алкільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_2 - C_3 -алкеніл-, C_2 - C_3 -алкініл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероциклі-, фенілу, гетероарилу, при цьому зазначені C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероциклі-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

25 б) C_3 - C_7 -циклоалкіл-групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_2 - C_3 -алкеніл-, C_2 - C_3 -алкініл-;

30 в) гетероциклі-групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_2 - C_3 -алкеніл-, C_2 - C_3 -алкініл-;

д) фенільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

35 е) гетероарильної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

40 ф) феніл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

45 г) гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій гетероарильна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

50 х) C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій C_3 - C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з

галогену, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

i) гетероцикліл-C₁-C₃-алкіл-групи, в якій гетероциклільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

5 R⁹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₆-алкіл-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

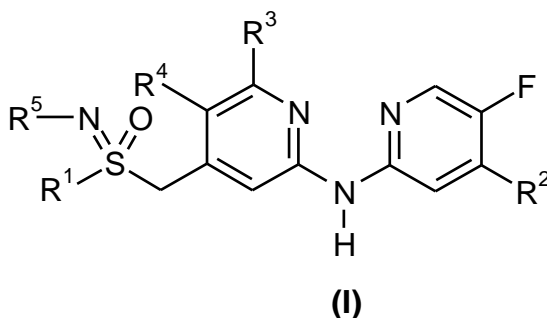
10 R¹⁰, R¹¹ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначені C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна, бензильна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-, або

R¹⁰ та R¹¹, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін;

R¹² являє собою групу, вибрану з водню, C₁-C₄-алкілу або бензилу, та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

Даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I)



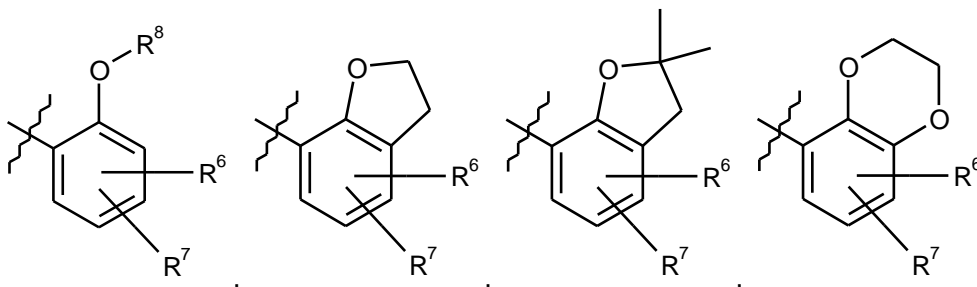
25

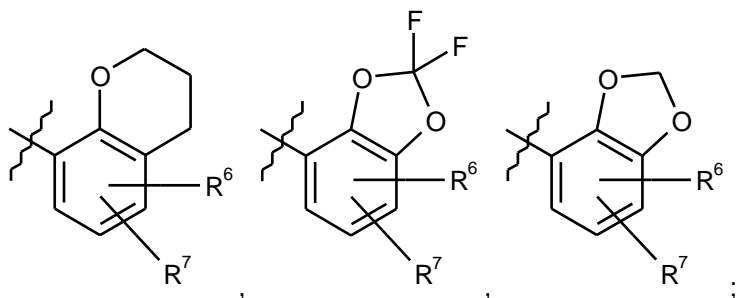
де R¹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу, феніл-C₁-C₃-алкіл- або гетероарил-C₁-C₃-алкіл-,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить гідрокси, ціано, галоген, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₃-фторалкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

30

R² являє собою групу, вибрану з





R^3 , R^4 являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атому водню, атому фтору, атому хлору, атому бром, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

5 R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)_2$, $-CH_2OP(OR)_2$, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу,

при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкільна, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^6 , R^7 являє собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атому водню, атому фтору, атому хлору, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

15 R^8 являє собою групу, вибрану з

а) C_1 - C_6 -алкільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_2 - C_3 -алкеніл-, C_2 - C_3 -алкініл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу, при цьому зазначені C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

25 б) C_3 - C_7 -циклоалкіл-групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_2 - C_3 -алкеніл-, C_2 - C_3 -алкініл-;

30 в) гетероцикліл-групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_2 - C_3 -алкеніл-, C_2 - C_3 -алкініл-;

д) фенільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

35 е) гетероарильної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

40 ф) феніл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

45 г) гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій гетероарильна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

50 х) C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій C_3 - C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з

галогену, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

i) гетероцикліл-C₁-C₃-алкіл-групи, в якій гетероциклільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

5 R⁹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

10 R¹⁰, R¹¹ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначені C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна, бензильна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-, або

R¹⁰ та R¹¹, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін;

та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

20 Сполуки за винаходом являють собою сполуки формули (I) та їх солі, сольвати та сольвати солей, сполуки, приведеної нижче формули, які охоплені формулою (I), та їх солі, сольвати та сольвати солей, та сполуки, які охоплені формулою (I) та які зазначені нижче як приклади здійснення та їх солі, сольвати та сольвати солей, при цьому сполуки, які охоплені формулою (I) та які наведені нижче, не є вже солями, сольватами та сольватами солей.

25 Сполуки за винаходом можуть, залежно від їх структури, існувати в стереоізомерних формах (енантіомери, діастереомери). Тому винахід відноситься до енантіомерів або діастереомерів та їх відповідних сумішей. Стереоізомерно чисті складові можуть бути виділені відомим чином з таких сумішей енантіомерів та/або діастереомерів.

30 Якщо сполуки за винаходом можуть існувати в таутомерних формах, то даний винахід охоплює всі таутомерні форми.

Крім того, сполуки за даним винаходом можуть існувати у вільній формі, наприклад, у формі вільної основи або у формі вільної кислоти, або у формі цвіттер-іона, або можуть існувати у формі солі. Зазначена сіль може бути будь-якою сіллю, або органічною або неорганічною адитивною сіллю, зокрема, будь-якою фізіологічно прийнятною органічною або неорганічною адитивною сіллю, яка зазвичай використовується в фармації.

35 Солі, які є переважними для цілей даного винаходу, є фізіологічно прийнятними солями сполук за даним винаходом. Тим не менш, також включені солі, які є неприйнятними для фармацевтичного застосування самі по собі, але які, наприклад, можуть бути використані для виділення або очищення сполуки за винаходом.

40 Термін "фізіологічно прийнятна сіль" відноситься до відносно нетоксичної, неорганічної або органічної кислотно-адитивної солі сполуки за даним винаходом, наприклад, див. S. M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Фізіологічно прийнятні солі сполук згідно винаходу включають кислотно-адитивні солі мінеральних кислот, карбонових кислот та сульфокислот, наприклад, солі соляної кислоти, бромистоводневої кислоти, йодистоводневої кислоти, сірчаної кислоти, бісірчаної кислоти, фосфорної кислоти, азотної кислоти, або органічної кислоти, такої як мурашина, оцтова, ацетооцтова, піровиноградна, трифтороцтова, пропіонова, масляна, гексанова, гептанова, ундеканова, лауринова, бензойна, саліцилова, 2-(4-гідроксибензоїл)бензойна, камфорна, корична, циклопентанпропіонова, диглюконова, 3-гідрокси-2-нафтойна, нікотинова, памоева, пектинова, надсірчана, 3-фенілпропіонова, пікринова, півалінова, 2-гідроксіетансульфонат, ітаконова, сульфамінова, трифторметансульфонова, додецилсірчана, етансульфонова, бензолсульфонова, пара-толуолсульфонова, метансульфонова, 2-нафталінсульфонова, нафталіндисульфорова, камфорсульфонова кислота, лимонна, винна, стеаринова, молочна, щавлева, малінова, янтарна, яблучна, адипінова, альгінова, малеїнова, фумарова, D-глюконова, мигдалева, аскорбінова, глюкогоптанова, гліцерофосфорна, аспарагінова, сульфосаліцилова, гемісірчана або тіоціанова кислота, наприклад.

Фізіологічно прийнятні солі сполук за винаходом також включають солі звичайних основ, таких як, як приклад та за перевагою, солі лужних металів (наприклад, солі натрію та калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію та магнію) та амонієві солі, отримані з аміаку або органічних амінів з 1-16 атомами вуглецю, таких як, як приклад та за перевагою,

етиламін, діетиламін, триетиламін, етил-діізопропіламін, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, етилендіамін, N-метилпіперидин, N-метилглюкамін, диметилглюкамін, етилглюкамін, 1,6-гексадіамін, глюкозамін, саркозин, серінол, трис(гідроксиметил)амінометан, амінопропандіол, основа Совака та 1-аміно-2,3,4-бутантріол. Крім того, сполуки відповідно до даного винаходу можуть утворювати солі з іоном четвертинного амонію, одержуваного, наприклад, шляхом кватернізації групи, що містить основний азот, агентами, такими як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, -броміди і -йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутил- і діамілсульфати; довголанцюгові галогеніди, такі як децим-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, -броміди і -йодиди, аралкілгалогеніди, такі як бензил- і фенетилброміди і інші. Приклади прийнятних іонів четвертинного амонію включають тетраметиламоній, тетраетиламоній, тетра(н-пропіл)амоній, тетра(н-бутил)амоній або N-бензил-N, N,N-триметиламоній.

Даний винахід включає всі можливі солі сполук за даним винаходом у вигляді окремих солей, або у вигляді суміші зазначених солей, в будь-якому співвідношенні.

Термін "сольвати" використовується для цілей даного винаходу для тих форм сполук за винаходом, які утворюють комплекс з молекулами розчинника шляхом координації в твердому або рідкому стані. Гідрати є особливою формою сольватів, в яких відбувається координація з водою. Гідрати є переважними як сольвати в обсязі даного винаходу.

Винахід також включає всі прийнятні ізотопні варіанти сполуки за даним винаходом. Ізотопний варіант сполуки за винаходом визначений як такий, в якому принаймні один атом замінений на атом, що має той же атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що зазвичай або переважно існує в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуку за винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, броду та йоду, такі як ^2H (дейтерій), ^3H (тритій), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I та ^{131}I , відповідно. Деякі ізотопні варіанти сполуки за винаходом, наприклад, ті, в які включені один або більше радіоактивних ізотопів, таких як ^3H або ^{14}C , є корисними в дослідженнях розподілення препарату та/або субстрату в тканинах. Мічені тритієм та вуглецем-14, тобто ^{14}C , ізотопи є особливо переважними завдяки простоті їх отримання та виявлення. Крім того, заміщення ізотопами, такими як дейтерій, може давати певні терапевтичні переваги в результаті більш високої метаболічної стабільності, наприклад, збільшеного *in vivo* періоду напіврозпаду або потреб зниженого дозування та, отже, може бути переважним в деяких випадках. Ізотопні варіанти сполуки за винаходом, як правило, можуть бути отримані за допомогою звичайних методик, відомих фахівцю в даній галузі техніки, наприклад, за допомогою ілюстративних способів або процедур, описаних в прикладах далі, використовуючи відповідні ізотопні варіанти прийнятних реагентів.

Крім того, даний винахід також охоплює проліки сполук за винаходом. Термін "проліки" включає сполуки, які самі по собі можуть бути біологічно активними або неактивними, але перетворюються (наприклад, при метаболізмі або гідролізі) на сполуки за винаходом під час перебування їх в організмі.

Крім того, даний винахід включає всі можливі кристалічні форми, або поліморфи, сполук за даним винаходом, або у вигляді окремих поліморфів, або у вигляді суміші більш, ніж одного поліморфа, в будь-якому співвідношенні.

Відповідно, даний винахід включає їх всі можливі солі, поліморфи, метаболіти, гідрати, сольвати, проліки (наприклад: складні ефіри) та діастереоізомерні форми сполук за даним винаходом у вигляді їх окремої солі, поліморфа, метаболіта, гідрата, сольвата, проліків (наприклад: складних ефірів) або діастереоізомерної форми, або у вигляді суміші більш, ніж їх однієї солі, поліморфа, метаболіта, гідрата, сольвата, їх проліків (наприклад, складних ефірів) або діастереоізомерної форми в будь-якому співвідношенні.

Для цілей даного винаходу, замісники мають наступне значення, якщо не вказано інше:

Термін "галоген", "атом галогену" або "гало" означає фтор, хлор, бром та йод, особливо хлор або фтор, переважно фтор.

Термін "алкіл" означає лінійний або розгалужений алкільний радикал, який має конкретно вказану кількість атомів вуглецю, наприклад, C_1 - C_{10} один, два, три, чотири, п'ять, шість, сім, вісім, дев'ять або десять атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, гексил, гептил, октил, ноніл, децил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-етилпропіл, 1,2-диметилпропіл, нео-пентил, 1,1-диметилпропіл, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-етилбутил, 1-етилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил або

1,2-диметилбутил. Якщо кількість атомів вуглецю конкретно не вказана, то термін "алкіл" означає лінійний або розгалужений алкільний радикал, який має, як правило, від 1 до 9, особливо від 1 до 6, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю. Особливо, алкільна група містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю ("C₁-C₆-алкіл"), наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, гексил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-етилпропіл, 1,2-диметилпропіл, нео-пентил, 1,1-диметилпропіл, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-етилбутил, 1-етилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил або 1,2-диметилбутил. Переважно, алкільна група містить 1, 2 або 3 атоми вуглецю ("C₁-C₃-алкіл"), метил, етил, н-пропіл або ізопропіл.

Слід розуміти, що термін "C₂-C₃-алкеніл" переважно означає лінійну або розгалужену, моновалентну вуглеводневу групу, яка містить один подвійний зв'язок, та яка містить 2 або 3 атоми вуглецю ("C₂-C₃-алкеніл"). Зазначеною алкенільною групою є, наприклад, вінільна, алільна, (E)-2-метилвінільна, (Z)-2-метилвінільна або ізопропенільна група.

Слід розуміти, що термін "C₂-C₃-алкініл" переважно означає лінійну, моновалентну вуглеводневу групу, яка містить один потрійний зв'язок, та яка містить 2 або 3 атоми вуглецю. Зазначеною C₂-C₃-алкінільною групою є, наприклад, етинільна, проп-1-інільна або проп-2-інільна група.

Слід розуміти, що термін "C₃-C₇-циклоалкіл" переважно означає насичене, моновалентне, моноциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5, 6 або 7 атомів вуглецю. Зазначеною C₃-C₇-циклоалкільною групою є, наприклад, моноциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, циклопропільна, циклобутильна, циклопентильна, циклогексильна або циклогептильна група. Зазначене циклоалкільне кільце є неароматичним, але може необов'язково містити один або більше подвійних зв'язків, наприклад, циклоалкеніл, такий як циклопропенільна, циклобутенільна, циклопентенільна, циклогексенільна або циклогептинільна група, де зазначене кільце може бути зв'язане із залишком молекули через будь-який атом вуглецю зазначеного кільця, який є насиченим або ненасиченим. Особливо, зазначеною циклоалкільною групою є C₄-C₆-циклоалкільна, C₅-C₆-циклоалкільна або циклогексильна група.

Слід розуміти, що термін "C₃-C₅-циклоалкіл" переважно означає насичене, моновалентне, моноциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4 або 5 атомів вуглецю. Зокрема, зазначеною C₃-C₅-циклоалкільною групою є моноциклічне вуглеводневе кільце, таке як циклопропільна, циклобутильна або циклопентильна група. Переважно зазначеною "C₃-C₅-циклоалкільною" групою є циклопропільна група.

Слід розуміти, що термін "C₃-C₆-циклоалкіл" переважно означає насичене, моновалентне, моноциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Зокрема, зазначеною C₃-C₆-циклоалкільною групою є моноциклічне вуглеводневе кільце, таке як циклопропільна, циклобутильна, циклопентильна або циклогексильна група.

Слід розуміти, що термін "C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-" група переважно означає C₃-C₆-циклоалкільну групу, як визначено вище, в якій один з атомів водню замінений на C₁-C₃-алкільну групу, як визначено вище, яка зв'язує C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-групу з молекулою. Особливо, "C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-" являє собою "C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₂-алкіл-", переважно він являє собою "C₃-C₆-циклоалкіл-метил-" групу.

Слід розуміти, що термін "гетероциклі" переважно означає насичене або частково ненасичене, моновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю та додатково містить 1, 2 або 3 гетероатом-вмісні групи, вибрані з кисню, сірки, азоту. Особливо, слід розуміти, що термін "гетероциклі" означає "4-10-членне гетероциклічне кільце".

Слід розуміти, що термін "4-10-членне гетероциклічне кільце" означає насичене або частково ненасичене, моновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю, та додатково містить 1, 2 або 3 гетероатом-вмісні групи, вибрані з кисню, сірки, азоту. Слід розуміти, що C₃-C₉-гетероциклі означає гетероциклі, який містить принаймні 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 атомів вуглецю та додатково принаймні один гетероатом як кільцевий атом. Відповідно, у випадку, одного гетероатому кільце є 4-10-членним, у випадку двох гетероатомів кільце є 5-11-членним та у випадку трьох гетероатомів кільце є 6-12-членним.

Зазначеним гетероциклічним кільцем є, наприклад, моноциклічне гетероциклічне кільце, таке як оксетанільна, азетидинільна, тетрагідрофуранільна, піролідинільна, 1,3-діоксоланільна, імідазолідинільна, піразолідинільна, оксазолідинільна, ізоксазолідинільна, 1,4-діоксанільна, піролінільна, тетрагідропіранільна, піперидинільна, морфолінільна, 1,3-дитіанільна, тіоморфолінільна, піперазинільна або хінуклідинільна група. Необов'язково, зазначене гетероциклічне кільце може містити один або більше подвійних зв'язків, наприклад, 4Н-

піранільна, 2Н-піранільна, 2,5-дигідро-1Н-піролільна, 1,3-діоксолільна, 4Н-1,3,4-тіадіазинільна, 2,5-дигідрофуранільна, 2,3-дигідрофуранільна, 2,5-дигідротієнільна, 2,3-дигідротієнільна, 4,5-дигідрооксазолільна, 4,5-дигідроізоксазолільна або 4Н-1,4-тіазинільна група, або воно може бути бензоконденсованим.

5 Особливо, слід розуміти, що C_3 - C_7 -гетероцикліл означає гетероцикліл, який містить принаймні 3, 4, 5, 6, або 7 атомів вуглецю та додатково принаймні один гетероатом як кільцевий атом. Відповідно, у випадку одного гетероатому кільце є 4-8-членним, у випадку двох гетероатомів кільце є 5-9-членним та у випадку трьох гетероатомів кільце є 6-10-членним.

10 Особливо, слід розуміти, що C_3 - C_6 -гетероцикліл означає гетероцикліл, який містить принаймні 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю та додатково принаймні один гетероатом як кільцевий атом. Відповідно, у випадку, одного гетероатому кільце є 4-7-членним, у випадку двох гетероатомів кільце є 5-8-членним та у випадку трьох гетероатомів кільце є 6-9-членним.

15 Особливо, слід розуміти, що "гетероцикліл" є гетероциклічним кільцем, яке містить 3, 4 або 5 атомів вуглецю, та 1, 2 або 3 вищевказаних гетероатом-вмісних груп ("4-8-членне гетероциклічне кільце"), більш особливо зазначене кільце може містити 4 або 5 атомів вуглецю, та 1, 2 або 3 вищевказаних гетероатом-вмісних груп ("5-8-членне гетероциклічне кільце"), більш особливо зазначене кільце є "6-членним гетероциклічним кільцем", яке, як мається на увазі, містить 4 атоми вуглецю та 2 з вищевказаних гетероатом-вмісних груп або 5 атомів вуглецю та одну з вищевказаних гетероатом-вмісних груп, переважно 4 атоми вуглецю та 2 з вищевказаних гетероатом-вмісних груп.

20 Слід розуміти, що "гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкіл-"група переважно означає гетероцикліл, переважно 4-7-членне гетероциклічне кільце, більш особливо 5-7-членне гетероциклічне кільце, кожне є таким, як визначено вище, в якому один з атомів водню замінений на C_1 - C_3 -алкільну групу, як визначено вище, яка зв'язує гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкіл-групу з молекулою. Особливо, 25 "гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкіл-" являє собою "гетероцикліл- C_1 - C_2 -алкіл-", переважно він являє собою гетероцикліл-метил-групу.

Слід розуміти, що термін " C_1 - C_6 -алкокси-" переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну, вуглеводневу групу формули -О-алкіл, в якій термін "алкіл" визначений вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, ізо-бутокси, 30 трет-бутокси, втор-бутокси, пентилокси, ізо-пентилокси, н-гексиокси групу, або її ізомер. Особливо, " C_1 - C_6 -алкокси-" група являє собою " C_1 - C_4 -алкокси-", " C_1 - C_3 -алкокси-", метокси, етокси або пропоксигрупу, переважно метокси, етокси або пропоксигрупу. Додатково переважною є " C_1 - C_2 -алкокси-" група, особливо метокси або етоксигрупа.

35 Слід розуміти, що термін " C_1 - C_3 -фторалкокси-" переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну C_1 - C_3 -алкокси-групу, як визначено вище, в якій один або більше атомів водню замінені, однакові або різні, на один або більше атомів фтору. Зазначеною C_1 - C_3 -фторалкокси-групою є, наприклад, 1,1-дифторкси-, 1,1,1-трифторметокси-, 2-фторетокси-, 3-фторпропокси-, 2,2,2-трифторетокси-, 3,3,3-трифторпропокси-, особливо " C_1 - C_2 -фторалкокси-" група.

40 Слід розуміти, що термін "алкіламіно-" переважно означає алкіламіногрупу з однією лінійною або розгалуженою алкільною групою, як визначено вище. (C_1 - C_3)-алкіламіно-, наприклад, означає моноалкіламіногрупу з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, (C_1 - C_6)-алкіламіно- з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю. Термін "алкіламіно-" включає, наприклад, метиламіно-, етиламіно-, н-пропіламіно-, ізопропіламіно-, трет-бутиламіно-, н-пентиламіно- або н-гексиламіно-.

45 Слід розуміти, що термін "діалкіламіно-" переважно означає алкіламіногрупу, що має дві лінійні або розгалужені алкільні групи, як визначено вище, які є незалежними одна від одної. (C_1 - C_3)-діалкіламіно-, наприклад, представляє діалкіламіногрупу з двома алкільними групами, кожна з яких містить 1-3 атоми вуглецю в алкільній групі. Термін "діалкіламіно-" включає, наприклад: N, N-диметиламіно-, N, N-діетиламіно-, N-етил-N-метиламіно-, N-метил-N-н-пропіламіно-, N-ізопропіл-N-н-пропіламіно-, N-трет-бутил-N-метиламіно-, N-етил-N-н-пентиламіно- та N-н-гексил-N-метиламіно-.

50 Слід розуміти, що термін "циклічний амін" переважно означає циклічну амінну групу. Переважно, циклічний амін означає насичену, моноциклічну групу з 4-10, переважно 4-7 кільцевими атомами, з яких принаймні один кільцевий атом є атомом азоту. Прийнятні циклічні аміни являють собою, головним чином, азетидин, піролідин, піперидин, піперазин, 1-метилпіперазин, морфолін, тіоморфолін, які можуть бути необов'язково заміщені однією або двома металічними групами.

60 Слід розуміти, що термін "гало- C_1 - C_3 -алкіл-", або, використаний синонімічно, " C_1 - C_3 -галоалкіл-", переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну вуглеводневу групу, в якій термін " C_1 - C_3 -алкіл" визначений вище, та в якій один або більше атомів водню

замінені на атом галогену, однакові або різні, тобто кожний атом галогену є незалежним від іншого. Особливо, зазначеним атомом галогену є фтор. Переважною гало- C_1 - C_3 -алкіл-групою є фтор- C_1 - C_3 -алкіл-група, така як, наприклад, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$ або $-CH_2CF_3$, переважно вона являє собою $-CF_3$.

5 Слід розуміти, що термін "феніл- C_1 - C_3 -алкіл-" переважно означає фенільну групу, в якій один з атомів водню замінений на C_1 - C_3 -алкільну групу, як визначено вище, яка зв'язує феніл- C_1 - C_3 -алкіл-групу з молекулою. Особливо, "феніл- C_1 - C_3 -алкіл-" являє собою феніл- C_1 - C_2 -алкіл-, переважно являє собою бензил-групу.

10 Слід розуміти, що термін "гетероарил" переважно означає моновалентну, ароматичну кільцеву систему, що має 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 кільцевих атомів ("5-14-членна гетероарильна" група), особливо 5 ("5-членний гетероарил") або 6 ("6-членний гетероарил") або 9 ("9-членний гетероарил") або 10 кільцевих атомів ("10-членний гетероарил"), та яка містить принаймні один гетероатом, які можуть бути однаковими або різними, зазначений гетероатом є, наприклад, киснем, азотом або сіркою, та може бути моноциклічною, біциклічною або
15 трициклічною, та додатково в кожному випадку може бути бензо-конденсованою. Особливо, гетероарил вибраний з тієнілу, фуранілу, піролілу, оксазолілу, тіазолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, тіадіазолілу, тетразолілу, тощо, та їх бензопохідних, таких як, наприклад, бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензизоксазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, індазоліл, індоліл, ізоіндоліл, тощо; або піридилу, піридазинілу,
20 піримідинілу, піразинілу, триазинілу, тощо, та їх бензопохідних, таких як, наприклад, хінолініл, хіназолініл, ізохінолініл, тощо; або азоцинілу, індолізинілу, пуринілу, тощо, та їх бензопохідних; або цинолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, нафтиридинілу, птеридинілу, карбазолілу, акридинілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксазинілу, ксантенілу або оксепінілу, тощо. Переважно, гетероарил вибраний з моноциклічного гетероарилу, 5-членного гетероарилу
25 або 6-членного гетероарилу.

Слід розуміти, що термін "5-членний гетероарил" переважно означає моновалентну ароматичну кільцеву систему, яка містить 5 кільцевих атомів та яка містить принаймні один гетероатом, які можуть бути однаковими або різними, зазначений гетероатом являє собою, наприклад, кисень, азот або сірку. Особливо, "5-членний гетероарил" вибраний з тієнілу,
30 фуранілу, піролілу, оксазолілу, тіазолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, тіадіазолілу, тетразолілу.

Слід розуміти, що термін "6-членний гетероарил" переважно означає моновалентну ароматичну кільцеву систему, яка містить 6 кільцевих атомів та яка містить принаймні один гетероатом, які можуть бути однаковими або різними, зазначений гетероатом являє собою, наприклад, кисень, азот або сірку. Особливо, "6-членний гетероарил" вибраний з піридилу,
35 піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу.

Слід розуміти, що термін "гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-" переважно означає гетероарильну, 5-членну гетероарильну або 6-членну гетероарильну групу, кожна є такою, як визначено вище, в якій один з атомів водню замінений на C_1 - C_3 -алкільну групу, як визначено вище, яка зв'язує
40 гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-групу з молекулою. Особливо, "гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-" являє собою гетероарил- C_1 - C_2 -алкіл-, піридиніл- C_1 - C_3 -алкіл-, піридинілметил-, піридинілетил-, піридинілпропіл-, піримідиніл- C_1 - C_3 -алкіл-, піримідинілметил-, піримідинілетил-, піримідинілпропіл-, переважно піридинілметил- або піридинілетил-, або піримідинілетил-, або піримідинілпропіл-групу.

45 Як використовується в даній заявці, термін "група, що відходить" відноситься до атому або групи атомів, які витісняються в результаті хімічної реакції як стабільні види, забираючи зв'язуючі електрони. Переважно, група, що відходить, вибрана з групи, що включає: галоген, зокрема хлор, бром або йод, метансульфонілокси, п-толуолсульфонілокси, трифторметансульфонілокси, нонафторбутансульфонілокси, (4-бром-бензол)сульфонілокси, (4-
50 нітро-бензол)сульфонілокси, (2-нітро-бензол)-сульфонілокси, (4-ізопропіл-бензол)сульфонілокси, (2,4,6-три-ізопропіл-бензол)-сульфонілокси, (2,4,6-триметил-бензол)сульфонілокси, (4-трет-бутил-бензол)сульфонілокси, бензолсульфонілокси та (4-метокси-бензол)сульфонілокси.

Слід розуміти, що термін " C_1 - C_{10} ", як використовується в даній заявці, наприклад, в контексті визначення " C_1 - C_{10} -алкіл" означає алкільну групу, що містить обмежену кількість атомів вуглецю 1-10, тобто 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю. Слід також розуміти, що зазначений термін " C_1 - C_{10} " слід тлумачити як такий, що включає будь-який піддіапазон, тобто C_1 - C_{10} , C_1 - C_9 , C_1 - C_8 , C_1 - C_7 , C_1 - C_6 , C_1 - C_5 , C_1 - C_4 , C_1 - C_3 , C_1 - C_2 , C_2 - C_{10} , C_2 - C_9 , C_2 - C_8 , C_2 - C_7 , C_2 - C_6 , C_2 - C_5 , C_2 - C_4 , C_2 - C_3 , C_3 - C_{10} , C_3 - C_9 , C_3 - C_8 , C_3 - C_7 , C_3 - C_6 , C_3 - C_5 , C_3 - C_4 , C_4 - C_{10} , C_4 - C_9 , C_4 - C_8 , C_4 - C_7 , C_4 - C_6 , C_4 - C_5 , C_5 - C_{10} , C_5 - C_9 ,
60 C_5 - C_8 , C_5 - C_7 , C_5 - C_6 , C_6 - C_{10} , C_6 - C_9 , C_6 - C_8 , C_6 - C_7 , C_7 - C_{10} , C_7 - C_9 , C_7 - C_8 , C_8 - C_{10} , C_8 - C_9 , C_9 - C_{10} .

Подібно, як використовується в даній заявці, слід розуміти, що термін "C₁-C₆", як використовується в даному тексті, наприклад, в контексті визначення "C₁-C₆-алкіл", "C₁-C₆-алкокси" означає алкілну групу, що містить обмежену кількість атомів вуглецю 1-6, тобто 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Слід також розуміти, що зазначений термін "C₁-C₆" слід тлумачити як такий, що включає будь-який піддіапазон, тобто C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.

Подібно, як використовується в даній заявці, слід розуміти, що термін "C₁-C₃", як використовується в даному тексті, наприклад, в контексті визначення "C₁-C₃-алкіл", "C₁-C₃-алкокси" або "C₁-C₃-фторалкокси" означає алкілну групу, що містить обмежену кількість атомів вуглецю 1-3, тобто 1, 2 або 3 атоми вуглецю. Слід також розуміти, що зазначений термін "C₁-C₃" слід тлумачити як такий, що включає будь-який піддіапазон, тобто C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₃.

Крім того, як використовується в даній заявці, слід розуміти, що термін "C₃-C₆", як використовується в даному тексті, наприклад, в контексті визначення "C₃-C₆-циклоалкіл", означає циклоалкілну групу, що містить обмежену кількість атомів вуглецю 3-6, тобто 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Слід також розуміти, що зазначений термін "C₃-C₆" слід тлумачити як такий, що включає будь-який піддіапазон, тобто C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₆.

Крім того, як використовується в даній заявці, слід розуміти, що термін "C₃-C₇", як використовується в даному тексті, наприклад, в контексті визначення "C₃-C₇-циклоалкіл", означає циклоалкілну групу, що містить обмежену кількість атомів вуглецю 3-7, тобто 3, 4, 5, 6 або 7 атомів вуглецю, особливо 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Слід також розуміти, що зазначений термін "C₃-C₇" слід тлумачити як такий, що включає будь-який піддіапазон, тобто C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₇.

Символ  біля зв'язку означає місце приєднання в молекулі.

Як використовується в даній заявці, слід розуміти, що термін "один або більше разів", наприклад, у визначенні замісників сполук загальної формули за даним винаходом, означає один, два, три, чотири або п'ять разів, особливо один, два, три або чотири рази, більш особливо один, два або три рази, навіть більш особливо один або два рази.

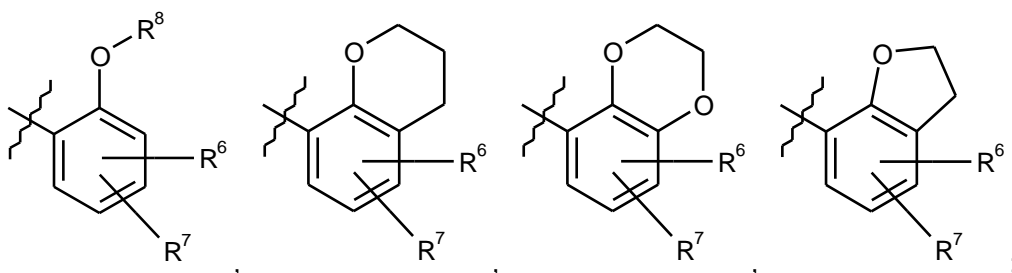
При використанні множини слів сполуки, солі, гідрати, сольвати та подібні, слід розуміти, що вони також означають однину сполуки, солі, ізомеру, гідрату, сольвату або подібні.

В іншому втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій

R¹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₅-циклоалкіл-,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси-, C₁-C₃-алкокси-, гало-C₁-C₂-алкіл-, C₁-C₂-фторалкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклічні аміни, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

R² являє собою групу, вибрану з



R³ являє собою атом водню, атом фтору, атом хлору, атом бромю або C₁-C₃-алкілну, C₁-C₃-алкокси або гало-C₁-C₃-алкілну групу;

R⁴ являє собою атом водню, атом фтору, атом хлору або атом бромю;

R⁵ являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -S(O)₂R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(OR¹²)₂, C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероциклі-, фенілу, гетероарилу,

при цьому зазначені C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероциклі-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, ціано, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

R⁶, R⁷ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атому водню, атому фтору, атому хлору, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

R^8 являє собою групу, вибрану з

а) C_1 - C_6 -алкільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу, при цьому зазначені C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

б) феніл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

с) гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій гетероарильна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

д) C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій C_3 - C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

е) гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій гетероциклільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^9 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^{10} , R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, бензилу, фенілу або гетероарилу,

при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкільна, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, бензильна, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, або

R^{10} та R^{11} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін;

R^{12} являє собою групу, вибрану з водню або C_1 - C_4 -алкілу,

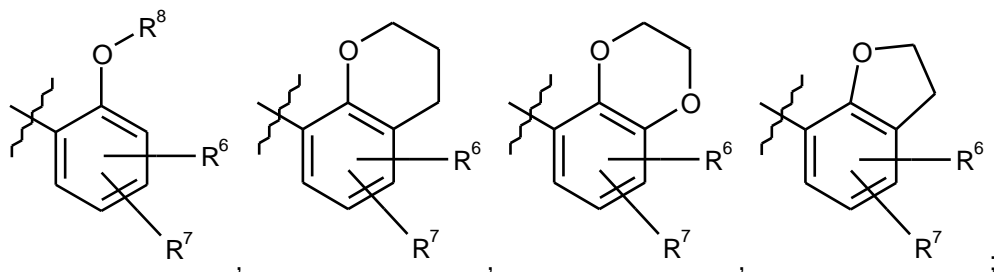
та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

В іншому втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій

R^1 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_5 -циклоалкіл-,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_2 -алкокси-, гало- C_1 - C_2 -алкіл-, C_1 - C_2 -фторалкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклічні аміни, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$;

R^2 являє собою групу, вибрану з



R^3 являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору або C_1 - C_3 -алкільну групу;

R^4 являє собою атом водню або атом фтору;

R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)_2$, $-CH_2OP(OR)_2$, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу,

гетероарилу,

при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-

R^6 , R^7 являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атому водню, атому фтору, атому хлору, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^8 являє собою групу, вибрану з

a) C_1 - C_6 -алкільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу, при цьому зазначені C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

b) феніл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

c) гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій гетероарильна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

d) C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій C_3 - C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

e) гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій гетероциклільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^9 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^{10} , R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, бензилу, фенілу або гетероарилу,

при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкільна, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, бензильна, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, або

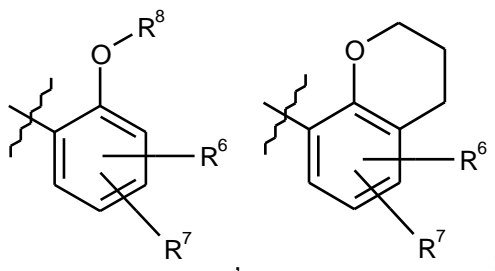
R^{10} та R^{11} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін; та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

В переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій

R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл- або C_3 - C_5 -циклоалкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклічні аміни, $-OP(O)(OH)_2$;

R^2 являє собою групу, вибрану з



R^3 являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору, або C_1 - C_3 -алкільну, C_1 - C_3 -алкокси або фтор- C_1 - C_3 -алкільну групу;

R^4 являє собою атом водню, атом фтору або атом бром;

5 R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2OP(OR^{12})_2$ або C_1 - C_3 -алкіл-,

при цьому зазначена C_1 - C_3 -алкільна група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічних амінів;

10 R^6 , R^7 являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атому водню, атому фтору або атому хлору;

R^8 являє собою групу, вибрану з

а) C_1 - C_3 -алкільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гало- C_1 - C_3 -алкіл-;

15 б) феніл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

с) гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій гетероарильна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

20 R^9 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл- або бензольної групи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-;

25 R^{10} , R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C_1 - C_3 -алкіл-, бензилу, або

R^{10} та R^{11} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін;

R^{12} являє собою групу, вибрану з водню або C_1 - C_2 -алкілу,

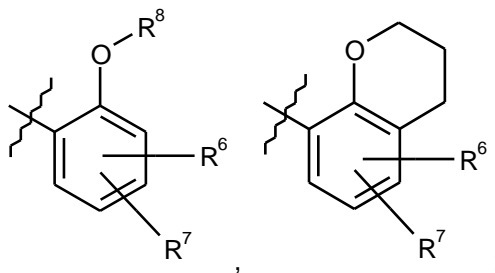
та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

В переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій

30 R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл- або C_3 - C_5 -циклоалкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_6 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклічні аміни, $-OP(O)(OH)_2$;

R^2 являє собою групу, вибрану з



35

R^3 являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору, або C_1 - C_3 -алкільну групу;

R^4 являє собою атом водню або атом фтору;

40 R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)_2$, $-CH_2OP(OR)_2$ або C_1 - C_3 -алкіл-,

при цьому зазначена C_1 - C_3 -алкільна група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічних амінів;

45 R^6 , R^7 являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атому водню, атому фтору або атому хлору;

R^8 являє собою групу, вибрану з

а) C_1 - C_3 -алкільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гало- C_1 - C_3 -алкіл-;

50 б) феніл- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

с) гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-групи, в якій гетероарильна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, ціано,

C₁-C₃-алкіл-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-, C₁-C₃-алкокси-;

R⁹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-галоалкіл- або бензольної групи, в якій фенольна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-;

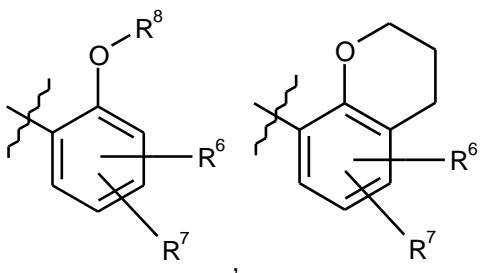
R¹⁰, R¹¹ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C₁-C₃-алкіл-, бензили, або

R¹⁰ та R¹¹, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін; та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

В іншому переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій

R¹ являє собою C₁-C₆-алкільну групу, при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C₁-C₃-алкокси, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічні аміни;

R² являє собою групу, вибрану з



R³ являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору, або метил, метокси, дифторметильну або трифторметильну групу;

R⁴ являє собою атом водню або атом бромі;

R⁵ являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R⁶, R⁷ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атому водню, атому фтору або атому хлору;

R⁸ являє собою C₁-C₃-алкільну групу;

R⁹ являє собою C₁-C₃-алкільну групу, бензильну групу або трифторметил;

R¹⁰, R¹¹ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C₁-C₂-алкіл-;

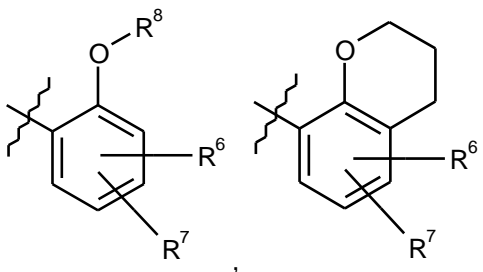
та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

В іншому переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій

R¹ являє собою C₁-C₆-алкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить C₁-C₃-алкокси, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічні аміни;

R² являє собою групу, вибрану з



R³ являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору;

R⁴ являє собою атом водню або атом фтору;

R⁵ являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹;

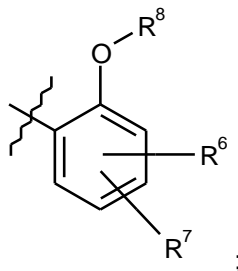
R⁶, R⁷ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атому водню, атому фтору або атому хлору;

R⁸ являє собою C₁-C₃-алкільну групу;

R^9 являє собою C_1 - C_3 -алкільну групу, бензильну групу або трифторметил;
 R^{10} , R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C_1 - C_2 -алкіл-;
та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

В особливо переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули

(I), в якій
 R^1 являє собою C_1 - C_3 -алкільну групу,
при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що
містить гідрокси, $-NH_2$;
 R^2 являє собою групу



R^3 являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору, або метильну, метокси,
дифторметильну або трифторметильну групу;

R^4 являє собою атом водню або атом броду;

R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$;

R^6 являє собою атом фтору;

R^7 являє собою водень;

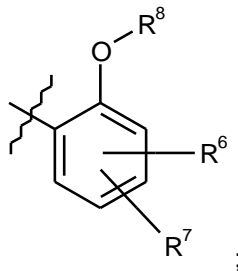
R^8 являє собою метильну або етильну групу;

R^9 являє собою метильну, етильну або трифторметильну групу;

R^{10} , R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C_1 - C_2 -алкіл-;
та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

В особливо переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули

(I), в якій
 R^1 являє собою C_1 - C_3 -алкільну групу;
 R^2 являє собою групу



R^3 являє собою атом водню або атом хлору;

R^4 являє собою атом водню;

R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, $-C(O)R^9$;

R^6 являє собою водень, пара-фтор або пара-хлор, де пара відноситься до точки приєднання
 R^2 до залишку молекули;

R^7 являє собою водень;

R^8 являє собою метильну групу;

R^9 являє собою трифторметильну групу;

та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

В іншому особливо переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної
формули (I), в якій

R^1 являє собою метильну, етильну, 2-гідроксietильну або 2-аміноетильну групу;

R^2 являє собою 4-фтор-2-метоксифенільну або 4-фтор-2-етоксифенільну групу;

R^3 являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору, або метильну, метокси,
дифторметильну або трифторметильну групу;

R^4 являє собою атом водню або атом броду;

R^5 являє собою атом водню або групу, вибрану з ціано, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)N(H)C_2H_5$;

та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

В іншому особливо переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій

R^1 являє собою метильну групу;

R^2 являє собою 4-фтор-2-метоксифенільну групу;

R^3 являє собою атом водню або атом хлору;

R^4 являє собою атом водню;

10 R^5 являє собою атом водню;

та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу, феніл- C_1 - C_3 -алкіл- або гетероарил- C_1 - C_3 -алкіл-,

15 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить гідрокси, ціано, галоген, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_6 -алкокси-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_5 -циклоалкіл-, 4-7-членне гетероциклічне кільце, феніл, гетероарил, феніл- C_1 - C_2 -алкіл- або гетероарил- C_1 - C_2 -алкіл-групу,

20 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить гідрокси, ціано, галоген, гало- C_1 - C_2 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_1 - C_2 -фторалкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_5 -циклоалкіл-,

30 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_2 -алкокси-, гало- C_1 - C_2 -алкіл-, C_1 - C_2 -фторалкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклічні аміни, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_5 -циклоалкіл-,

35 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_2 -алкіл-, C_1 - C_2 -фторалкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклічні аміни, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою фенільну або гетероарильну групу,

40 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить гідрокси, ціано, галоген, гало- C_1 - C_2 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_1 - C_2 -фторалкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни.

В іншому втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій R^1 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_5 -циклоалкіл-,

45 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_2 -алкокси-, гало- C_1 - C_2 -алкіл-, C_1 - C_2 -фторалкокси-, $-NH_2$, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою групу, вибрану з метилу, етилу, пропан-2-ілу, трет-бутилу, циклопропілу, циклогексилу або фенілу,

50 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси або метокси.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл- або феніл- C_1 - C_3 -алкіл-,

55 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить гідрокси або C_1 - C_6 -алкокси.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_4 -алкіл-, C_3 - C_6 -циклоалкіл- або феніл- C_1 - C_2 -алкіл-,

60 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить гідрокси або C_1 - C_3 -алкокси.

В переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл- або C_3 - C_5 -циклоалкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_6 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклічні аміни, $-OP(O)(OH)_2$.

В переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл- або C_3 - C_5 -циклоалкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклічні аміни, $-OP(O)(OH)_2$.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_6 -алкокси-, $-NH_2$, $-OP(O)(OH)_2$.

В іншому переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить C_1 - C_3 -алкокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічні аміни.

В іншому переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_3 -алкокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічні аміни.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою групу, вибрану з метилу, етилу, пропан-2-ілу, циклопропілу, трет-бутилу, цикlopенти́лу, циклогекси́лу або фенілу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить C_1 - C_3 -алкокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічні аміни.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^1 являє собою групу, вибрану з метилу, етилу, пропан-2-ілу, циклопропілу або трет-бутилу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить C_1 - C_3 -алкокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічні аміни.

В переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси або $-OP(O)(OH)_2$.

В особливо переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій R^1 являє собою C_1 - C_3 -алкільну групу.

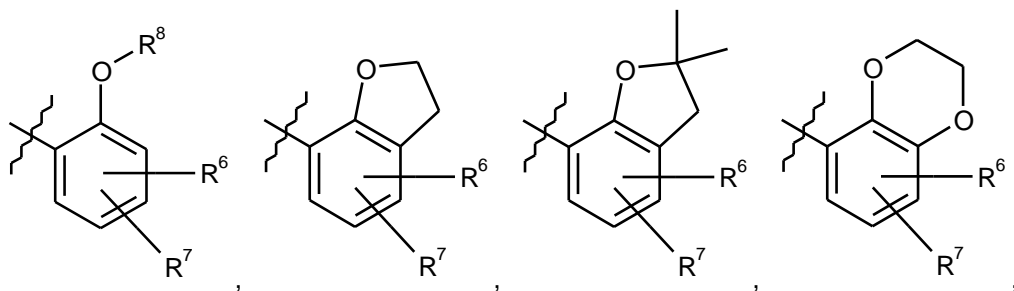
В особливо переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій R^1 являє собою C_1 - C_3 -алкільну групу,

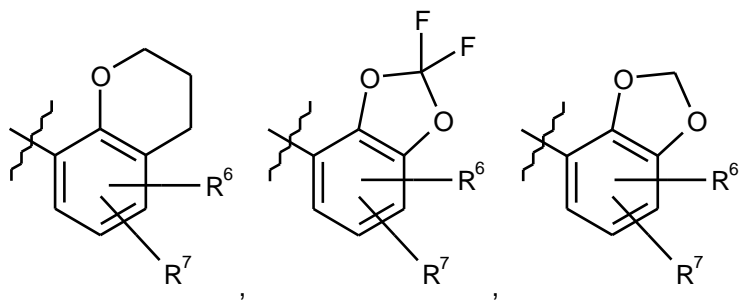
при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, $-NH_2$.

В особливо переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій R^1 являє собою метил, етил, 2-гідроксіетил або 2-аміноетильну групу.

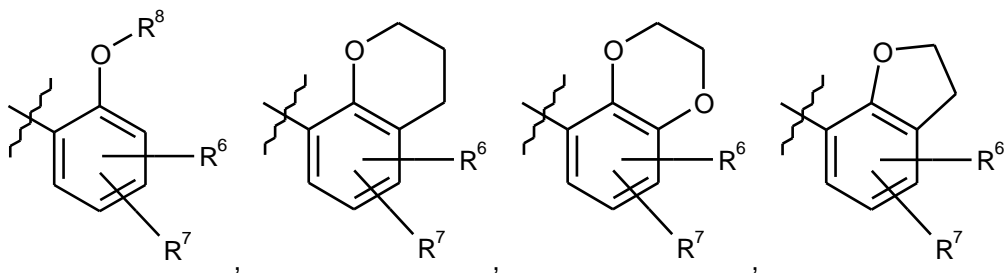
В іншому особливо переважному втіленні даний винахід відноситься до сполук загальної формули (I), в якій R^1 являє собою метильну групу.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^2 являє собою групу, вибрану з



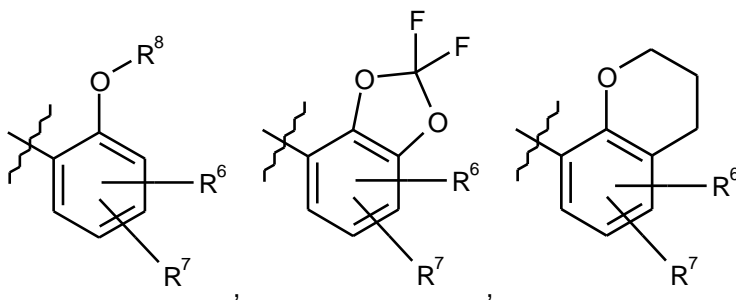


В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^2 являє собою групу, вибрану з



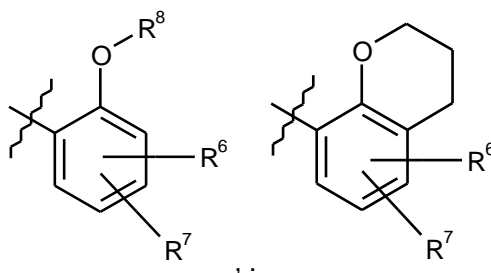
5

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^2 являє собою групу, вибрану з



10

В переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^2 являє собою групу, вибрану з



15

В особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^2 являє собою

20

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^4 являє собою атом фтору.

В особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^4 являє собою атом водню.

5 В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)_2$, $-CH_2OP(OR)_2$, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу,

при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкільна, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-.

10 В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)^{12}_2$, $-CH_2OP(OR)^{12}_2$, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу,

15 при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкільна, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-.

20 В переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)_2$, $-CH_2OP(OR)_2$ або C_1 - C_3 -алкіл-,

при цьому зазначена C_1 - C_3 -алкільна група необов'язково заміщена одним замісником, 25 вибраним з $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічних амінів.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)^{12}_2$, $-CH_2OP(OR)^{12}_2$ або C_1 - C_3 -алкіл-,

30 при цьому зазначена C_1 - C_3 -алкільна група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічних амінів.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)_2$, $-CH_2OP(OR)_2$, метил-.

35 В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)^{12}_2$, $-CH_2OP(OR)^{12}_2$, метил-.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)_2$, $-CH_2OP(OR)_2$, метил-.

40 В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)^{12}_2$, $-CH_2OP(OR)^{12}_2$, метил-.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з ціано, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)_2$, $-CH_2OP(OR)_2$.

45 В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з ціано, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR)^{12}_2$, $-CH_2OP(OR)^{12}_2$.

В переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$.

50 В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з ціано, $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з ціано або $-C(O)OR^9$.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню або ціаногрупи.

55 В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою групу, вибрану з атому водню або $-C(O)OR^9$.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою $-C(O)OR^9$.

60 В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^5 являє собою $-C(O)NR^{10}R^{11}$.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁷ являє собою атом фтору.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^7 являє собою атом хлору.

5 В особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^7 являє собою атом водню.

В іншому відношенні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою C₁-C₆-алкільну групу, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, ціано, C₁-C₃-алкіл-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-, C₁-C₃-алкокси-, C₂-C₃-алкеніл-, C₂-C₃-алкініл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу,

при цьому зазначені С₃-С₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, 15
вибраними з галогену, гідрокси, С₁-С₃-алкіл-, С₁-С₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-С₁-С₃-алкіл-, С₁-С₃-фторалкокси-.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^8 являє собою C_1 - C_6 -алкільну групу, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-
20 N-ацетиламіно-, циклічних амінів, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенолу, гетероарилу,

при цьому зазначені С₃-С₇-циклоалкіл-, гетероциклі-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, С₁-С₃-алкіл-, С₁-С₃-алкокси-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-С₁-С₃-алкіл-, С₁-С₃-фторалкокси-.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою C₁-C₃-алкільну групу, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, ціано, C₁-C₃-алкіл-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-, C₁-C₃-алкокси-, C₂-C₃-алкеніл-, C₂-C₃-алкініл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу.

при цьому зазначені С₃-С₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, С₁-С₃-алкіл-, С₁-С₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-С₁-С₃-алкіл-, С₁-С₃-фторалкокси-

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^8 являє собою C_1 - C_6 -алкіл-групу, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить атом галогену, C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_6 -циклоалкіл-, C_3 - C_6 -гетероцикліл-, феніл, гетероарил,

40 при цьому зазначені С₃-С₆-циклоалкіл-, С₃-С₆-гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним замісником, вибраним з галогену.

В переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^8 являє собою C_1 - C_3 -алкільну групу.

яка не обов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або
45 різними, вибраними з галогену, гало- C_1 - C_3 -алкіл-.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^8 являє собою C_1 - C_3 -алкілну групу.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою групу, вибрану з метилу, (²H₃)метилу.

50 В особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^8 являє собою метильну групу.

В особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^8 являє собою метильну або етильну групу.

В особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою етильну групу.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^8 являє собою C_3 - C_7 -циклоалкіл-групу, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало-
60 C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_2 - C_3 -алкеніл-, C_2 - C_3 -алкініл-.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою

собою піридил-С₁-С₃-алкіл-групу, в якій піридилъна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген або С₁-С₃-алкокси-.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою піридил-CH₂-групу, в якій піридилна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, C₁-C₂-алкіл-, гало-C₁-C₂-алкіл-, -C₁-C₂-фторалкокси-, C₁-C₂-алкокси-.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою піридил-CH₂-групу, в якій піридинльна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген або C₁-C₃-алкокси-.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіл-групу, в якій C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^8 являє собою C_3 - C_6 -циклоалкіл- CH_2 -групу, в якій C_3 - C_6 -циклоалкільна група необов'язково замінена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-.

20 В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою циклогексил-CH₂- або циклопентил-CH₂-групу, в якій циклогексильна або циклопентильна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з фтору, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, трифторметил-, C₁-C₃-фторалкокси-.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою гетероциклі-С₁-С₃-алкіл-групу, в якій гетероцикліальна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, С₁-С₃-алкіл-, С₁-С₃-алкокси-, гало-С₁-С₃-алкіл-, С₁-С₃-фторалкокси-.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁸ являє собою гетероцикліл-CH₂-групу, в якій гетероциклільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^9 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероциклі-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідроксу, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^9 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенолу, бензилу або гетероарилу.

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-.

45 В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₅-алкіл-, C₃-C₆-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-.

В переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₃-алкіл-, гало-C₁-C₃-алкільної або бензильної групи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-.

55 В переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-галоалкільної, бензильної групи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R⁹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₆-алкіл-.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^9 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_3 -алкіл-, який необов'язково заміщений C_1 - C_3 -алкокси-.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^9 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_3 -алкіл-, бензилу або трифторметилу.

5 В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^9 являє собою C_1 - C_3 -алкіл-групу.

В іншому особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^9 являє собою метильну, етильну або трифторметильну групу.

10 В іншому особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^9 являє собою трифторметильну групу.

В іншому особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^9 являє собою метильну групу.

В іншому особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^9 являє собою етильну групу.

15 В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} , R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна, бензильна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, або

R^{10} та R^{11} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін.

25 В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} та R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C_1 - C_5 -алкіл-, C_3 - C_6 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу або гетероарилу,

30 при цьому зазначені C_1 - C_5 -алкільна, C_3 - C_6 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-.

В переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} та R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C_1 - C_3 -алкіл-, бензилу, або

R^{10} та R^{11} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін.

35 В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} та R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню або C_1 - C_2 -алкіл-.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} та R^{11} являють собою, незалежно один від одного, водень або C_1 - C_6 -алкіл-.

40 В особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} та R^{11} являють собою водень.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} являє собою групу, вибрану з водню, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

45 при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкільна, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна, бензильна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-.

50 В переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} являє собою групу, вибрану з водню, C_1 - C_3 -алкіл-, бензилу.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} являє собою групу, вибрану з водню, C_1 - C_6 -алкіл-.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} являє собою групу, вибрану з водню або C_1 - C_2 -алкіл-.

55 В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} являє собою C_1 - C_2 -алкіл-.

В особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{10} являє собою водень.

60 В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R^{11} являє собою групу, вибрану з водню, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або

гетероарилу,

при цьому зазначені C₁-C₆-алкільна, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна, бензильна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-.

В переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R¹¹ являє собою групу, вибрану з водню, C₁-C₃-алкіл-, бензилу.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R¹¹ являє собою групу, вибрану з водню, C₁-C₆-алкіл-.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R¹¹ являє собою групу, вибрану з водню або C₁-C₂-алкілу.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R¹¹ являє собою C₁-C₂-алкіл.

В особливо переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R¹¹ являє собою водень.

В іншому втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R¹² являє собою групу, вибрану з водню, C₁-C₄-алкілу або бензилу.

В переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R¹² являє собою групу, вибрану з водню або C₁-C₄-алкілу.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до сполук формули (I), в якій R¹² являє собою групу, вибрану з водню або C₁-C₂-алкілу.

Слід розуміти, що даний винахід відноситься до будь-якої під комбінації в будь-якому втіленні даного винаходу сполук формули (I), наведених вище.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до конкретного стереоізомеру сполук формули (I), який характеризується нижчим IC₅₀ відносно CDK9 порівняно з іншими стереоізомерами відповідної сполуки, як визначено відповідно до Методу 1a, описаному в розділі Матеріали та Методи, наведеному нижче.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до конкретного стереоізомеру сполук формули (I), який характеризується нижчим IC₅₀ відносно CDK9 при високій концентрації АТФ порівняно з іншими стереоізомерами відповідної сполуки, як визначено відповідно до Методу 1b, описаному в розділі Матеріали та Методи, наведеному нижче.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до конкретного стереоізомеру сполук формули (I), який характеризується вищою селективністю щодо CDK9 відносно CDK2 порівняно з іншими стереоізомерами відповідної сполуки, як визначено відповідно до Методів 1a (CDK9) та 2 (CDK2), описаних в розділі Матеріали та Методи, наведеному нижче.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до конкретного стереоізомеру сполук формули (I), який характеризується вищою антипроліферативною активністю в клітинних лініях пухлин, таких як HeLa, порівняно з іншими стереоізомерами відповідної сполуки, як визначено відповідно до Методу 3, описаному в розділі Матеріали та Методи, наведеному нижче.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до конкретного стереоізомеру сполук формули (I), який характеризується розчинністю у воді, наприклад у воді при pH 6,5, порівняно з іншими стереоізомерами відповідної сполуки, як визначено відповідно до Методу 4, описаному в розділі Матеріали та Методи, наведеному нижче.

В іншому переважному втіленні винахід відноситься до конкретного стереоізомеру сполук формули (I), який характеризується вищою збільшеною ефективною проникністю Caco-2 (P_{app} A-B) крізь моношари клітин Caco-2 порівняно з іншими стереоізомерами відповідної сполуки, як визначено відповідно до Методу 5, описаному в розділі Матеріали та Методи, наведеному нижче.

Ще більш особливо, даний винахід включає сполуки формули (I), які розкриті в розділі Приклади в даній заявці, наведеному нижче.

Дуже особливо переважними є комбінації двох або більше наведених вище переважних втілень.

Зокрема, переважними об'єктами даного винаходу є сполуки, вибрані з групи, що включає:

- (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;

- (+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;

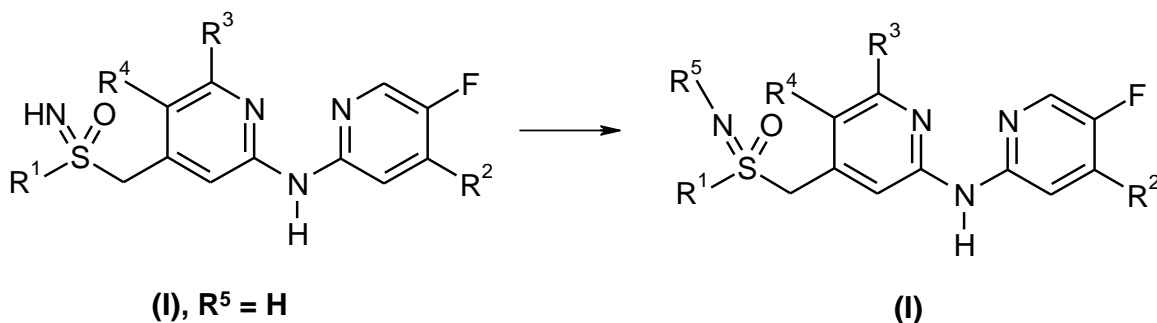
- (-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;

- (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- (рац)-5-Бром-N-[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]-6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-амін;
- 5 - (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метокси-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- (рац)-N-{6-Chloro-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін;
- (рац)-2-{S-[(2-{[5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил]сульфонімідоїл}етанол;
- 10 - (рац)-N-(4-{[S-(2-Аміноетил)сульфонімідоїл]метил}піридин-2-іл)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін;
- {[2-{[5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ6-сульфаніліден}ціанамід;
- 15 - (рац)-Етил {[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ6-сульфаніліден}карбамат;
- (рац)-1-Етил-3-{[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ6-сульфаніліден}сечовину;
- (рац)-N-{[2-{[5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ6-сульфаніліден}ацетамід;
- 20 - 5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну гідрохлорид; енантіомер 2;
- (рац)-Етил {[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метоксипіридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ6-сульфаніліден}карбамат;
- 25 - 5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну гідрохлорид; енантіомер 1;
- (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- (рац)-2,2,2-Трифтор-N-{[2-фтор-6-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ6-сульфаніліден}ацетамід;
- 30 - (+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- (-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- 35 - (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- (+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- (-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- 40 - (+)-2,2,2-Трифтор-N-{[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил}(метил)оксидо-λ6-сульфаніліден}ацетамід;
- (-)-2,2,2-Трифтор-N-{[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил}(метил)оксидо-λ6-сульфаніліден}ацетамід;
- 45 - (рац)-4-(2-Етокси-4-фторфеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- (рац)-N-{[2-{[4-(2-Етокси-4-фторфеніл)-5-фторпіридин-2-іл]аміно}-6-фторпіридин-4-іл)метил]-(метил)оксидо-λ6-сульфаніліден}-2,2,2-трифторацетамід;
- (+)-4-(2-Етокси-4-фторфеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- 50 - (-)-4-(2-Етокси-4-фторфеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- (рац)-N-{4-[(S-Етилсульфонімідоїл)-метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін;
- 55 - (рац)-N-{6-(Дифторметил)-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін;
- (+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- (-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;
- 60 метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін,

та їх енантіомерів, діастереомерів, солей, сольватів або солей сольватів.

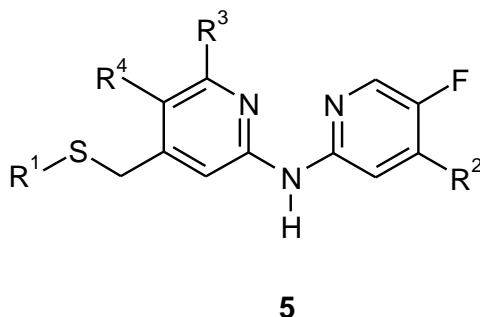
Вищевказані визначення радикалів, які були детально описані в загальних термінах або в переважних діапазонах, також застосовуються до кінцевих продуктів формули (I), та, аналогічно, до вихідних речовин або проміжних продуктів, необхідних в кожному випадку для одержання.

Винахід, крім того, відноситься до способу одержання сполук формули (I) відповідно до винаходу, в якому N-незахищені сульфоксिमін формули (I), в якій R⁵ являє собою водень, вводять в реакцію з прийнятними агентами з одержанням N-функціоналізованих сульфоксмінів формули (I), в якій R⁵ є таким, як визначено для сполуки формули (I) відповідно до винаходу, але відмінним від водню,

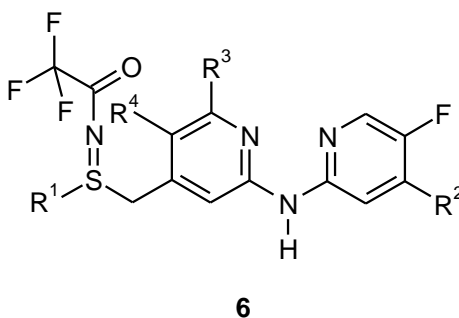


та в цьому способі отримані сполуки необов'язково, якщо прийнятно, перетворюють за допомогою відповідних (i) розчинників та/або (ii) основ чи кислот на їх сольвати, солі та/або сольвати солей.

Даний винахід додатково відноситься до способу одержання сполук формули (6), в якій R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу, в цьому способі сполуки формули (5), в якій R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу

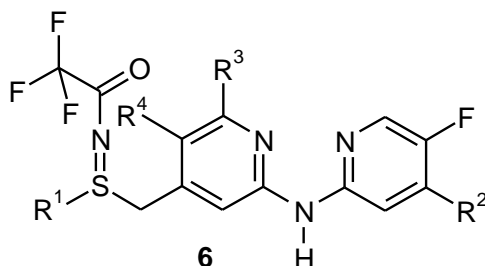


вводять в реакцію з трифторацетамідом та 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїном в присутності солі лужного металу трет-бутанолу в циклічному простому ефірі як розчиннику з одержанням сполук формули (6)



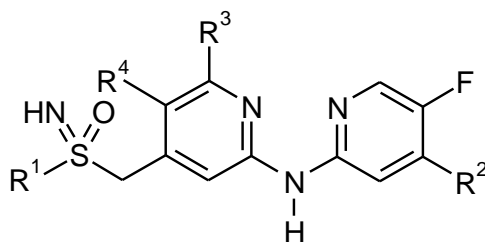
та в цьому способі отримані сполуки необов'язково, якщо прийнятно, перетворюють за допомогою відповідних (i) розчинників та/або (ii) основ чи кислот на їх сольвати, солі та/або сольвати солей.

Даний винахід додатково відноситься до способу одержання сполук формули (I), в цьому способі сполуки формули (6)



в якій R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу, окислюють сіллю лужного металу пермарганцевої кислоти в аліфатичному кетоні формули C₁-C₂-C(O)-C₁-C₂-алкіл як розчиннику,

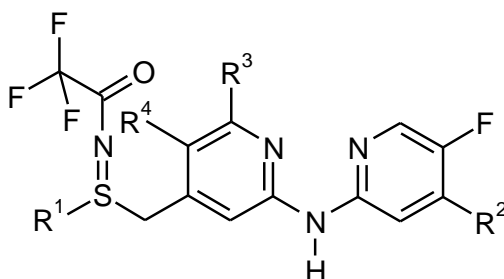
потім, якщо трифторацетильна група, присутня в сполуках формули (6), не була відщеплена під час вищевказаного процесу окислення, видаляють зазначену трифторацетильну групу шляхом обробки отриманої проміжної сполуки прийнятною основою в спиртовому розчиннику з одержанням сполук формули (I), в якій R⁵ являє собою водень,



(I); R⁵ = H

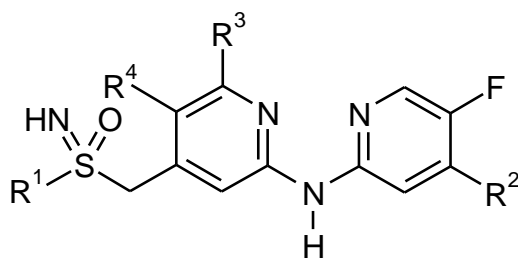
та енантіомеру.

Даний винахід додатково відноситься до способу одержання сполук формули (I), в цьому способі сполуки формули (6)



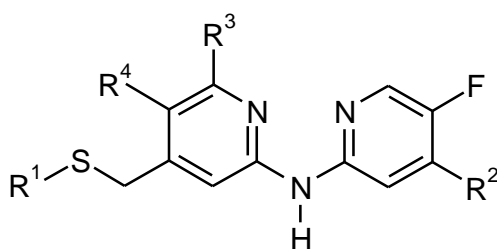
6

в якій R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу, окислюють окисником по основі пероксомоносульфату в розчиннику, вибраному з аліфатичного спирту формули C₁-C₃-алкіл-OH, води та N, N-диметилформаміду або їх суміші, з одержанням сполук формули (I), в якій R⁵ являє собою водень,

(I); $R^5 = H$

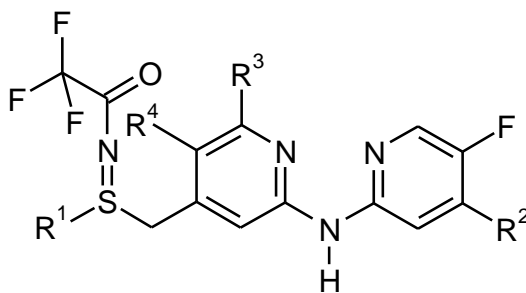
та енантіомеру.

- Даний винахід додатково відноситься до способу одержання сполук формули (I), в цьому способі сполуки формули (5), в якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки формули (I) відповідно до даного винаходу



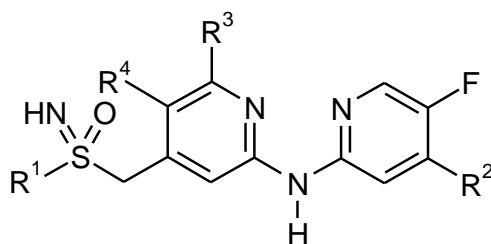
5

- вводять в реакцію з трифторацетамідом та 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїном в присутності солі лужного металу трет-бутанолу в циклічному простому ефірі як розчиннику, з одержанням сполук формули (6)



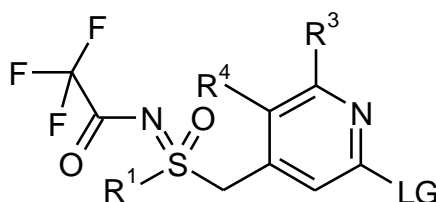
6

- та в цьому способі після цього зазначені сполуки формули (6) окислюють прийнятним окисником, вибраним з солі лужного металу пермарганцевої кислоти та окисником по основі пероксомоносульфату, в розчиннику, вибраному з аліфатичного кетону формули $C_1-C_2-C(O)-C_1-C_2$ -алкіл, аліфатичного спирту формули C_1-C_3 -алкіл-OH, води та N, N-диметилформаміду, або їх суміші, з одержанням сполук формули (I), в якій R^5 являє собою водень,



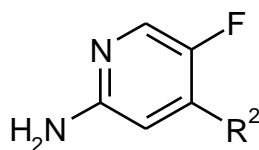
(I); R⁵ = H

та енантіомеру.
Даний винахід додатково відноситься до способу одержання сполук формули (I), в цьому
5 способі сполуки формули (14)



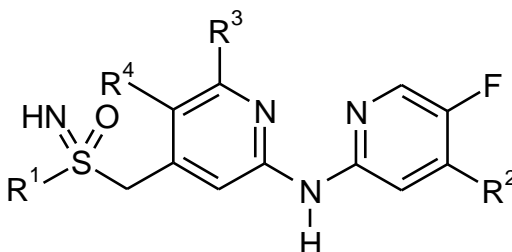
14

в якій R¹, R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки формули (I), відповідно до даного
10 винаходу, та в якій LG означає групу, що відходить, вводять в реакцію зі сполукою формули (10)



10

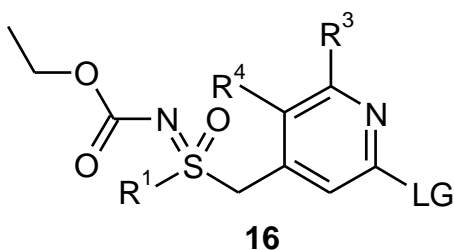
в якій R² є таким, як визначено для сполуки формули (I), відповідно до даного винаходу, в
15 каталізованій паладієм реакції крос-сполучення C-N в присутності адукту хлор(2-
дициклогексилфосфіно-2",4",6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладію(II) і
метил-трет-бутилефіру та 2-(дициклогексилфосфіно)-2",4",6'-триізопропілбіфенілу як
каталізатору та ліганду на основі паладію, фосфату калію як основи, в суміші толуолу та N-
метилпіролідин-2-ону як розчиннику, з одержанням сполук формули (I), в якій R⁵ являє собою
20 водень,



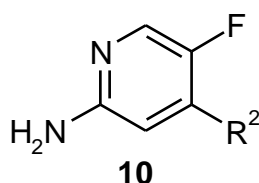
(I); R⁵ = H

та енантіомеру.
Даний винахід додатково відноситься до способу одержання сполук формули (I), в цьому
25

способі сполуки формули (16)

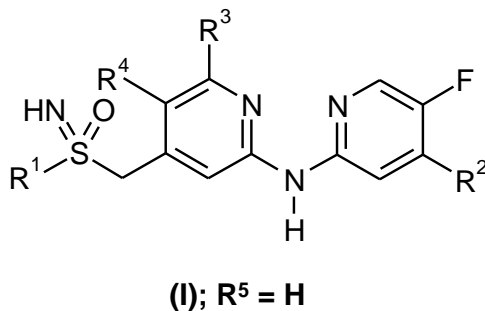


- 5 в якій R¹, R³, та R⁴ є такими, як визначено для сполуки формули (I), відповідно до даного винаходу, та в якій LG означає групу, що відходить, вводять в реакцію зі сполукою формули (10)



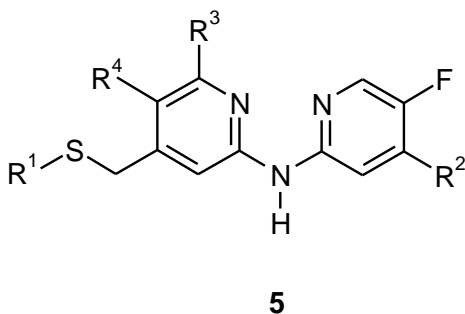
- 10 в якій R² є таким, як визначено для сполуки формули (I), відповідно до даного винаходу, в каталізованій паладієм реакції крос-сполучення C-N в присутності адукту хлор(2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладію(II) і метил-трет-бутилефіру та 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6'-триізопропілбіфенілу як каталізатору та ліганду на основі паладію, фосфату калію як основи, в суміші толуолу та N-метилпіролідін-2-ону як розчиннику, з одержанням сполук формули (I), в яких R⁵ являє собою C(O)OEt,
- 15 з наступною реакцією зазначених сполук формули (I), в яких R⁵ являє собою C(O)OEt, з сіллю лужного металу аліфатичного спирту формули C₁-C₄-алкіл-OH у відповідному аліфатичному спирті, з одержанням сполук формули (I), в якій R⁵ являє собою водень,

20



та енантіомеру.

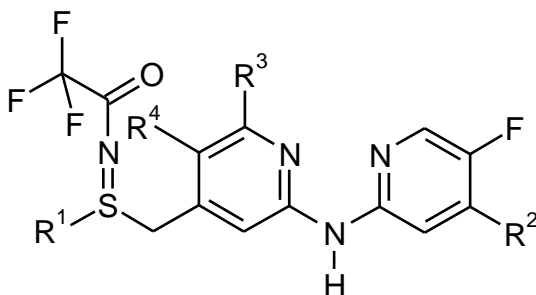
- 25 Винахід додатково відноситься до сполук формули (5), в якій R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполук формули (I) відповідно до даного винаходу,



та їх солей, сольватів або солей сольватів.

Винахід додатково відноситься до сполук формули (6), в якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполук формули (I) відповідно до даного винаходу,

5

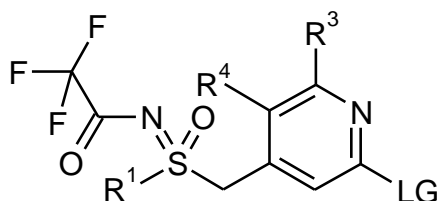


6

та їх солей, сольватів або солей сольватів.

Винахід додатково відноситься до сполук формули (14), в якій R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполук формули (I) відповідно до даного винаходу, та в яких LG означає групу, що відходить,

10

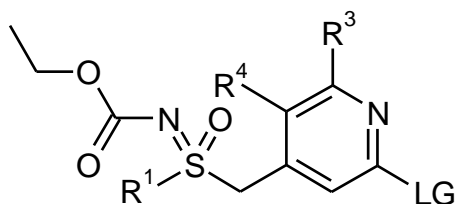


14

та їх солей, сольватів або солей сольватів.

Винахід додатково відноситься до сполук формули (16), в якій R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполук формули (I) відповідно до даного винаходу, та в якій LG означає групу, що відходить,

15



16

та їх солей, сольватів або солей сольватів.

Сполуки за даним винаходом показують цінний фармакологічний та фармакокінетичний спектр дії, який не міг бути передбачений.

25

Тому вони прийнятні для застосування як лікарські засоби для лікування та/або профілактики розладів у людей та тварин.

В контексті даного винаходу, термін "лікування" включає профілактику.

Фармацевтична активність сполук за винаходом може бути пояснена їх дією як інгібіторів CDK9. Таким чином, сполуки відповідно до загальної формули (I), а також їх енантіомери, діастереомери, солі, сольвати та солі сольватів використовуються як інгібітори для CDK9.

30

Крім того, сполуки за винаходом проявляють особливо високу активність (продемонстровано низьким значенням IC_{50} в аналізі CDK9 / СузТ1) для інгібування активності CDK9.

У контексті даного винаходу, значення IC_{50} щодо CDK9 може бути визначене за допомогою методів, описаних у розділі Методи нижче. Переважно, його визначають відповідно до Методу 1a. ("Аналіз кінази CDK9 / СусТ1"), описаним в розділі Матеріали та Методи нижче.

Несподівано було виявлено, що сполуки згідно загальної формули (I), а також їх енантіомери, діастереомери, солі, сольвати і солі сольватів селективно інгібують CDK9 в порівнянні з іншими циклін-залежними протеїнкіназами, переважно в порівнянні з CDK2. Таким чином, сполуки згідно загальної формули (I), а також їх фармацевтично прийнятні солі переважно використовують як селективні інгібітори для CDK9.

Сполуки за даним винаходом загальної формули (I) показують значно сильніше інгібування CDK9, ніж CDK2.

У контексті даного винаходу, значення IC_{50} щодо CDK2 може бути визначене за допомогою методів, описаних у розділі Методи нижче. Переважно, його визначають відповідно до Методу 2. ("Аналіз кінази CDK2 / СусЕ"), описаного в розділі Матеріали та Методи нижче.

Додатково, в порівнянні з інгібіторами CDK9, описаними у рівні техніки, переважні сполуки за даним винаходом відповідно до загальної формули (I) демонструють несподівано високу активність інгібування CDK9 активності при високих концентраціях АТФ, про що свідчить їх низькі значення IC_{50} в аналізі кінази CDK9 / СусТ1 з високим АТФ. Таким чином, ці сполуки мають меншу ймовірність конкурувати з АТФ-зв'язуючою кишенею кінази CDK9 / СусТ1 через високу внутрішньоклітинну концентрацію АТФ (R. Copeland et al., Nature Reviews Drug Discovery 2006, 5, 730-739). Відповідно до цієї властивості сполуки за даним винаходом особливо здатні інгібувати CDK9 / СусТ1 в клітинах протягом більш тривалого періоду часу в порівнянні з класичними конкурентоспроможними АТФ інгібіторами кінази. Це збільшує ефективність анти-пухлинних клітин при фармакокінетичних опосередкованих кліренсом концентраціях інгібітора, що знижуються, в сироватці після введення дози пацієнту або тварині.

У контексті даного винаходу, значення IC_{50} щодо CDK9 при високих концентраціях АТФ може бути визначене за допомогою методів, описаних у розділі Методи нижче. Переважно, його визначають відповідно до Методу 1b. ("Аналіз кінази CDK9 / СусТ1 з високим АТФ"), як описано в розділі Матеріали та Методи нижче.

Додатково, переважні сполуки за даним винаходом відповідно до формули (I) показують покращену антипроліферативну активність в клітинних пухлинних лініях, таких як HeLa, у порівнянні з інгібіторами CDK9, описаними в рівні техніки. У контексті даного винаходу, антипроліферативну активність в клітинних пухлинних лініях, таких як HeLa, переважно, визначають відповідно до Методу 3. ("Аналіз проліферації"), як описано в розділі Матеріали та Методи нижче.

Додатково, переважні сполуки за даним винаходом відповідно до формули (I) несподівано показали підвищену розчинність у воді при рН 6,5 в порівнянні зі сполуками, описаними в рівні техніки.

У контексті даного винаходу розчинність у воді при рН 6,5, переважно визначають відповідно до Методу 4a. ("Аналіз розчинності при рівноважному струшуванні колби, Термодинамічна розчинність у воді"), описаному в розділі Матеріали та Методи нижче.

Додатково, переважні сполуки за даним винаходом відповідно до формули (I) характеризуються покращеними фармакокінетичними властивостями, такими як збільшення видимої проникності Сасо-2 (P_{app} A-B) через моношари клітин Сасо-2, в порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки.

Додатково, переважні сполуки за даним винаходом відповідно до формули (I) характеризуються покращеними фармакокінетичними властивостями, такими як зменшений коефіцієнт відтоку (коефіцієнт відтоку = P_{app} B-A / P_{app} A-B) від базального до апікального відсіку через моношари клітин Сасо-2 в порівнянні зі сполуками, відомими з рівня техніки.

У контексті даного винаходу, значення видимої проникності Сасо-2 від базального до апікального відсіку (P_{app} A-B) або коефіцієнт відтоку (визначається як співвідношення (P_{app} B-A) / (P_{app} A-B)) переважно визначають відповідно до Методу 5. ("Аналіз проникнення Сасо-2"), описаного в розділі Матеріали та Методи нижче.

Додатково, переважні сполуки за даним винаходом відповідно до формули (I) не показують значне інгібування карбоангідрази-1 або -2 (значення IC_{50} більше 10 мкМ) і, отже, показують покращений профіль побічних ефектів в порівнянні з тими інгібіторами CDK, що описані в рівні техніки, які містять сульфонамідну групу та які інгібують карбоангідразу-1 або -2. У контексті даного винаходу, інгібування карбоангідрази-1 і -2 переважно визначають відповідно до Методу 6. ("Аналіз карбоангідрази"), описаному в розділі Матеріали та Методи нижче.

Додатковим об'єктом даного винаходу є застосування сполук загальної формули (I) за даним винаходом для лікування та/або профілактики розладів, переважно розладів, пов'язаних

з або опосередкованих активністю CDK9, зокрема, гіперпроліферативних захворювань, інфекційних хвороб, викликаних вірусами, та/або серцево-судинних захворювань, більш переважно гіперпроліферативних захворювань.

Сполуки за даним винаходом можуть бути використані для інгібування активності або експресії CDK9. Таким чином, сполуки формули (I), як очікується, будуть цінними як терапевтичні агенти. Відповідно, в іншому втіленні, даний винахід забезпечує спосіб лікування розладів, пов'язаних з або опосередкованих активністю CDK9 у пацієнта, що потребує такого лікування, який включає введення пацієнтові ефективної кількості сполуки формули (I), як визначено вище. У деяких втіленнях, розлади, пов'язані з активністю CDK9, являють собою гіперпроліферативні захворювання, інфекційні хвороби, викликані вірусами, та/або серцево-судинні захворювання, більш переважно гіперпроліферативні захворювання, зокрема рак.

Термін "лікування", як зазначено в даній заявці, використовується умовно, наприклад, контроль або догляд суб'єкта з метою боротьби, полегшення, зменшення, послаблення, поліпшення стану захворювання або розладу, такого як карцинома.

Термін "суб'єкт" або "пацієнт" включає організми, які здатні страждати від клітинного проліферативного порушення або розладу, пов'язаного із зниженою або недостатньою запрограмованою загибеллю клітин (апоптоз), або які, в іншому випадку, можуть отримати користь з введення сполуки за даним винаходом, такі як людина та інші тварини. Переважні люди включають пацієнтів-людей, які страждають від або схильні до страждання від клітинного проліферативного порушення або пов'язаного з ним стану, як описано в даній заявці. Термін "інші тварини" включає хребетних, наприклад, ссавців, таких як примати, окрім людини, вівці, корови, собаки, кішки і гризуни, наприклад, миші, і не-ссавців, таких як кури, амфібії, рептилії і т.д.

Термін "розлади, пов'язані з або опосередковані CDK9" включають захворювання, пов'язані з або які задіюють активність CDK9, наприклад, гіперактивність CDK9, і стани, які супроводжують ці захворювання. Приклади "порушень, пов'язаних з або опосередкованих CDK9" включають розлади, які є наслідком підвищеної активності CDK9 через мутації в генах, що регулюють активність CDK9, таких як LARP7, HEXIM1/2 або 7sk snPHK, або розлади, які є наслідком підвищеної активності CDK9 через активацію комплексу CDK9/циклінТ/PHK полімераза II вірусними білками, такими як ВІЛ-ТАТ або HTLV-TAX, або розлади, які є наслідком підвищеної активності CDK9 через активацію мітогенних сигнальних шляхів.

Термін "гіперактивність CDK9" відноситься до підвищеної ферментативної активності CDK9 в порівнянні з нормальними неуразженими клітинами, або відноситься до підвищеної активності CDK9, що призводить до проліферації небажаних клітин або до зниженої чи недостатньої запрограмованої загибелі клітин (апоптозу), або мутацій, що призводять до конститутивної активації CDK9.

Термін "гіперпроліферативний розлад" включає розлади, пов'язані з небажаною або неконтрольованою проліферацією клітини, і включає розлади, пов'язані зі зниженою або недостатньою запрограмованою загибеллю клітин (апоптоз). Сполуки за даним винаходом можуть бути використані для запобігання, пригнічення, блокування, зниження, зменшення, контролю і т.д., клітинної проліферації та/або клітинного розподілу, та/або продукування апоптозу. Цей спосіб включає введення суб'єкту, що потребує цього, включаючи ссавців, включаючи людину, кількості сполуки за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольовату, яка є ефективною для лікування або попередження захворювання.

Гіперпроліферативні захворювання в контексті даного винаходу, включають, але не обмежуються наведеним, наприклад, псоріаз, келоїдні рубці та інші гіперплазії, що впливають на шкіру, ендометріоз, скелетні розлади, ангіогенні або проліферативні розлади кровоносних судин, легенеvu гіпертензію, фіброзні розлади, проліферативні розлади мезангіальних клітин, поліпи товстої кишки, полікістозне захворювання нирок, доброякісну гіперплазію простати (BHP) і солідні пухлини, такі як рак молочної залози, дихальних шляхів, головного мозку, репродуктивних органів, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, очей, печінки, шкіри, голови і шиї, щитоподібної залози, парашитоподібної залози та їх віддалені метастази. Ці розлади також включають лімфоми, саркоми і лейкози.

Приклади раку молочної залози включають, але не обмежуються наведеним, інфільтративно-протокову карциному, інвазивний дольковий рак, протокову карциному in situ, та лобулярну карциному in situ і карциному молочної залози собак або кішок.

Приклади раку дихальних шляхів включають, але не обмежуються наведеним, дрібноклітинну і недрібноклітинну карциноми легенів, а також бронхіальну аденому, плевролегеневу бластому і мезотеліому.

Приклади раку головного мозку включають, але не обмежуються наведеним, стовбур мозку і

гіпофтальмічну гліому, астроцитому мозочку і мозку, гліобластому, медулобластому, епендимому, а також нейроектодермальні і шишкоподібні пухлини.

Пухлини чоловічих репродуктивних органів включають, але не обмежуються наведеним, рак простати і рак яєчок. Пухлини жіночих репродуктивних органів включають, але не обмежуються наведеним, рак ендометрія, шийки матки, яєчників, піхви і вульви, а також саркому матки.

Пухлини шлунково-кишкового тракту включають, але не обмежуються наведеним, анальний, товстої кишки, прямої кишки, стравоходу, жовчного міхура, шлунка, підшлункової залози, ректальний, малого кишечника, рак слинних залоз, аденокарциноми анальної залози і пухлини тучних клітин.

Пухлини сечових шляхів включають, але не обмежуються наведеним, сечового міхура, статевих членів, нирки, ниркової балії, сечоводу, уретри і спадкові і спорадичні папілярні види раку нирки.

Рак очей включає, але не обмежується наведеним, внутрішньоочну меланому та ретинобластому.

Приклади раку печінки включають, але не обмежуються наведеним, гепатоцелюлярну карциному (карциному клітин печінки з або без фібромеллярного варіанту), холангіокарциному (карциному внутрішньопечінкових жовчних протоків) і змішану гепатоцелюлярну холангіокарциному.

Рак шкіри включає, але не обмежується наведеним, плоскоклітинний рак, саркому Капоши, злоякісну меланому, рак шкіри клітин Меркеля, немеланомний рак шкіри і пухлини тучних клітин.

Рак голови і шиї включає, але не обмежується наведеним, рак гортані, гортаноглотки, носоглотки, ротоглотки, рак губи і рак порожнини рота, плоскоклітинний рак, і меланому ротової порожнини.

Лімфоми включають, але не обмежуються наведеним, СНІД-асоційовану лімфому, неходжкінську лімфому, Т-клітинну лімфому шкіри, лімфому Беркітта, хворобу Ходжкіна та лімфому центральної нервової системи.

Саркоми включають, але не обмежуються наведеним, саркому м'яких тканин, остеосаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитоксантому, лімфосаркому, рабдоміосаркому, злоякісний гістіоцитоз, фібросаркому, гемангіосаркому, гемангіоперицитому і лейоміосаркому.

Лейкози включають, але не обмежуються наведеним, гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мієлолейкоз і волосатоклітинний лейкоз.

Фіброзні проліферативні розлади, тобто аномальне утворення позаклітинного матриксу, які можна лікувати за допомогою сполук і способів за даним винаходом, включають фіброз легенів, атеросклероз, рестеноз, цироз печінки і мезангіальні клітинні проліферативні розлади, у тому числі ниркові захворювання, такі як гломерулонефрит, діабетична нефропатія, злоякісний нефросклероз, синдроми тромботичної мікроангіопатії, відторгнення трансплантата і гломерулопатії.

Інші стани в організмі людини або інших ссавців, які можна лікувати шляхом введення сполук за даним винаходом, включають ріст пухлин, ретинопатію, включаючи діабетичну ретинопатію, ішемічну оклюзію сітківки вени, ретинопатію недоношених та вікову макулярну дегенерацію, ревматоїдний артрит, псоріаз і бульозні розлади, пов'язані з субепідермальними блістерними утвореннями, в тому числі бульозний пемфігоїд, поліморфну еритему і герпетиформний дерматит.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути використані для профілактики і лікування захворювань дихальних шляхів і легенів, захворювань шлунково-кишкового тракту, а також захворювань сечового міхура і жовчної протоки.

Розлади, згадані вище, були добре охарактеризовані у людини, але існують також з аналогічною етіологією у інших тварин, включаючи ссавців, і можуть лікуватися введенням фармацевтичних композицій за даним винаходом.

В додатковому аспекті даного винаходу сполуки відповідно до винаходу використовують в способі профілактики та/або лікування інфекційних хвороб, зокрема інфекційних хвороб, викликаних вірусами. Інфекційні хвороби, викликані вірусами, в тому числі опортуністичні хвороби, викликані ретровірусами, гепаднавірусами, герпесвірусами, флавівірусами та/або аденовірусами. В додатковому переважному втіленні даного способу, ретровіруси вибрані з лентівірусів або онкоретровірусів, де лентівіруси вибрані з групи, що включає: ВІЛ-1, ВІЛ-2, FIV, BIV, SIVs, SHIV, CAEV, VMV або EIAV, переважно ВІЛ-1 або ВІЛ-2, і де онкоретровірус вибраний з групи, що включає: HTLV-I, HTLV-II або BLV. В іншому переважному втіленні даного способу, гепаднавірус вибраний з групи, що включає: HBV, GSHV або WHV, переважно HBV, герпесвірус вибраний з групи, що включає: HSV I, HSV II, EBV, VZV, HCMV або HHV 8,

переважно HCMV, і флавівірус вибраний з вірусу HCV, вірусу Західного Нілу або жовтої лихоманки.

Сполуки загальної формули (I) також корисні для профілактики та/або лікування серцево-судинних захворювань, таких як гіпертрофія серця, вроджена вада серця дорослих, аневризма, стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія, хвороба Руньон-Гебердена, ангіоневротичний набряк, стеноз аортального клапана, аневризма аорти, аритмія, аритмогенна дисплазія правого шлуночка, атеросклероз, артеріовенозна мальформація, фібриляція передсердь, синдром Бехчета, брадикардія, тампонада серця, кардіомегалія, застійна кардіоміопатія, гіпертрофічна кардіоміопатія, рестриктивна кардіоміопатія, профілактика серцево-судинних захворювань, каротидний стеноз, крововилив у мозок, синдром Черджа-Строса, цукровий діабет, аномалія Ебштейна, синдром Ейзенменгера, холестеринова емболія, бактеріальний ендокардит, фіброзно-м'язова дисплазія, вроджені вади серця, хвороби серця, застійна серцева недостатність, захворювання клапанів серця, інфаркт, епідуральна гематома, субдуральна гематома, хвороба Гіпеля-Ліндау, гіперемія, гіпертензія, легенева гіпертензія, гіпертрофічне зростання, гіпертрофія лівого шлуночка, гіпертрофія правого шлуночка, синдром гіпоплазії лівих відділів серця, гіпотензія, кульгавість, ішемічна хвороба серця, синдром Кліпеля-Треноне-Вебера, латеральний медулярний синдром, синдром подовженого інтервалу QT, пролапс мітрального клапана, хвороба мойя-мойя, шкірно-слизовий синдром лімфатичного вузла, інфаркт міокарда, ішемія міокарда, міокардит, перикардит, захворювання периферичних судин, флебіт, вузликовий поліартеріїт, атрезія легеневої артерії, хвороба Рейно, рестеноз, синдром Снеддона, стеноз, синдром верхньої порожнистої вени, синдром Х, тахікардія, синдром Такаюсу, спадкова геморагічна телеангіектазія, телеангіектазія, скроневий артеріїт, тетрада Фалло, облітеруючий тромбангіїт, тромбоз, тромбоемболія, атрезія тристулкового клапана, варикоз, судинні захворювання, васкуліт, вазоспазм, фібриляція шлуночків, синдром Вільямса, захворювання периферичних артерій, варикозне розширення вен і виразки на ногах, тромбоз глибоких вен, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта.

Переважними є гіпертрофія серця, вроджені захворювання серця дорослих, аневризми, стенокардія, хвороба Руньон-Гебердена, аритмії, профілактика серцево-судинних захворювань, кардіоміопатії, застійна серцева недостатність, інфаркт міокарда, легенева гіпертензія, гіпертрофічне зростання, рестеноз, стеноз, тромбоз і атеросклероз.

Додатковим об'єктом даного винаходу є застосування сполук загальної формули (I) відповідно до винаходу для лікування та/або профілактики розладів, зокрема розладів, вказаних вище.

Додатковим об'єктом даного винаходу є застосування сполук загальної формули (I) відповідно до винаходу для лікування та/або профілактики розладів, зокрема карцином легенів, особливо недрібноклітинних карцином легенів, карцином простати, особливо гормон-незалежної карциноми простати людини, карцином шийки матки, в тому числі мультirezистентних карцином шийки матки людини, карцином товстої та прямої кишки, меланом, карцином яєчників або лейкозів, особливо гострого мієлоїдного лейкозу.

Додатковим об'єктом даного винаходу є сполуки відповідно до винаходу для застосування в способі лікування та/або профілактики розладів, вказаних вище.

Переважним об'єктом даного винаходу є сполуки відповідно до винаходу для застосування в способі лікування та профілактики карцином легенів, особливо недрібноклітинних карцином легенів, карцином простати, особливо гормон-незалежної карциноми простати людини, карцином шийки матки, в тому числі мультirezистентних карцином шийки матки людини, карциноми товстої та прямої кишки, меланом, карцином яєчників або лейкозів, особливо гострого мієлоїдного лейкозу.

Додатковим об'єктом даного винаходу є застосування сполук відповідно до винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування та/або профілактики розладів, зокрема розладів, вказаних вище.

Переважним об'єктом даного винаходу застосування сполук відповідно до винаходу у виробництві лікарського засобу для лікування та/або профілактики карцином легенів, особливо недрібноклітинних карцином легенів, карцином простати, особливо гормон-незалежної карциноми простати людини, карцином шийки матки, в тому числі мультirezистентних карцином шийки матки людини, карциноми товстої та прямої кишки, меланом, карцином яєчників або лейкозів, особливо гострого мієлоїдного лейкозу.

Додатковим об'єктом даного винаходу є спосіб лікування та/або профілактики розладів, зокрема розладів, вказаних вище, з використанням ефективної кількості сполук відповідно до винаходу.

Переважним об'єктом даного винаходу є спосіб лікування та/або профілактики карцином

легенів, особливо недрібноклітинних карцином легенів, карцином простати, особливо гормон-незалежної карциноми простати людини, карцином шийки матки, в тому числі мультирезистентних карцином шийки матки людини, карциноми товстої та прямої кишки, меланом, карцином яєчників або лейкозів, особливо гострого мієлоїдного лейкозу.

5 Інший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуку загальної формули (I) відповідно до винаходу в комбінації з принаймні одним або більше додатковими активними інгредієнтами.

Як використовується в даній заявці, термін "фармацевтична композиція" відноситься до комбінації принаймні однієї сполуки загальної формули (I) відповідно до винаходу як активного інгредієнта з принаймні одним іншим активним інгредієнтом з або без додаткових інгредієнтів, носіїв, розріджувачів та/або розчинників.

10 Інший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку загальної формули (I) відповідно до винаходу в комбінації з інертним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним допоміжним засобом.

15 Як використовується в даній заявці, термін "фармацевтична композиція" відноситься до галенового препарату, що містить принаймні один фармацевтично активний агент з принаймні одним додатковим інгредієнтом, носієм, розріджувачем та/або розчинником.

20 Інший аспект даного винаходу відноситься до застосування фармацевтичних комбінацій та/або фармацевтичних композицій відповідно до винаходу для лікування та/або профілактики розладів, зокрема розладів, вказаних вище.

Сполуки формули (I) можна вводити як єдиний фармацевтичний агент, або в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними агентами, при цьому комбінація не викликає неприємних побічних ефектів. Така фармацевтична комбінація включає введення одного фармацевтичного дозованого препарату, який містить сполуку формули (I) і один або більше додаткових терапевтичних агентів, а також введення сполуки формули (I), і кожного додаткового терапевтичного агента в окремому фармацевтичному лікарському препараті. Наприклад, сполука формули (I) та терапевтичний агент можна вводити пацієнту разом в одній пероральній дозованій композиції, такий як таблетка або капсула, або кожен агент може бути введений в окремому дозованому препараті.

30 При використанні окремих дозованих препаратів, сполука формули (I) та один або більше додаткових терапевтичних агентів можуть бути введені по суті в той же час (наприклад, паралельно) або в різні періоди часу (наприклад, послідовно).

Зокрема, сполуки за даним винаходом можуть бути використані у фіксованій або окремій комбінації з іншими протипухлинними агентами, такими як алкілюючі агенти, антиметаболіти, протипухлинні агенти рослинного походження, гормональні терапевтичні агенти, інгібітори топоізомерази, похідні камптотецину, інгібітори кінази, націлені лікарські препарати, антитіла, інтерферони та/або модифікатори біологічного відклику, антиангіогенні сполуки, а також інші протипухлинні лікарські препарати. У зв'язку з цим, нижче наведено необмежувачий перелік прикладів вторинних агентів, які можуть бути використані в комбінації зі сполуками за даним винаходом:

40 - Алкілюючі агенти включають, але не обмежуються наведеним N-оксид азотистого іприту, циклофосфамід, іфосфамід, тіотепа, ранімустин, німустин, темозоломід, альтретамін, апазиквон, бросталіцин, бендамустин, кармустин, естрамустин, фотемустин, глюфосфамід, мафосфамід, бендамустин та мітолактон; координовані до платини алкілюючі сполуки включають, але не обмежуються наведеним, цисплатин, карбоплатин, ептаплатин, лобаплатин, недаплатин, оксаліплатин та сатраплатин;

45 - Антиметаболіти включають, але не обмежуються наведеним, метотрексат, 6-меркаптопурин рибозид, меркаптопурин, 5-фторурацил, сам по собі або в комбінації з лейковорином, тегафур, доксифлуридин, кармофур, цитарабін, цитарабін оксфосфат, еноцитабін, гемцитабін, флударабін, 5-азацитидин, капецитабін, кладрибін, клофарабін, децитабін, ефлорнітин, етинілцитидин, цитозину арабінозид, гідроксисечовину, мелфалан, неларабін, нолатрексед, оксфосфіт, динатрію преметрексед, пентостатин, пелітрексол, ральтитрексед, триапін, триметрексед, відарабін, вінкрисдин та вінорельбін;

50 - Агенти гормональної терапії включають, але не обмежуються наведеним, ексеместан, люпрон, анастрозол, доксеркальциферол, фазрозол, форместан, інгібітори 11-бета гідроксистероїд-дегідрогенази 1, інгібітори 17-альфа гідроксилази/17,20 ліази, такі як абіратерону ацетат, інгібітори 5-альфа редуктази, такі як фінастерид та епристерид, антиестрогени, такі як тамоксифену цитрат та фулвестрант, трельстар, тореміфен, ралоксифен, лазофоксифен, летрозол, антиандроگени, такі як бікалутамід, флутамід, міфепристон, нілутамід, казодекс, та антипрогестерони і їх комбінації;

- Протипухлинні агенти рослинного походження включають, наприклад, вибрані з інгібіторів мітозу, наприклад епотилонів, таких як сагопілон, іксабенілон та епотілон В, вінбластин, вінфлунін, доцетаксел та паклітаксел;

5 - Цитотоксичні агенти, інгібуючі топоізомеразу, включають, але не обмежуються наведеним, аklarубіцин, доксорубіцин, амонафід, белотекан, камптотецин, 10-гідроксикамптотецин, 9-амінокамптотецин, дифломотекан, іринотекан, топотекан, едотекарин, епімбіцин, етопозид, екстатекан, гіматекан, луртотекан, мітоксантрон, пірамбіцин, піксантрон, рубітекан, собузоксан, тафлупозид та їх комбінації;

10 - Імунологічні засоби включають інтерферони, такі як інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1а та інтерферон гама-п1, та інші імуностимулюючі агенти, такі як L19-IL2 та інші IL2 похідні, філграстим, лентінан, сизофілан, TheraCys, убенімекс, альдеслейкін, алемтузумаб, BAM-002, дакарбазин, даклізумаб, денілейкін, гемтузумаб, інотузумаб, ібритутомаб, іміквімод, ленограстим, лентінан, вакцина проти меланому (Corixa), молграмостим, сарграмостим, тазонермін, теклейкін, тималазин, 15 тозитумомаб, вімліцин, епратузумаб, мітумомаб, ореговомаб, пемтумомаб та Provence; вакцина проти меланому Meriel;

20 - Модифікатори біологічного відклику є агентами, які змінюють захисні механізми живих організмів або біологічні виклики, такі як виживання, ріст або диференціація клітин тканини, для того, щоб направити їх таким чином, щоб вони мали протипухлинну активність; такі агенти включають, наприклад, крестин, лентінан, сизофілан, піцібаніл, ProMune та убенімекс;

25 - Антиангіогенні сполуки включають, але не обмежуються наведеним, ацитретин, афліберцепт, ангіостатин, аплідін, асентар, акситиніб, резентин, бевацизумаб, бриваніб аланінат, циленгтід, комбретастатин, DAST, ендостатин, фенретинід, галофугінон, пазопаніб, ранібізумаб, ребімастат, ремоваб, ревлімід, сорафеніб, ваталаніб, скваламін, сунітиніб, телатиніб, талідомід, україн та вітаксин;

- Антитіла включають, але не обмежуються наведеним, трастузумаб, цетуксимаб, бевацизумаб, ритуксимаб, тицилімумаб, іпілімумаб, луміліксимаб, катумаксомаб, атацицепт, ореговомаб та алемтузумаб;

30 - Інгібітори VEGF, такі як, наприклад, сорафеніб, DAST, бевацизумаб, сунітиніб, рецентин, акситиніб, афліберцепт, телатиніб, бриваніб аланінат, ваталаніб, пазопаніб та ранібізумаб; Palladia;

- Інгібітори EGFR (HER1), такі як, наприклад, цетуксимаб, панітумумаб, вектибікс, гефінітиб, ерлотиніб та зактима;

- Інгібітори HER2, такі як, наприклад, лапатиніб, тратузумаб та пертузумаб;

35 - Інгібітори mTOR, такі як, наприклад, темсиролімул, сиролімул/рапаміцин та еверолімул;

- Інгібітори c-Met;

- Інгібітори PI3K та AKT;

- Інгібітори CDK, такі як роскавітин та флавопіридол;

40 - Інгібітори контрольної точки збірки веретена та націлені антимітотичні агенти, такі як інгібітори PLK, інгібітори Aurora-кінази (наприклад гесперадин), інгібітори кінази контрольної точки та інгібітори KSP;

- Інгібітори HDAC, такі як, наприклад, панобіностат, воріностат, MS275, беліностат та LBH589;

- Інгібітори HSP90 та HSP70;

45 - Інгібітори протесом, такі як бортезоміб та карфілзоміб;

- Інгібітори серин/треонін кінази, включаючи інгібітори MEK (такі як, наприклад RDEA 119) та інгібітори Raf, такі як сорафеніб;

- Інгібітори фарнесилтрансферази, такі як, наприклад, типіфарніб;

50 - Інгібітори тирозинкінази, включаючи, наприклад, дазатиніб, нілотибіб, DAST, босутиніб, сорафеніб, бевацизумаб, сунітиніб, AZD2171, ахітиніб акситиніб, афліберцепт, телатиніб, іматиніб мезилат, бриваніб аланінат, пазопаніб, ранібізумаб, ваталаніб, цетуксимаб, панітумумаб, вектибікс, гефінітиб, ерлотиніб, лапатиніб, тратузумаб, пертузумаб та інгібітори c-Kit; Palladia, маситиніб;

- Агоністи рецепторів вітаміну D;

55 - Інгібітори білків Bcl-, такі як обатоклакс, облімерсен натрію та госипол;

- Антагоністи рецепторів кластера диференціювання 20, такі як, наприклад, ритуксимаб;

- Інгібітори рибонуклеотидредуктази, такі як, наприклад, гемцитабін;

60 - Агоністи спорідненого фактору некрозу пухлини ліганду рецептора 1, індукуючого апоптоз, такі як, наприклад, мапатумумаб; споріднений фактору некрозу пухлини ліганд, індукуючий апоптоз;

- Антагоністи рецептора 5-гідрокситриптаміну, такі як, наприклад, rEV598, ксаліпрод, палоносетрону гідрохлорид, гранісетрон, циндол та АВ-1001;

- Інгібітори інтегрину, включаючи інгібітори альфа5-бета1 інтегрину, такі як, наприклад, E7820, JSM 6425, волоциксимаб та ендостатин;

5 - Антагоністи рецепторів андрогену, включаючи, наприклад, нандролону деканоат, флуоксиместерон, Android, Prost-aid, андромустин, бікалутамід, флутамід, апо-ципротерон, апо-флутамід, хлормадинону ацетат, Андрокур, Табі, ципротерону ацетат та нілутамід;

- Інгібітори ароматази, такі як, наприклад, анастрозол, летрозол, тестолактон, ексеместан, аміноглютетимід та форместан;

10 - Інгібітори матричної металопротеїнази;

- Інші протиракові агенти, включаючи, наприклад, алітретиноїн, ампліген, атрасентан, бексаротен, бортезоміб, бозентан, кальцитриол, ексисулінд, фотемустин, ібандронову кислоту, мілтефозин, мітоксантрон, І-аспарагіназу, прокарбазин, дакарбазин, гідроксикарбамід, пегаспаргазу, пентостатин, тазаротен, велкейд, нітрат галію, канфосфамід, даринапарсин та третиноїн.

15 Сполуки за даним винаходом також можуть бути використані в лікуванні раку в поєднанні з променевою терапією та/або хірургічним втручанням.

Як правило, застосування цитотоксичних та/або цитостатичних агентів в комбінації зі сполукою або композицією за даним винаходом буде слугувати для:

20 (1) надання більш високої ефективності у зниженні росту пухлини або навіть усунення пухлини в порівнянні зі введенням будь-якого з агентів окремо,

(2) забезпечення введення менших кількостей хіміотерапевтичних агентів, які вводять,

(3) забезпечення хіміотерапевтичного лікування, що добре переноситься пацієнтом, з меншою кількістю шкідливих фармакологічних ускладнень, ніж спостерігаються при хіміотерапії окремим агентом і деякими іншими комбінованими методами лікування,

25 (4) забезпечення лікування більш широкого спектру різних типів раку у ссавців, особливо у людей,

(5) забезпечення більш високого рівня відклику серед пацієнтів, що лікують,

(6) забезпечення більш тривалого часу виживання серед пацієнтів, що лікують, у порівнянні з стандартною хіміотерапією,

30 (7) забезпечення більш тривалого часу для прогресії пухлини, та/або

(8) надання результатів ефективності і переносимості, принаймні, не гірших, ніж у агентів, що використовуються окремо, в порівнянні з відомими випадками, коли інші комбінації агентів проти раку мають антагоністичні ефекти.

35 Додатково, сполуки формули (I) можуть бути використані як такі або в композиції, в дослідженнях і діагностиці, або як аналітичні стандарти, і т.п., які добре відомі в даній галузі техніки.

Сполуки за даним винаходом можуть діяти системно та/або місцево. Для цієї мети вони можуть бути введені прийнятним способом, таким як, наприклад, пероральний, парентеральний, легеневий, назальний, сублінгвальний, лінгвальний, букальний, ректальний, шкірний, трансдермальний, кон'юнктивальний шлях чи через вухо, або у вигляді імплантату чи стенту.

Для цих шляхів введення можна вводити сполуки за даним винаходом у прийнятних формах застосування.

45 Прийнятними для перорального введення є лікарські форми, які працюють так, як описано в рівні техніки, і доставляють сполуки за даним винаходом швидко та/або в модифікованій формі, що включає сполуки за даним винаходом в кристалічній та/або аморфній, та/або в розчиненій формі, такий як, наприклад, таблетки (з покриттям або без покриття, наприклад, таблетки з ентросолубільними покриттями або покриттями, розчинення яких затримується або які є нерозчинними і які контролюють вивільнення сполуки за даним винаходом), таблетки, які швидко розкладаються в ротовій порожнині або плівки/облатки, плівки/ліофілізати, капсули (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), таблетки з цукровим покриттям, гранули, пігулки, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

50 Парентеральне введення може відбуватися з уникненням стадії абсорбції (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньосерцево, інтраспінально або ендолімфарно) або з включенням поглинання (наприклад внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, крізьшкірно або внутрішньочеревно). Форми введення, прийнятні для парентерального введення являють собою, зокрема, препарати для ін'єкцій та інфузій у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошків.

60 Приклади, прийнятні для інших шляхів введення, являють собою фармацевтичні форми для

інгаляції (у тому числі порошкові інгалятори, небулайзери), краплі/розчини/спреї для носа; таблетки, що мають бути введені лінгвально, сублінгвально або за щоку, плівки/облатки або капсули, супозиторії, препарати для очей або вух, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, суміші для струшування), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (наприклад, пластирі), молочко, пасти, піни, присипки, імплантати або стенти.

Сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути перетворені в зазначені лікарські форми. Це може відбуватися відомим способом за допомогою змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними засобами. Такі допоміжні засоби включають, серед іншого, носії (наприклад, мікрокристалічну целюлозу, лактозу, маніт), розчинники (наприклад, рідкий поліетиленгліколь), емульгатори і диспергатори або зволожуючі агенти (наприклад, додецилсульфат натрію, олеат поліоксосорбітану), зв'язуючі речовини (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні і природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як, наприклад, аскорбінова кислота), барвники (наприклад неорганічні пігменти, такі як, наприклад, оксиди заліза) і ароматизатори та/або агенти, що маскують запах.

Даний винахід, додатково, забезпечує лікарські засоби, що містять, принаймні, одну сполуку за даним винаходом, як правило, разом з одним або більше інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними засобами, і їх застосування для цілей, зазначених вище.

Коли сполуки за даним винаходом вводять як фармацевтичні препарати людям або тваринам, то вони можуть бути надані самі по собі або у вигляді фармацевтичної композиції, яка містить, наприклад, від 0,1 % до 99,5 % (більш переважно від 0,5 % до 90 %) активного інгредієнта в комбінації з одним або більше інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними засобами.

Незалежно від обраного шляху введення, сполуки за винаходом загальної формули (I) та/або фармацевтичну композицію за даним винаходом складають в фармацевтично прийнятні дозовані форми традиційними способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки.

Фактичні рівні доз та період дії введення активних інгредієнтів в фармацевтичних композиціях за винаходом можуть бути змінені таким чином, щоб отримати кількість активного інгредієнта, яка є ефективною для досягнення бажаного терапевтичного відклику у конкретного пацієнта, не будучи токсичною для пацієнта.

Матеріали та методи:

Дані у відсотках в наступних тестах і прикладах являють собою відсотки за масою, якщо не вказано інше; частини є частинами за масою. Співвідношення розчинників, діапазони розведення і дані концентрації розчинів рідина/рідина в кожному випадку наведені, виходячи з об'єму.

Приклади були досліджені у вибраних біологічних аналізах один або декілька разів. При дослідженні більш, ніж один раз, дані представлені у вигляді середніх значень або медіанних значень, де

- середнє значення, також відоме як середньоарифметичне значення, являє собою суму отриманих значень, поділену на кількість досліджень, і

- медіанне значення являє собою середню кількість групи значень, в порядку зростання або зменшення. Якщо кількість значень в наборі даних непарна, медіанним є середнє значення. Якщо кількість значень в наборі даних парна, медіанним є середнє арифметичне двох середніх значень.

Приклади були синтезовані один або декілька разів. При синтезі більш, ніж один раз, дані біологічних аналізів являють собою середні значення або медіанні значення, розраховані з використанням наборів даних, отриманих в результаті досліджень однієї або декількох синтетичних партій.

Фармакологічні властивості сполук *in vitro* можуть бути визначені у відповідності з наступними аналізами і методами.

1a. Аналіз кінази CDK9 / CysT1:

CDK9 / CysT1-інгібіторну активність сполук за даним винаходом кількісно визначали із застосуванням CDK9 / CysT1 TR-FRET аналізу, як описано у наступних абзацах:

Рекомбінантні повнорозмірні His-мічені людські CDK9 та CysT1, експресовані у клітинах комах та очищені за допомогою Ni-NTA афінної хроматографії, були придбані у Invitrogen (кат. № PV4131). Як субстрат для кіназної реакції використовували біотинільований пептидний біотин-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-кінець в амідній формі), що може бути придбаний, наприклад, у компанії JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину тестової сполуки у ДМСО відбирали піпеткою у чорну мікротитраційну планшету малого об'єму на 384 лунки (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), додавали 2 мкл розчину CDK9 / СусТ1 у водному тестовому буфері [50 mM Tris/HCl pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1,0 mM дитіотреїтолу, 0,1 mM ортованадату натрію, 0,01 % (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)] та суміш інкубували протягом 15 хвилин при 22 °С, щоб дозволити попереднє зв'язування тестових сполук з ферментом перед початком кіназної реакції. Потім кіназну реакцію розпочинали шляхом додавання 3 мкл розчину аденозин-три-фосфату (АТФ, 16,7 мкМ => кінцева концентрація у 5 мкл тестовому об'ємі складає 10 мкМ) та субстрату (1,67 мкМ => кінцева концентрація у 5 мкл тестовому об'ємі складає 1 мкМ) у тестовому буфері та отриману у результаті суміш інкубували протягом періоду реакції 25 хвилин при 22 °С. Концентрацію CDK9 / СусТ1 регулювали залежно від активності партії ферменту та вибирали відповідним чином, щоб аналіз був в лінійному діапазоні, типові концентрації знаходилися у діапазоні 1 мкг/мл. Реакцію зупиняли шляхом додавання 5 мкл розчину TR-FRET реагентів, що проявляють, (0,2 мкМ стрептавідин-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] та 1 нМ анти-RB(pSer807/pSer811)-антитіло від BD Pharmingen [№ 558389] та 1,2 нМ LANCE EU-W1024 міченого анти-мишачого IgG антитіла [Perkin-Elmer, продукт № AD0077]) у водному розчині ЕДТК (100 mM ЕДТК, 0,2 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміна у 100 mM HEPES/NaOH pH 7,0).

Отриману у результаті суміш інкубували 1 годину при 22 °С, щоб дозволити утворення комплексу між фосфорильованим біотинільованим пептидом та реагентами, що проявляють. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали вимірюванням резонансного переносу енергії від Eu-хелату до стрептавідин-XL. Тому, флуоресцентні випромінювання при 620 нм та 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали у HTRF ридері, наприклад Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювань при 665 нм та при 622 нм брали як міру кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментна реакція без інгібітора = 0 % інгібування, усі інші тестові компоненти, але без фермента = 100 % інгібування). Зазвичай тестові сполуки тестували на тій самій мікротитраційній планшеті при 11 різних концентраціях у діапазоні від 20 мкМ до 0,1 нМ (20 мкМ, 5,9 мкМ, 1,7 мкМ, 0,51 мкМ, 0,15 мкМ, 44 нМ, 13 нМ, 3,8 нМ, 1,1 нМ, 0,33 нМ та 0,1 нМ, серії розведення готували окремо перед аналізом на основі 100-кратно концентрованих розчинів у ДМСО серійними розведеннями 1:3,4) у подвійних значеннях для кожної концентрації та значення IC₅₀ розраховували шляхом підгонки 4 параметрів з використанням програмного забезпечення для внутрішнього користування.

1b. Аналіз кінازی CDK9 / СусТ1 з високим вмістом АТФ

CDK9 / СусТ1-інгібіторну активність сполук за даним винаходом при високих концентраціях АТФ після попередньої інкубації фермента та тестових сполук кількісно визначали із застосуванням CDK9 / СусТ1 TR-FRET аналізу, як описано у наступних абзацах.

Рекомбінантні повнорозмірні His-мічені людські CDK9 та СусТ1, експресовані у клітинах комах та очищені за допомогою Ni-NTA афінної хроматографії, були придбані у Invitrogen (кат. № PV4131). Як субстрат для кіназної реакції використовували біотинільований пептидний біотин-Ttds-YISPLKSPYKISEG (С-кінець в амідній формі), що може бути придбаний, наприклад, у компанії JERINI peptide technologies (Berlin, Germany).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину тестової сполуки у ДМСО відбирали піпеткою у чорну мікротитраційну планшету малого об'єму на 384 лунки (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), додавали 2 мкл розчину CDK9 / СусТ1 у водному тестовому буфері [50 mM Tris/HCl pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1,0 mM дитіотреїтолу, 0,1 mM ортованадату натрію, 0,01 % (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)], та суміш інкубували протягом 15 хвилин при 22 °С, щоб дозволити попереднє зв'язування тестових сполук з ферментом перед початком кіназної реакції. Потім кіназну реакцію розпочинали шляхом додавання 3 мкл розчину аденозин-три-фосфату (АТФ, 3,3 мМ => кінцева концентрація у 5 мкл тестовому об'ємі складає 2 мМ) та субстрату (1,67 мкМ => кінцева концентрація у 5 мкл тестовому об'ємі складає 1 мкМ) у тестовому буфері, та отриману у результаті суміш інкубували протягом періоду реакції 25 хвилин при 22 °С. Концентрацію CDK9 / СусТ1 регулювали залежно від активності партії ферменту та вибирали відповідним чином, щоб аналіз був в лінійному діапазоні, типові концентрації знаходилися у діапазоні 0,5 мкг/мл. Реакцію зупиняли шляхом додавання 5 мкл розчину TR-FRET реагентів, що проявляють, (0,2 мкМ стрептавідин-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] та 1 нМ анти-RB(pSer807/pSer811)-антитіла від BD Pharmingen [№ 558389] та 1,2 нМ LANCE EU-W1024 міченого анти-мишачого IgG антитіла [Perkin-Elmer, продукт № AD0077]) у водному розчині ЕДТК (100 mM ЕДТК, 0,2 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміна у 100 mM HEPES/NaOH pH 7,0).

Отриману у результаті суміш інкубували 1 годину при 22 °С, щоб дозволити утворення комплексу між фосфорильованим біотинильованим пептидом та реагентами, що проявляють. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали вимірюванням резонансного переносу енергії від Eu-хелату до стрептавідин-XL. Тому, флуоресцентні випромінювання при 620 нм та 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали у HTRF ридері, наприклад Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювань при 665 нм та при 622 нм брали як міру кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментна реакція без інгібітора = 0 % інгібування, усі інші тестові компоненти, але без фермента = 100 % інгібування). Зазвичай тестові сполуки тестували на тій самій мікротитраційній планшеті при 11 різних концентраціях у діапазоні від 20 мкМ до 0,1 нМ (20 мкМ, 5,9 мкМ, 1,7 мкМ, 0,51 мкМ, 0,15 мкМ, 44 нМ, 13 нМ, 3,8 нМ, 1,1 нМ, 0,33 нМ та 0,1 нМ, серії розведення готували окремо перед аналізом на основі 100-кратно концентрованих розчинів у ДМСО серійними розведеннями 1:3,4) у подвійних значеннях для кожної концентрації, та значення IC₅₀ розраховували шляхом підгонки 4 параметрів з використанням програмного забезпечення для внутрішнього користування.

2a. Аналіз кінази CDK2 / CysE:

CDK2 / CysE-інгібіторну активність сполук за даним винаходом кількісно визначали із застосуванням CDK2 / CysE TR-FRET аналізу, як описано у наступних абзацах:

Рекомбінантні злиті білки GST та CDK2 людини і GST та CysE людини, експресовані у клітинах комах (Sf9) та очищені за допомогою глутатіон-сефарозної афінної хроматографії, були придбані у ProQinase GmbH (Freiburg, Germany). Як субстрат для кіназної реакції використовували біотинильований пептидний біотин-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-кінець в амідній формі), що може бути придбаний, наприклад, у компанії JERINI Peptide Technologies (Berlin, Germany).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину тестової сполуки у ДМСО відбирали піпеткою у чорну мікротитраційну планшету малого об'єму на 384 лунки (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), додавали 2 мкл розчину CDK2 / CysE у водному тестовому буфері [50 mM Tris/HCl pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1,0 mM дитіотреїтолу, 0,1 mM ортованадату натрію, 0,01 % (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)], та суміш інкубували протягом 15 хвилин при 22 °С, щоб дозволити попереднє зв'язування тестових сполук з ферментом перед початком кіназної реакції. Потім кіназну реакцію розпочинали шляхом додавання 3 мкл розчину аденозин-трифосфату (АТФ, 16,7 мкМ => кінцева концентрація у 5 мкл тестовому об'ємі складає 10 мкМ) та субстрату (1,25 мкМ => кінцева концентрація у 5 мкл тестовому об'ємі складає 0,75 мкМ) у тестовому буфері та отриману у результаті суміш інкубували протягом періоду реакції 25 хвилин при 22 °С. Концентрацію CDK2 / CysE регулювали залежно від активності партії ферменту та вибирали відповідним чином, щоб аналіз був в лінійному діапазоні, типові концентрації знаходилися у діапазоні 130 нг/мл. Реакцію зупиняли шляхом додавання 5 мкл розчину TR-FRET реагентів, що проявляють (0,2 мкМ стрептавідин-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] та 1 нМ анти-RB(pSer807/pSer811)-антитіла від BD Pharmingen [№ 558389] та 1,2 нМ LANCE EU-W1024 міченого анти-мишачого IgG антитіла [Perkin-Elmer, продукт № AD0077]) у водному розчині ЕДТК (100 mM ЕДТК, 0.2 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміна у 100 mM HEPES/NaOH pH 7,0).

Отриману у результаті суміш інкубували 1 годину при 22 °С, щоб дозволити утворення комплексу між фосфорильованим біотинильованим пептидом та реагентами, що проявляють. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали вимірюванням резонансного переносу енергії від Eu-хелату до стрептавідин-XL. Тому, флуоресцентні випромінювання при 620 нм та 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали у TR-FRET ридері, наприклад Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювань при 665 нм та при 622 нм брали як міру кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментна реакція без інгібітора = 0 % інгібування, усі інші тестові компоненти, але без ферменту = 100 % інгібування). Зазвичай тестові сполуки тестували на тій самій мікротитраційній планшеті при 11 різних концентраціях у діапазоні від 20 мкМ до 0,1 нМ (20 мкМ, 5,9 мкМ, 1,7 мкМ, 0,51 мкМ, 0,15 мкМ, 44 нМ, 13 нМ, 3,8 нМ, 1,1 нМ, 0,33 нм та 0,1 нМ, серії розведення готували окремо перед аналізом на основі 100-кратно концентрованих розчинів у ДМСО серійними 1:3,4 розведеннями) у подвійних значеннях для кожної концентрації та значення IC₅₀ розраховували шляхом підгонки 4 параметрів з використанням програмного забезпечення для внутрішнього користування.

2b. Аналіз кінази CDK2 / CysE з високим вмістом АТФ:

CDK2 / CysE-інгібіторну активність сполук за даним винаходом при вмісті 2 mM аденозин-трифосфату (АТФ) кількісно визначали із застосуванням аналізу CDK2 / CysE TR-FRET (TR-

FRET = перенос енергії флуоресценції з часовою роздільною здатністю), як описано у наступних абзацах.

Рекомбінантні злиті білки GST та CDK2 людини і GST та CysE людини, експресовані у клітинах комах (Sf9) та очищені за допомогою глутатіон-сепарозної афінної хроматографії, були придбані у ProQinase GmbH (Freiburg, Germany). Як субстрат для кіназної реакції використовували біотинільований пептидний біотин-Ttds-YISPLKSPYKISEG (C-кінець в амідній формі), що може бути придбаний, наприклад, у компанії JERINI peptide technologies (Berlin, Germany).

Для аналізу 50 нл 100-кратно концентрованого розчину тестової сполуки у ДМСО відбирали піпеткою у чорну мікротитраційну планшету малого об'єму на 384 лунки (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany), додавали 2 мкл розчину CDK2 / CysE у водному тестовому буфері [50 mM Tris/HCl pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1,0 mM дитіотреїтолу, 0,1 mM ортованадату натрію, 0,01 % (об./об.) Nonidet-P40 (Sigma)], та суміш інкубували протягом 15 хвилин при 22 °C, щоб дозволити попереднє зв'язування тестових сполук з ферментом перед початком кіназної реакції. Потім кіназну реакцію розпочинали шляхом додавання 3 мкл розчину АТФ (3,33 mM => кінцева концентрація у 5 мкл тестовому об'ємі складає 2 mM) та субстрату (1,25 мкМ => кінцева концентрація у 5 мкл тестовому об'ємі складає 0,75 мкМ) у тестовому буфері та отриману у результаті суміш інкубували протягом періоду реакції 25 хвилин при 22 °C. Концентрацію CDK2 / CysE регулювали залежно від активності партії ферменту та вибирали відповідним чином, щоб аналіз був в лінійному діапазоні, типові концентрації знаходилися у діапазоні 15 нг/мл. Реакцію зупиняли шляхом додавання 5 мкл розчину TR-FRET реагентів, що проявляють, (0,2 мкМ стрептавідин-XL665 [Cisbio Bioassays, Codolet, France] та 1 нМ анти-RB(pSer807/pSer811)-антитіла від BD Pharmingen [№ 558389] та 1,2 нМ LANCE EU-W1024 міченого анти-мишачого IgG антитіла [Perkin-Elmer, продукт № AD0077, як альтернатива може бути використано тербій-криптит-мічене анти-мишаче IgG антитіло від Cisbio Bioassays]) у водному розчині ЕДТК (100 mM ЕДТК, 0,2 % (мас./об.) бичачого сироваткового альбуміна у 100 mM HEPES/NaOH pH 7,0).

Отриману у результаті суміш інкубували 1 годину при 22 °C, щоб дозволити утворення комплексу між фосфорильованим біотинільованим пептидом та реагентами, що проявляють. Потім кількість фосфорильованого субстрату оцінювали вимірюванням резонансного переносу енергії від Eu-хелату до стрептавідин-XL. Тому, флуоресцентні випромінювання при 620 нм та 665 нм після збудження при 350 нм вимірювали у TR-FRET ридері, наприклад Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) або Viewlux (Perkin-Elmer). Співвідношення випромінювань при 665 нм та при 622 нм брали як міру кількості фосфорильованого субстрату. Дані нормалізували (ферментна реакція без інгібітора = 0 % інгібування, усі інші тестові компоненти, але без ферменту = 100 % інгібування). Зазвичай тестові сполуки тестували на тій самій мікротитраційній планшеті при 11 різних концентраціях у діапазоні від 20 мкМ до 0,1 нМ (20 мкМ, 5,9 мкМ, 1,7 мкМ, 0,51 мкМ, 0,15 мкМ, 44 нМ, 13 нМ, 3,8 нМ, 1,1 нМ, 0,33 нМ та 0,1 нМ, серії розведення готували окремо перед аналізом на основі 100-кратно концентрованих розчинів у ДМСО серійними 1:3,4 розведеннями) у подвійних значеннях для кожної концентрації та значення IC₅₀ розраховували шляхом підгонки 4 параметрів з використанням програмного забезпечення для внутрішнього користування.

3. Аналіз проліферації:

Культивовані клітини пухлини (HeLa, клітини пухлини шийки матки людини, ATCC CCL-2; NCI-H460, клітини недрібноклітинної карциноми легенів людини, ATCC HTB-177; A2780, клітини карциноми яєчників людини, ECACC № 93112519; DU 145, клітини гормон-незалежної карциноми простати людини, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu-ADR, клітини мультирезистентної карциноми шийки матки людини, EPO-GmbH Berlin; Caco-2, клітини карциноми товстої та прямої кишки людини, ATCC HTB-37; B16F10, клітини мишачої меланоми, ATCC CRL-6475) висівали на планшету при густині 5000 клітин/лунка (DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 клітин/лунка (NCI-H460, HeLa), 2500 клітин/лунка (A2780), 1500 клітин/лунка (Caco-2) або 1000 клітин/лунка (B16F10) у мультититраційній планшеті на 96 лунок в 200 мкл їх відповідного середовища для росту з додаванням 10 % ембріональної бичачої сироватки. Через 24 години, клітини з однієї планшети (планшета нульового значення) забарвлювали кристалічним фіолетовим (див. нижче), тоді як середовище інших планшет замінювали свіжим культуральним середовищем (200 мкл), до якого додавали тестові речовини при різних концентраціях (0 мкМ, а також у діапазоні 0,001-10 мкМ; кінцева концентрація розчинника диметилсульфоксида становила 0,5 %). Клітини інкубували протягом 4 днів у присутності тестових сполук. Клітинну проліферацію визначали шляхом забарвлення клітин кристалічним фіолетовим: клітини фіксували шляхом додавання 20 мкл/точка вимірювання 11 % розчину глутарового альдегіду протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Після трьох циклів миття фіксованих клітин водою, планшети висушували при

кімнатній температурі. Клітини забарвлювали шляхом додавання 100 мкл/точка вимірювання 0,1 % розчину кристалічного фіолетового (pH 3,0). Після трьох циклів миття забарвлених клітин водою, планшети висушували при кімнатній температурі. Барвник розчиняли шляхом додавання 100 мкл/точка вимірювання 10 % розчину оцтової кислоти. Екстинкцію визначали за допомогою фотометрії при довжині хвилі 595 нм. Зміну кількості клітин, у відсотках, розраховували шляхом нормалізації виміряного значення до значення екстинкції планшети нульового значення (=0 %) та екстинкції необроблених (0 мкМ) клітин (=100 %). Значення IC₅₀ (інгібуюча концентрація при 50 % максимального ефекта) визначали за допомогою підгонки 4 параметрів.

Клітини неадгерентної MOLM-13 гострого мієлоїдного лейкозу людини (DSMZ ACC 554) висівали при густині 5000 клітина/лунок у мультититраційну планшету на 96 лунок у 100 мкл середовища росту із додаванням 10 % ембріональної бичачої сироватки. Через 24 години, життєздатність клітин однієї планшети (планшета нульового значення) визначали за допомогою люмінесцентного аналізу життєздатності клітин Cell Titre-Glo (Promega), у той час як 50 мкл середовища, що містило тестову сполуку, додавали до лунок інших планшет (кінцеві концентрації в діапазоні 0,001-10 мкМ та контролі ДМСО; кінцева концентрація розчинника диметилсульфоксиду становила 0,5 %). Життєздатність клітин оцінювали після 72-годинного впливу за допомогою люмінесцентного аналізу життєздатності клітин Cell Titre-Glo (Promega). Значення IC₅₀ (інгібуюча концентрація при 50 % максимального ефекта) визначали шляхом підгонки 4 параметрів даних вимірювання, які нормалізували до оброблених клітин в основі (ДМСО) (=100 %) та дані вимірювання були взяті негайно перед впливом сполуки (=0 %).

4. Аналіз розчинності при рівноважному струшуванні колби:

4a) Термодинамічна розчинність у воді

Термодинамічну розчинність сполук у воді визначали методом рівноважного струшування колби (див. наприклад: E.H. Kerns, L. Di: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, 276-286, Burlington, MA, Academic Press, 2008). Готували насичений розчин лікарського засобу та розчин змішували протягом 24 годин, щоб забезпечити досягнення рівноваги. Розчин центрифугували для видалення нерозчинної фракції та концентрацію сполуки у розчині визначали з використанням стандартної калібрувальної кривої. Для підготовки зразка, 2 мг твердої сполуки зважували у 4 мл скляній віалі. Додавали 1 мл фосфатного буфера pH 6,5. Суспензію перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Після цього розчин центрифугували. Для отримання зразка для калібрування стандарту, 2 мг твердого зразка розчиняли у 30 мл ацетонітрилу. Після впливу ультразвуку розчин розводили водою до 50 мл. Зразок та стандарти кількісно визначали за допомогою ВЕРХ з УФ детектуванням. Для кожного зразка отримували два об'єми впорскування в трьох екземплярах (5 та 50 мкл). Для стандарту отримували три об'єми впорскування (5 мкл, 10 мкл та 20 мкл).

Хроматографічні умови:

Колонка ВЕРХ: Xterra MS C18 2,5 мкм 4,6 × 30 мм

Об'єм впорскування: Зразок: 3 × 5 мкл та 3 × 50 мкл

Стандарт: 5 мкл, 10 мкл, 20 мкл

Потік: 1,5 мл/хв

Рухома фаза: кислотний градієнт:

A: Вода / 0,01 % TFA

B: Ацетонітрил / 0,01 % TFA

0 хв → 95 %A 5 %B

0-3 хв → 35 %A 65 %B, лінійний градієнт

3-5 хв → 35 %A 65 %B, ізократичний

5-6 хв → 95 %A 5 %B, ізократичний

УФ детектор: довжина хвилі близько максимуму поглинання (від 200 до 400 нм)

Площі впорскувань зразка та стандарту, а також розрахунок значення розчинності (у мг/л) визначали за допомогою програмного забезпечення ВЕРХ (Waters Empower 2 FR).

4b) Термодинамічна розчинність у цитратному буфері pH 4

Термодинамічну розчинність визначали методом рівноважного струшування колби

[Edward H. Kerns and Li Di (2008) Solubility Methods in: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods, p276-286. Burlington, MA: Academic Press].

Готували насичений розчин лікарського препарату та розчин змішували протягом 24 годин, щоб забезпечити досягнення рівноваги. Розчин центрифугували для видалення нерозчинної фракції та концентрацію сполуки у розчині визначали з використанням стандартної калібрувальної кривої.

Для підготовки проби 1,5 мг твердої сполуки зважували у 4 мл скляній віалі. Додавали 1 мл

цитратного буфера рН 4. Суспензію поміщали у змішувач та змішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Після цього розчин центрифугували. Для приготування зразка для стандартного калібрування, 0,6 мг твердого зразка розчиняли у 19 мл ацетонітрил/вода 1:1. Після впливу ультразвуку розчин доводили ацетонітрилом/водою 1:1 до 20 мл.

5 Зразок і стандарти кількісно визначали за допомогою ВЕРХ з УФ- детектуванням. Для кожного зразка отримували два об'єми впорскування в трьох екземплярах (5 та 50 мкл). Для стандарту отримували три об'єми впорскування (5 мкл, 10 мкл та 20 мкл).

Хімічні реактиви:

10 Цитратний буфер рН 4 (MERCK Art. 109435; 1 л буфер, що складається з 11,768 г лимонної кислоти, 4,480 г гідроксиду натрію, 1,604 г соляної кислоти)

Хроматографічні умови були наступними:

Колонка ВЕРХ: Xterra MS C18 2,5 мкм 4,6 × 30 мм

Об'єм впорскування: Зразок: 3 × 5 мкл та 3 × 50 мкл

Стандарт: 5 мкл, 10 мкл, 20 мкл

15 Потік: 1,5 мл/хв

Рухома фаза: кислотний градієнт:

A: Вода / 0,01 % TFA

B: Ацетонітрил / 0,01 % TFA

0 хв: 95 %A 5 %B

20 0-3 хв: 35 %A 65 %B, лінійний градієнт

3-5 хв: 35 %A 65 %B, ізократичний

5-6 хв: 95 %A 5 %B, ізократичний

Уф детектор: довжина хвилі близько максимуму поглинання (від 200 до 400 нм)

25 Площі впорскувань зразка та стандарту, а також розрахунок значення розчинності (у мг/л) визначали за допомогою програмного забезпечення ВЕРХ (Waters Empower 2 FR).

5. Аналіз проникності Caco-2:

Клітини Caco-2 (придбані у DSMZ Braunschweig, Germany) висівали при густині $4,5 \times 10^4$ клітин на лунку у вставні планшети на 24 лунки, з розміром пор 0,4 мкм, та вирощували протягом 15 днів у середовищі DMEM із додаванням 10 % ембріональної бичачої сироватки, 1 % GlutaMAX (100x, GIBCO), 100 од./мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину (GIBCO) та 1 % замінних амінокислот (100 x). Клітини витримували при 37 °C у зволоженій атмосфері 5 % CO₂. Середовище змінювали кожні 2-3 дні. Перед початком аналізу проникнення, культуральне середовище змінювали на heres-карбонатний транспортний буфер, що не містить FCS (рН 7,2). Для оцінки цілісності моношарів вимірювали трансепітеліальний електричний опір (TEER). 35 Тестові сполуки попередньо розчиняли у ДМСО та додавали до апікального або базолатерального відділення у кінцевій концентрації 2 мкМ у транспортному буфері. Перед та після 2 годинного інкубування при 37 °C зразки відбирали з обох відділень. Аналіз вмісту сполуки виконували після осадження метанолом за допомогою аналізу ЖХ/МС/МС. Проникність (Papp) розраховували у від апікального до базолатерального (A → B) та від базолатерального до апікального (B → A) напрямків. Видиму проникність розраховували за наступним рівнянням:

$$Papp = (Vr/Po)(1/S)(P2/t),$$

45 в якій Vr являє собою об'єм середовища у приймальній камері, Po являє собою вимірювану площу або висоту піку тестового лікарського засобу у донорській камері при t=0, S являє собою площу поверхні моношару, P2 являє собою вимірювану площу піку тестового лікарського засобу у приймальній камері після 2 годинного інкубування та t являє собою час інкубування. Співвідношення базолатерального (B) до апікального (A) витікання розраховували шляхом ділення Papp B-A на Papp A-B. Додатково розраховували відновлення сполуки. Для класифікування класу проникності були використані такі еталонні сполуки: антипирин, піразосин, верапаміл, флувастатин, циметидин, ранітидин, атенолол, сульфасалазин.

50 6. Аналіз карбоангідази

Принцип аналізу засновано на гідролізі 4-нітрофенілацетату карбоангідазами (Pocker & Stone, Biochemistry, 1967, 6, 668), з наступним фотометричним визначенням продукту барвника 4-нітрофеноляту при 400 нм за допомогою 96-канального спектрофотометра.

55 2 мкл тестових сполук, розчинених у ДМСО (100-кратна кінцева концентрація), у діапазоні концентрацій 0,03-10 мкмол/л (кінцева), відбирали піпеткою у чотирьох екземплярах у лунки мікротитраційної планшети на 96 лунок. Лунки, що містять розчинник без тестових сполук, використовували як реперні значення (1. Лунки без карбоангідази для корекції неферментативного гідролізу субстрату, та 2. Лунки з карбоангідазою для визначення активності неінгібованого фермента).

60 188 мкл аналітичного буфера (10 ммоль/л Tris/HCl, рН 7,4, 80 ммоль/л NaCl), з або без 3

одиниць/лунка карбоангідрази-1 [=карбоангідраза-1 людини (Sigma, №C4396)] для визначення інгібування карбоангідрази-1, або 3 одиниць/лунка карбоангідрази-2 [= карбоангідраза-2 людини (Sigma, №C6165)] для вимірювання інгібування карбоангідрази-2, відбирали піпеткою у лунки мікротитраційної планшети. Ферментну реакцію розпочинали шляхом додавання 10 мікролітрів розчину субстрату (1 ммоль/л 4-нітрофенілацетату (Fluka №4602), розчиненого у безводному ацетонітрилі (кінцева концентрація субстрату: 50 мкмоль/л). Планшету інкубували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Поглинання вимірювали фотометрично при довжині хвилі 400 нм. Ферментне інгібування розраховували після нормалізації виміряних значень до поглинання реакцій у лунках без фермента (=100 % інгібування) та до поглинання реакцій у лунках з неінгібованим ферментом (=0 % інгібування). Значення IC_{50} визначали за допомогою підгонки 4 параметрів за допомогою власного програмного забезпечення компанії.

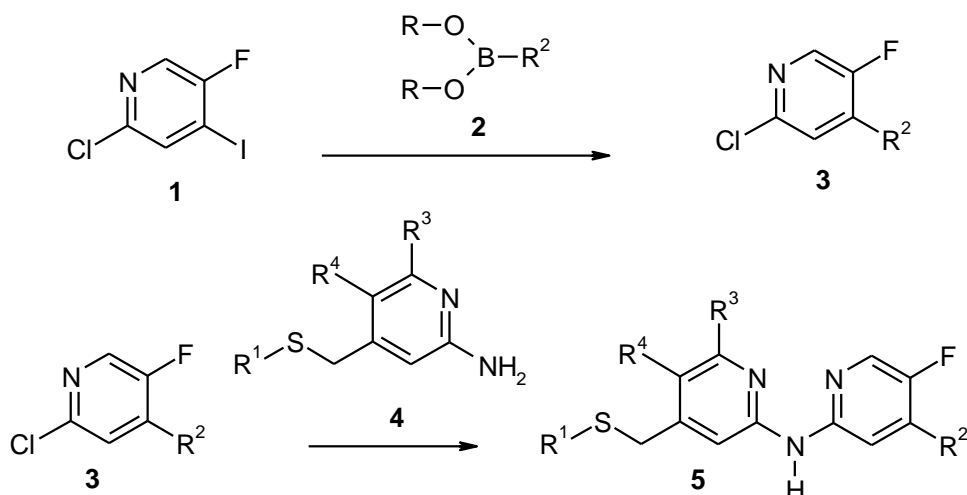
Приклади одержання

Синтез сполук

Синтез похідних 5-фтор-N-(піридин-2-іл)піридин-2-аміну формули (I) відповідно до даного винаходу переважно проводять відповідно загальних маршрутів синтезу, як показано на Схемах 1-6.

На додаток до зазначених шляхів, описаних нижче, також можуть бути використані й інші способи для синтезу цільових сполук відповідно до загальновідомих знань фахівця в галузі органічного синтезу. Тому, порядок перетворень, приклади яких наведені на наступних схемах, не призначений для обмеження, та відповідні стадії синтезу з різних схем можуть бути об'єднані з одержанням додаткових маршрутів синтезу. Крім того, взаємоперетворення будь-якого із замісників R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та/або R^5 може бути досягнуто до та/або після ілюстративних перетворень. Ці модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп, відщеплення захисних груп, відновлення або окислення функціональних груп, галогенування, заміщення металом водню, з'єднаного з вуглецевим атомом, реакції сполучення, каталізовані металом, заміщення або інші реакції, відомі фахівцям у даній галузі техніки. Ці перетворення включають ті, які вводять функціональність, що дозволяє подальше взаємоперетворення замісників. Відповідні захисні групи та їх введення і розщеплення добре відомі фахівцю в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene and P.G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, Wiley 1999). Конкретні приклади описані в наступних абзацах. Крім того, цілком можливо, що дві або більше послідовні стадії можуть бути здійснені без обробки, яку проводять між зазначеними стадіями, наприклад, реакція "в одному реакторі", як це добре відомо фахівцям у даній галузі техніки.

Геометрія сульфоксिमінного фрагмента надає сполукам загальної формули (I) хіральності. Розділення рацемічних сульфоксिमінів на їх енантіомери може бути досягнуто способами, відомими фахівцям у даній галузі техніки, переважно за допомогою препаративної ВЕРХ на хіральній стаціонарній фазі.



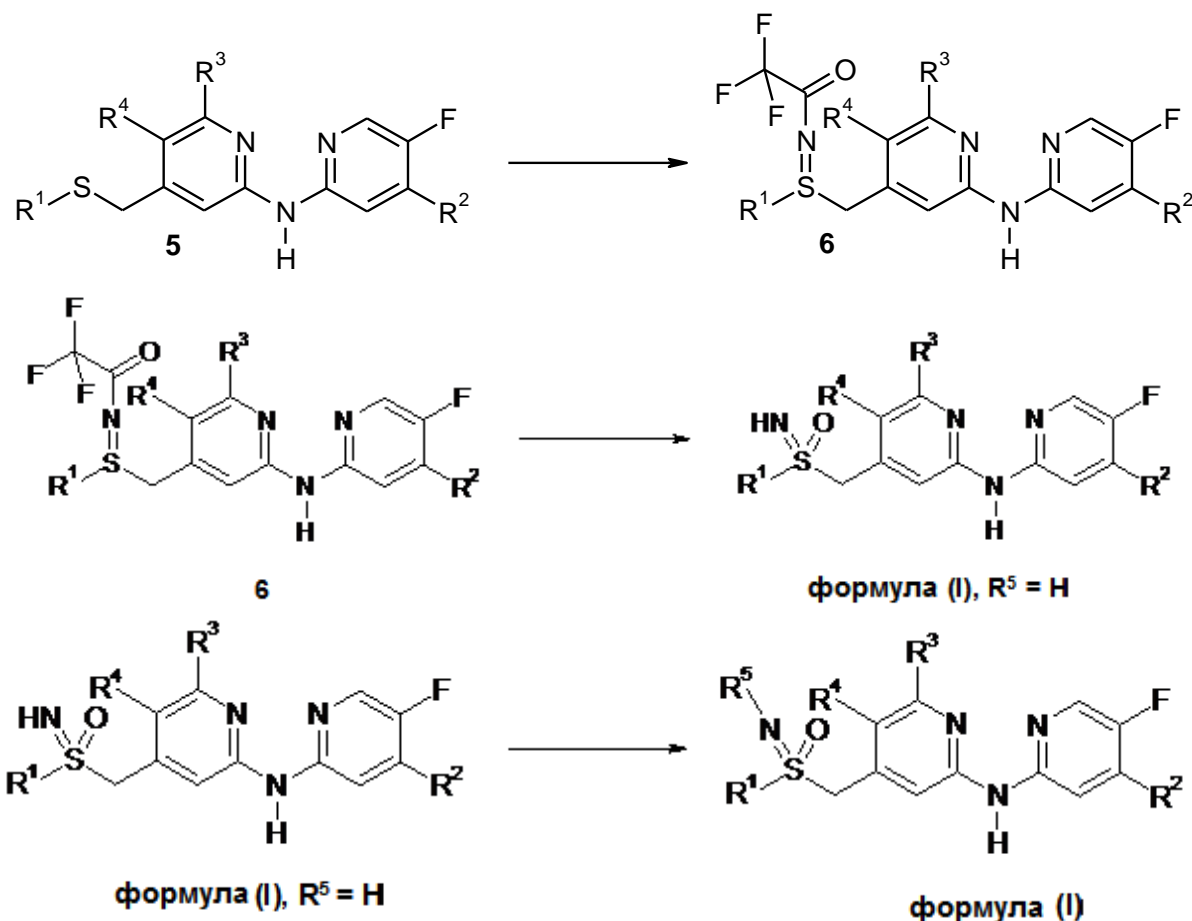


Схема 1

5

Схема 1 ілюструє переважний підхід синтезу сполук загальної формули (I). На першій стадії, 2-хлор-5-фтор-4-йодпіридин (1; CAS№ 884494-49-9) вводять в реакцію з похідним боронової кислоти R^2 -B(OR)₂ формули (2), в якій R^2 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), з одержанням сполуки формули (3). Похідним боронової кислоти (2) може бути боронова кислота ($R = -H$) або складний ефір боронової кислоти, наприклад, її ізопропіловий ефір ($R = -CH(CH_3)_2$), переважно складний ефір, отриманий з піна колу, в якому проміжна сполука боронової кислоти утворює 2-арил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан ($R-R = -C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$).

10

Реакції сполучення каталізовані паладієвими каталізаторами, наприклад, Pd(0) каталізаторами, такими як тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) [Pd(PPh₃)₄], трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) [Pd₂(dba)₃], або Pd(II) каталізаторами, такими як дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладій(II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂], ацетат та трифенілфосфін паладію(II), або дихлоридом [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію.

15

Реакцію переважно здійснюють в суміші розчинника, такого як 1,2-диметоксіетан, діоксан, ДМФА, DME, ТГФ або ізопропанол, з водою та в присутності основи, такої як карбонат калію, бікарбонат натрію або фосфат калію.

20

(огляд: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 та посилання, наведені в цьому документі).

Реакцію проводять при температурах в діапазоні від кімнатної температури (тобто приблизно 20 °C) до температури кипіння відповідного розчинника. Крім того, реакцію можуть проводити при температурах вище температури кипіння, використовуючи колби для високого тиску та мікрохвильову піч. Реакція переважно завершується через 1-36 години часу реакції.

25

На другій стадії, сполуку формули (3) вводять в реакцію з прийнятним піридин-2-аміном формули (4), в якій R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), з одержанням сполуки формули (5). Ця реакція сполучення може бути проведена за допомогою каталізованої паладієм реакції крос-сполучення C-N (для огляду реакцій крос-сполучення C-N див. наприклад: а) L. Jiang, S.L. Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004).

30

Переважно в даній заявці описане застосування трис(добензиліденацетон)дипаладію(0), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан) та карбонату цезію в діоксані. Реакції переважно протікають в атмосфері аргону протягом 3-48 годин при 100 °С у мікрохвильовій печі або на масляній бані.

На третій стадії, імінуванням сполуки формули (5) одержують відповідний сульффілімін формули (6) (див. наприклад: а) С. Bolm et al, Organic Letters, 2004, 6, 1305; б) J. Krüger et al, WO 2012/038411). Зазначене імінування переважно проводять за допомогою реакції сполуки формули (5) з трифторацетамідом та прийнятим окисником, таким як 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїн, в присутності солі лужного металу трет-бутанолу, такої як трет-бутоксид натрію, в циклічному етері, такому як тетрагідрофуран та діоксан або їх суміші, як розчиннику.

Окисненням сульффіліміну формули (6) з наступним зняттям захисної трифторацетильної групи одержують N-незахищений сульфоксिमін формули (I) ($R^5=H$) (див. наприклад: а) A. Plant et al, WO 2006/037945; б) J. Krüger et al, WO 2012/038411). Зазначене окиснення переважно проводять шляхом реакції сполук формули (6) з сіллю лужного металу пермарганцевої кислоти, такою як перманганат калію, в аліфатичному кетоні формули $C_1-C_2-C(O)-C_1-C_2$ -алкіл, такому як ацетон, як розчиннику. За винятком випадків, коли трифторацетильна група, присутня в сполуках формули (6), була відщеплена в вищевказаному процесі окиснення, вона може бути видалена за допомогою обробки отриманої проміжної сполуки прийнятною основою, такою як карбонат лужного або лужноземельного металу, переважно карбонат калію, в прийнятному спирті, такому як аліфатичний спирт C_1-C_6 -алкіл-ОН, переважно метанол. Зазначене окиснення також переважно проводять шляхом реакції сполук формули (6) з окисником на основі пероксомоносульфату, таким як Oxone® (CAS № 37222-66-5), в суміші прийнятих розчинників, такий як метанол/water, та, у разі необхідності, якщо вимагатимуть обставини, додатковому ДМФА, при регулюванні рН реакційної суміші водним розчином гідроксиду калію з одержанням N-незахищеного сульфоксими́ну формули (I) ($R^5=H$).

Піридин-2-аміни формули (4) є комерційно доступними в певних випадках, або можуть бути одержані за допомогою способів, відомих фахівцю в даній галузі техніки, наприклад з відповідного 4-гідроксиметилпіридин-2-аміну шляхом перетворення гідроксигрупи, яку він містить, на прийнятну групу, що відходить, таку як хлор або бром, з наступним нуклеофільним заміщенням тіолом загальної формули R^1-SH , в якій R^1 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I). За потреби, аміногрупа, присутня в зазначеному 4-гідроксиметилпіридин-2-аміні може бути захищена прийнятною захисною групою. Захисні групи аміногруп, присутніх в аналогічних сполуках, та способи їх введення та видалення добре відомі фахівцю в даній галузі техніки, див. наприклад T.W. Greene і P.G.M. Wuts в: Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley (1999). Тіоли формули R^1-SH відомі фахівцю в даній галузі техніки та є комерційно доступними у великому асортименті.

N-незахищені сульфоксими́ни формули (I) ($R^5=H$) можуть бути введені в реакцію з одержанням N-функціоналізованих похідних формули (I). Існує багато способів одержання N-функціоналізованих сульфоксими́нів шляхом функціоналізації азоту сульфоксими́нної групи:

- Алкілювання: див. наприклад: а) U. Lücking et al, US 2007/0232632; б) C.R. Johnson, J. Org. Chem. 1993, 58, 1922; в) C. Bolm et al, Synthesis 2009, 10, 1601.

- Ацилювання: див. наприклад: а) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. 2004, 10, 2942; б) C. Bolm et al, Synthesis 2002, 7, 879; в) C. Bolm et al, Chem. Europ. J. 2001, 7, 1118.

- Арилювання: див. наприклад: а) C. Bolm et al, Tet. Lett. 1998, 39, 5731; б) C. Bolm et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 169; в) C. Bolm et al, Synthesis 2000, 7, 911; д) C. Bolm et al, J. Org. Chem. 2005, 70, 2346; е) U. Lücking et al, WO 2007/71455.

- Реакція з ізоціанатами: див. наприклад: а) V.J. Bauer et al, J. Org. Chem. 1966, 31, 3440; б) C. R. Johnson et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 6594; в) S. Allenmark et al, Acta Chem. Scand. Ser. B 1983, 325; д) U. Lücking et al, US 2007/0191393.

- Реакція з сульфонілхлоридами: див. наприклад: а) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. 1970, 92, 7369; б) C.R. Johnson et al, J. Org. Chem. 1978, 43, 4136; в) A.C. Barnes, J. Med. Chem. 1979, 22, 418; д) D. Craig et al, Tet. 1995, 51, 6071; е) U. Lücking et al, US 2007/191393.

- Реакція з хлорформіатами: див. наприклад: а) P.B. Kirby et al, DE 2129678; б) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2183; в) P. Stoss et al, Chem. Ber. 1978, 111, 1453; д) U. Lücking et al, WO 2005/37800.

- Реакція з бромціаном: див. наприклад: а) D.T. Sauer et al, Inorganic Chemistry 1972, 11, 238; б) C. Bolm et al, Org. Lett. 2007, 9, 2951; в) U. Lücking et al, WO 2011/29537.

Альтернативний варіант синтезу похідних 5-фтор-N-(піридин-2-іл)піридин-2-аміну формули (I) відповідно до даного винаходу описаний на Схемі 2.

На першій стадії, сполуку формули (3), в якій R^2 є таким, як визначено для сполуки загальної

формули (I), вводять в реакцію з прийнятим піридин-2-аміном формули (7), в якій R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), з одержанням сполуки формули (8). Ця реакція сполучення може бути проведена за допомогою каталізованої паладієм реакції крос-сполучення C-N (для огляду реакцій крос-сполучення C-N див. наприклад: а) L. Jiang, S.L. Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004).

Переважно в даній заявці описане застосування трис(добензиліденацетон)дипаладію(0), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан) та карбонату цезію в діоксані. Реакції переважно протікають в атмосфері аргону протягом 3-48 годин при 100 °C у мікрохвильовій печі або на масляній бані.

Піридин-2-аміни формули (7) є комерційно доступними в певних випадках, або можуть бути одержані за допомогою способів, відомих фахівцю в даній галузі техніки, наприклад відновленням відповідних карбонових кислот або їх ефірів.

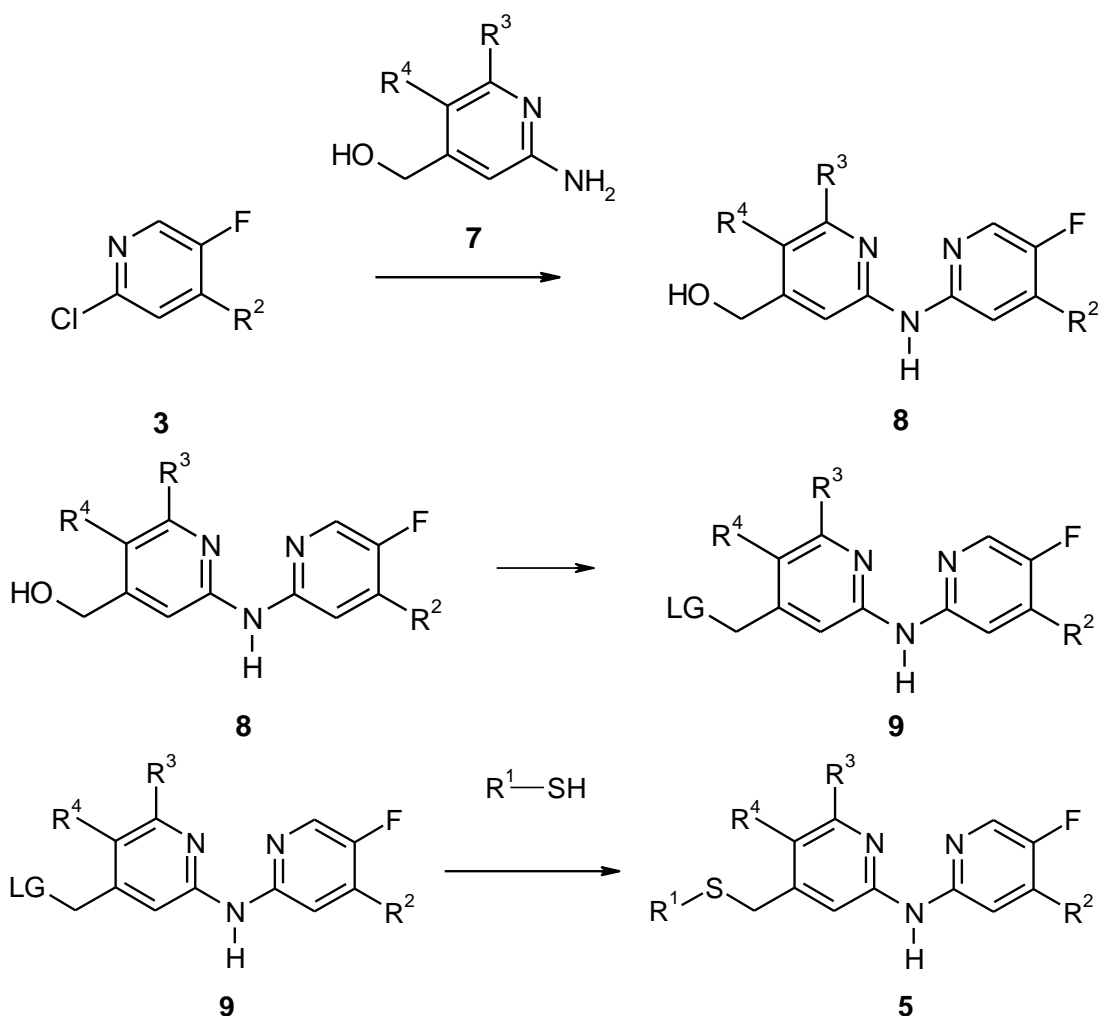


Схема 2

На другій стадії, сполуку формули (8), в якій R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), перетворюють на сполуку формули (9), в якій R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), та в якій LG являє собою групу, що відходить, переважно хлор або бром. Переважно в даній заявці описане застосування тіонілхлориду в NMP або ДМФА та ДХМ з утворенням бензилхлоридних похідних ($LG=Cl$). Для утворення бензилбромідних похідних ($LG=Br$) застосовують тетрабромметан та трифенілфосфан в ДХМ (див. наприклад: Polla et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2004, 12, 1151).

На третій стадії, сполуку формули (9) перетворюють на тіоефір формули (5), в якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), за допомогою реакції з прийнятим тіолом формули R^1SH , в якій R^1 є таким, як визначено для сполуки формули (I), в основних умовах, одержуючи відповідний тіоефір формули (5) (див. наприклад: Sammond et al,

Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3519). Тіолі формули R^1-SH відомі фахівцю в даній галузі техніки та комерційно доступні в значній множині.

На кінцевих стадіях, тіоефір формули (5) перетворюють на відповідний сульфоксид формули (I), як описано на Схемі 1.

5 Інший альтернативний варіант синтезу похідних 5-фтор-N-(піридин-2-іл)піридин-2-аміну формули (I) відповідно до даного винаходу описаний на Схемі 3.

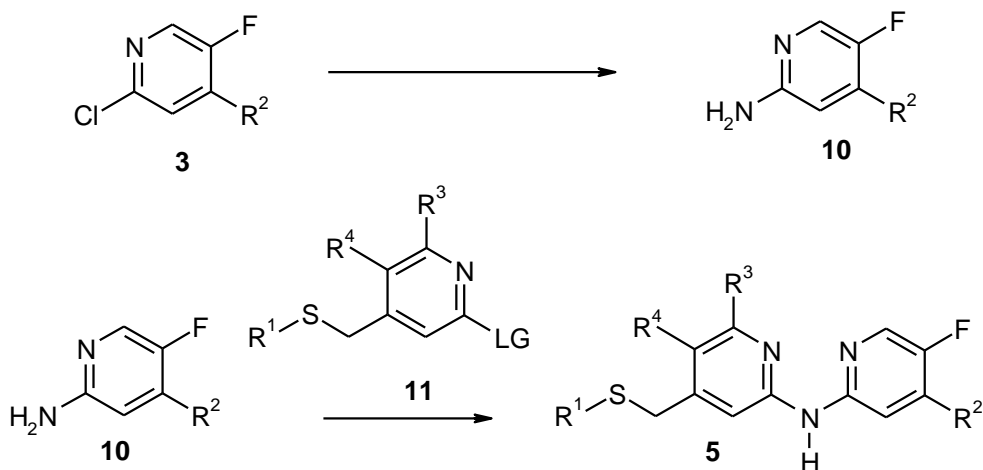


Схема 3

На першій стадії, сполуку формули (3), в якій R^2 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), перетворюють на 5-фтор-піридин-2-амін формули (10). Ця реакція може бути проведена за допомогою каталізованої паладієм реакції крос-сполучення C-N (для огляду реакцій крос-сполучення C-N див. наприклад: а) L. Jiang, S.L. Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004).

Переважно в даній заявці описане застосування біс(триметилсиліл)аміду літію, трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6''-триізопропілбіфенілу в ТГФ. Реакції переважно протікають в атмосфері аргону протягом 3-24 годин при 60 °C на масляній бані.

На другій стадії, сполуку формули (10) вводять в реакцію з прийнятним похідним піридину формули (11), в якій R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), та в якій LG являє собою групу, що відходить, переважно хлор, з одержанням сполуки формули (5). Ця реакція сполучення може бути проведена за допомогою каталізованої паладієм реакції крос-сполучення C-N (для огляду реакцій крос-сполучення C-N див. наприклад: а) L. Jiang, S.L. Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004).

Переважно в даній заявці описане застосування трис(добензиліденацетон)дипаладію(0), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан) та карбонату цезію в діоксані. Реакції переважно протікають в атмосфері аргону протягом 3-48 годин при 100 °C в мікрохвильовій печі або на масляній бані. Переважно також в даній заявці описане застосування адуку хлор(2-дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6''-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл][2-(2-аміноетил)феніл] паладію(II) метил-трет-бутилефіру, 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6''-триізопропілбіфенілу та фосфату калію в толуолі та NMP. Реакції переважно протікають в атмосфері аргону протягом 2-24 годин при 100-130 °C в мікрохвильовій печі або на масляній бані.

На кінцевих стадіях, тіоефір формули (5) перетворюють на відповідний сульфоксид формули (I), як описано на Схемі 1.

Похідні піридину формули (11) можуть бути одержані за допомогою способів, відомих фахівцю в даній галузі техніки, наприклад шляхом перетворення галометильної групи на тіоефір, присутній в сполуці формули (11), використовуючи тиол формули R^1-SH , в якій R^1 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), аналогічним чином, як описано вище для піридинамінів формули (4) та для перетворення проміжних сполук формули (9) на тіоефіри формули (5) на Схемі 2. Попередники зазначених галометилпіридинів відомі фахівцю в даній галузі техніки та комерційно доступні в певних випадках.

Інший альтернативний варіант синтезу похідних 5-фтор-N-(піридин-2-іл)піридин-2-аміну

формули (I) відповідно до даного винаходу описаний на Схемі 4.

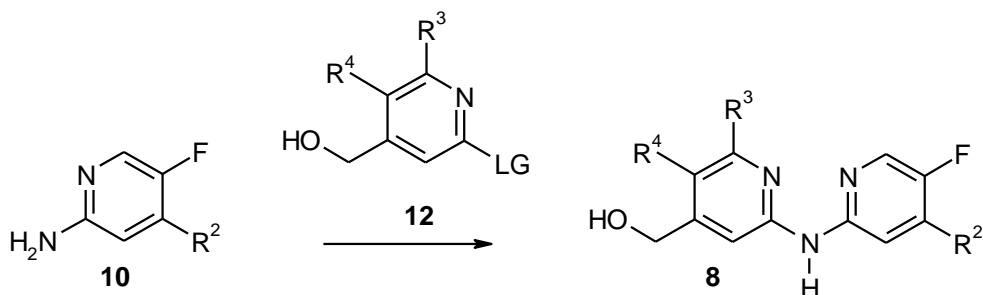


Схема 4

5

На першій стадії, сполуку формули (10), в якій R² є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), вводять в реакцію з прийнятним похідним піридину формули (12), в якій R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), та в якій LG являє собою групу, що відходить, переважно хлор, з одержанням сполуки формули (8). Ця реакція сполучення може бути проведена за допомогою каталізованої паладієм реакції крос-сполучення C-N (для огляду реакцій крос-сполучення C-N див. наприклад: а) L. Jiang, S.L. Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004).

10

Переважно в даній заявці описане застосування адукту хлор(2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладію(II) метил-трет-бутилефіру, 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6'-триізопропілбіфенілу та фосфату калію в толуолі та NMP. Реакції переважно протікають в атмосфері аргону протягом 2-24 годин при 100-130 °C в мікрохвильовій печі або на масляній бані.

15

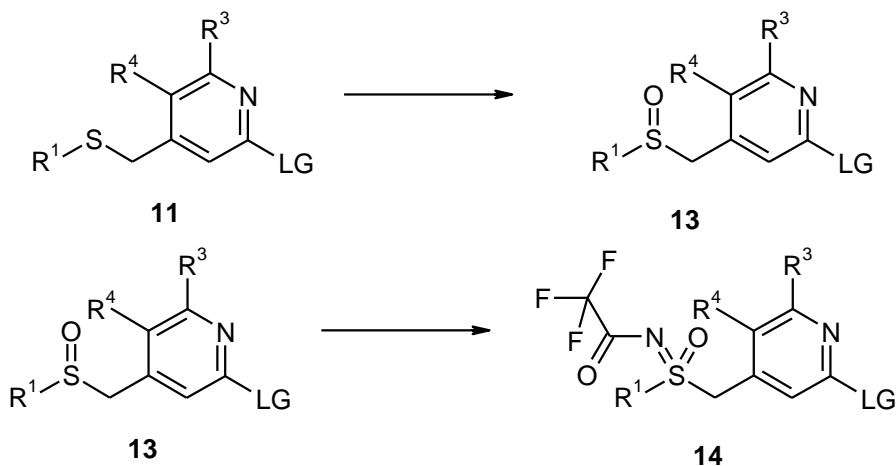
На наступних стадіях, бензиловий спирт формули (8) спочатку перетворюють на відповідний тіоефір формули (5), як описано на Схемі 2, та потім перетворюють на відповідний сульфоксिमін формули (I), як описано на Схемі 1.

20

Похідні піридину формули (12) відомі фахівцю в даній галузі техніки, та комерційно доступні в значній множині.

Інший альтернативний варіант синтезу похідних 5-фтор-N-(піридин-2-іл)піридин-2-аміну формули (I) відповідно до даного винаходу описаний на Схемі 5.

25



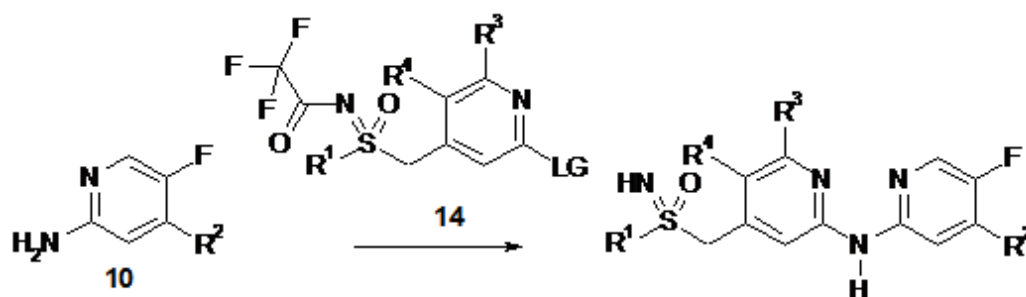
формула (I), R⁵ = H

Схема 5

На першій стадії, тіоефір формули (11), в якій R¹, R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), та в якій LG являє собою групу, що відходить, переважно хлор, окислюють до відповідного сульфоксиду формули (13). Існує багато способів окислення тіоефіру до відповідного сульфоксиду (див. наприклад: (a) M.H. Ali et al, Synthesis 1997, 764; (b) M.C. Carreno, Chem. Rev. 1995, 95, 1717; (c) I. Patel et al, Org. Proc. Res. Dev. 2002, 6, 225; (d) N. Khair et al, Chem. Rev. 2003, 103, 3651). Переважно в даній заявці описане застосування пер

йодної кислоти та хлорида заліза(III).
На другій стадії, за допомогою каталізованого родієм імінування сульфоксиду формули (13) одержують відповідний сульфоксидін формули (14) (див. наприклад: Bolm et al, Org. Lett. 2004, 6, 1305).

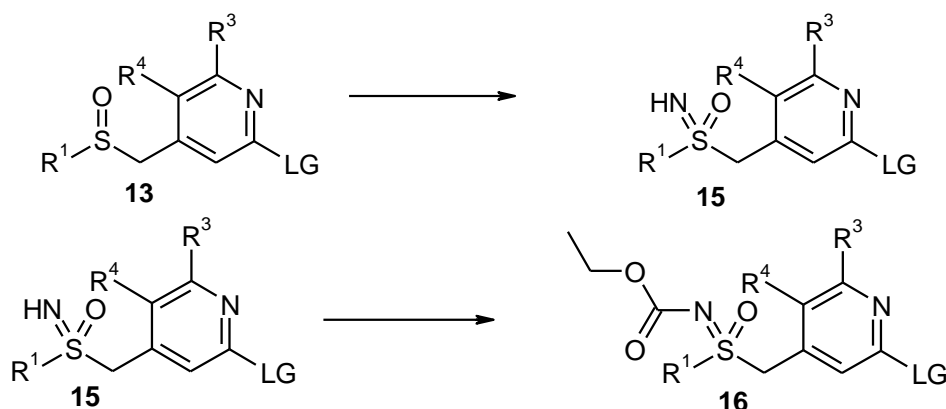
На третій стадії, сполуку формули (10), в якій R² є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), вводять в реакцію з сульфоксидіном формули (14) з одержанням незахищеного сульфоксидіну формули (I) (R⁵=H). Ця реакція сполучення може бути проведена за допомогою каталізованого родієм імінування реакції крос-сполучення C-N (для огляду реакцій крос-сполучення C-N див. наприклад: a) L. Jiang, S.L. Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004).

Переважно в даній заявці описане застосування адукту хлор(2-дициклогексилфосфіно-2",4",6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл] паладію(II) метил-трет-бутилефіру, 2-(дициклогексилфосфіно)-2",4",6'-триізопропілбіфенілу та фосфату калію в толуолі та NMP. Реакції переважно протікають в атмосфері аргону протягом 1-24 годин при 100-130 °C в мікрохвильовій печі або на масляній бані.

Інший альтернативний варіант синтезу похідних 5-фтор-N-(піридин-2-іл)піридин-2-аміну формули (I) відповідно до даного винаходу описаний на Схемі 6.

На першій стадії, сульфоксид формули (13), в якій R¹, R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), та в якій LG являє собою групу, що відходить, переважно хлор, перетворюють на незахищений сульфоксидін формули (15) за допомогою каталізованого родієм імінування з наступним видаленням захисних груп в основних умовах (див. наприклад: Bolm et al, Org. Lett. 2004, 6, 1305).

На другій стадії, незахищений сульфоксидін формули (15), в якій R¹, R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки загальної формули (I), перетворюють на захищений сульфоксидін формули (16) за допомогою реакції з етилхлорформіатом в піридині (див. наприклад: a) P.B. Kirby et al, DE 2129678; b) D.J. Cram et al, J. Am. Chem. Soc. 1974, 96, 2183; c) P. Stoss et al, Chem. Ber. 1978, 111, 1453; d) U. Lücking et al, WO 2005/37800).



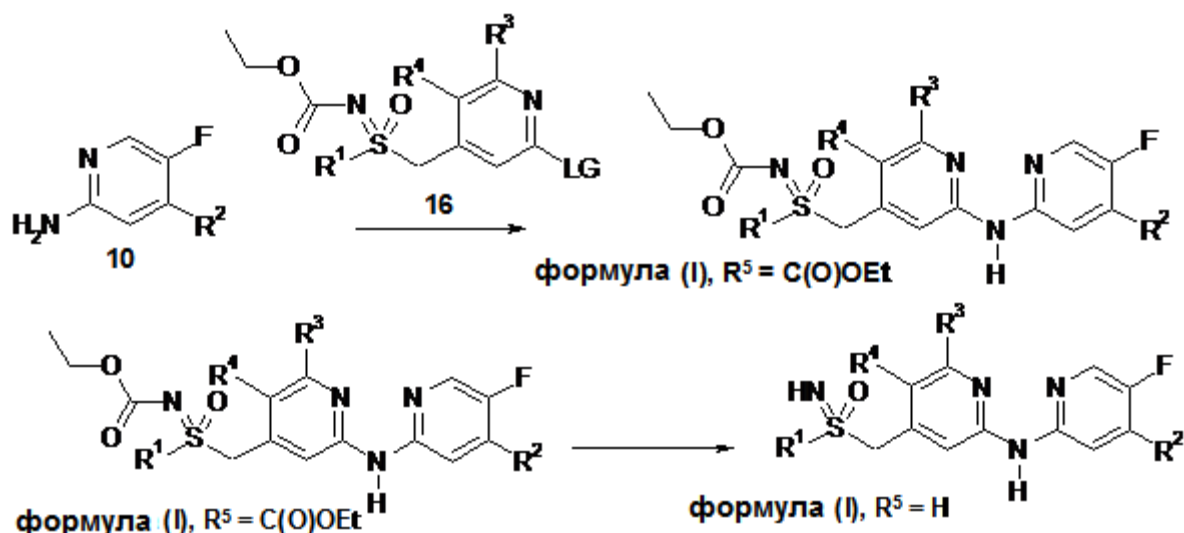


Схема 6

На третій стадії, сполуку формули (10), в якій R^2 є таким, як визначено для сполуки загальної формули (I), вводять в реакцію з сульфоксимином формули (16) з одержанням захищеного сульфоксими́ну формули (I) ($R^5 = C(O)OEt$). Ця реакція сполучення може бути проведена за допомогою каталізованої паладієм реакції крос-сполучення C-N (для огляду реакцій крос-сполучення C-N див. наприклад: а) L. Jiang, S.L. Buchwald в 'Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions', 2nd ed.: A. de Meijere, F. Diederich, Eds.: Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004).

Переважно в даній заявці описане застосування адукту хлор(2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл] паладію(II) метил-трет-бутилефіру, 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6'-триізопропілбіфенілу та фосфату калію в толуолі та NMP. Реакції переважно протікають в атмосфері аргону протягом 1-24 годин при 100-130 °C в мікрохвильовій печі або на масляній бані.

На останній стадії, захищений сульфоксими́н формули (I) ($R^5 = C(O)OEt$) перетворюють на незахищений сульфоксими́н формули (I) ($R^5 = H$) за допомогою реакції з сіллю лужного металу аліфатичного спирту формули C_1 - C_4 -алкіл-ОН у відповідному аліфатичному спирті. Переважно в даній заявці описане застосування етоксиду натрію в етанолі при 60 °C.

Одержання сполук:

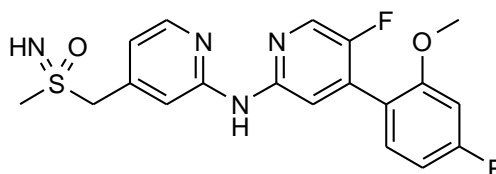
Скорочення, використані при описі хімії та в Прикладах, наведених далі:

br (уширений); $CDCl_3$ (дейтерований хлороформ); cHex (циклогексан); d (дублет); dd (дублет дублетів); dt (дублет триплетів); ДХМ (дихлорметан); DIPEA (ди-ізо-пропілетиламін); DME (1,2-диметоксіетан), ДМФА (N, N-диметилформамід); ДМСО (диметилсульфоксид); екв. (еквівалент); ES (електрозпилення); EtOAc (етилацетат); EtOH (етанол); iPrOH (ізо-пропанол); mCPBA (мета-хлорпероксибензойна кислота), MeCN (ацетонітрил), MeOH (метанол); MS (мас-спектрометрія); NMP (N-метилпіролідін-2-он); NBS (N-бромсукцинімід), ЯМР (ядерний магнітний резонанс); Oxone® (потрійна сіль $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$); p (пентет); $Pd(dppf)Cl_2$ (комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном); q (квартет); КТ (кімнатна температура); s (синглет); нас. водн. (насичений водний); SiO_2 (силікагель); TFA (трифтороцтова кислота); TFAA (трифтороцтовий ангідрид), ТГФ (тетрагідрофуран); tr (триплет); trd (триплет дублетів).

Назви за номенклатурою IUPAC прикладів сгенеровані з використанням програми 'ACD/Name batch версія 12.01' від ACD LABS.

Приклад 1:

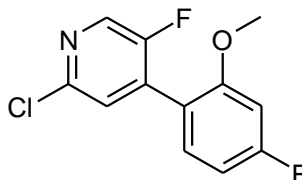
(рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін



Одержання проміжної сполуки 1.1:

2-Хлор-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин

5



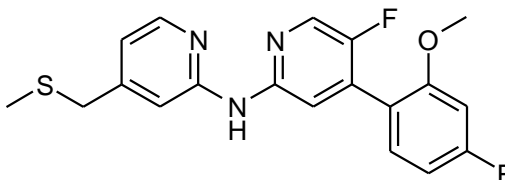
Зразок 2-хлор-5-фтор-4-йодпіридину (1000 мг; 3,88 ммоль; APAC Pharmaceutical, LLC), (4-фтор-2-метоксифеніл)боронової кислоти (660 мг; 3,88 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (449 мг; 0,38 ммоль) в 1,2-диметоксietані (10,0 мл) та 2М водному розчині карбонату калію (5,8 мл) дегазували з використанням аргону. Зразок перемішували в атмосфері аргону протягом 4 годин при 100 °С. Після охолодження, зразок розбавляли етилацетатом та ТГФ і промивали насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували з використанням фільтру Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (від гексану до гексану/етилацетату 50 %), одержуючи бажаний продукт (947 мг; 3,70 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,27 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 6,75 (м, 2H), 3,83 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 1.2:

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін

20



Зразок, що містить 2-хлор-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин (400 мг; 1,57 ммоль), 4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-амін (483 мг; 3,13 ммоль; UkrOrgSynthesis Ltd.), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан) (40 мг; 0,07 ммоль) та карбонат цезію (765 мг; 2,35 ммоль) в діоксані (6,0 мл), дегазували з використанням аргону. Трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (21 мг; 0,02 ммоль) додавали під аргон та зразок перемішували в закритій колбі для високого тиску протягом 5 годин при 100 °С. Після охолодження, зразок розбавляли водним розчином хлориду натрію та екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні фази фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (від гексану до гексану/етилацетату 30 %), одержуючи бажаний продукт (556 мг; 1,48 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,15 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,35 (br, 1H), 7,29 (м, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,75 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 2,03 (с, 3H).

Одержання кінцевого продукту:

Під аргон, розчин 2,2,2-трифторацетаміду (195 мг; 1,73 ммоль) в діоксані (0,5 мл) по краплям додавали до розчину трет-бутоксиду натрію (111 мг; 1,15 ммоль) в діоксані (0,6 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Після цього до перемішаної суміші по краплям додавали свіжоприготовлений розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (247 мг; 0,86 ммоль) в діоксані (0,6 мл) / ТГФ (1,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Потім зразок перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. В кінці, до перемішаної суміші по краплям додавали розчин 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну (430 мг; 1,15 ммоль) в діоксані (1,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Суміш перемішували

протягом 60 хвилин при 10 °С. Суміш розбавляли толуолом (2,0 мл) при охолодженні та додавали водний розчин сульфату натрію (145 мг; 1,15 ммоль в 2,0 мл води), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 15 °С. Додавали водний розчин хлориду натрію та зразок екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні фази фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували, одержуючи неочищений 2,2,2-трифтор-N-
 5-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетамід, який використовували без додаткового очищення.

До залишку додавали ацетон (6,0 мл) та перманганат калію (814 мг; 5,15 ммоль) та суміш перемішували при 50 °С протягом 90 хвилин. Додавали додатковий перманганат калію (223 мг; 1,42 ммоль) та перемішування продовжували при 50 °С протягом 4 годин. В кінці, додавали додатковий перманганат калію (305 мг; 1,93 ммоль) та перемішування продовжували при 50 °С протягом 150 хвилин. Після охолодження, зразок фільтрували, залишок промивали ацетоном та об'єднані фільтрати концентрували.

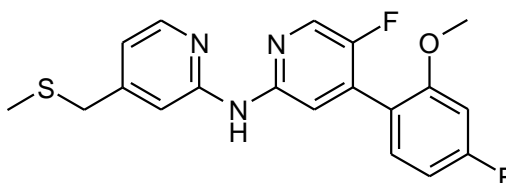
Залишок розчиняли в MeOH (60 мл), додавали карбонат калію (182 мг; 1,32 ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин при КТ. Зразок розбавляли водним розчином хлориду натрію та екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні фази фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт (50 мг; 0,12 ммоль).

| | |
|----------------|--|
| Система: | Waters Autopurification system: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100 |
| Колонка: | XBrigde C18 5 мкм 100 × 30 мм |
| Розчинник: | A=H ₂ O+0,2 % NH ₃ (32 %) |
| | B=MeCN |
| Градiєнт: | 0-8 хв 15-50 % B |
| Потік: | 50 мл/хв. |
| Температура: | КТ |
| Розчин: | 132 мг / 2 мл ДМФА/MeOH 1:1 |
| Вприскування: | 2 × 1 мл |
| Виявлення: | DAD діапазон сканування 210-400 нм |
| | MS ESI+, ESI-, діапазон сканування 160-1000 m/z |
| Час утримання: | 3,39 - 3,88 хв |
| MS(ES+): | m/z=404 |

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO, 300K) δ = 9,80 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,91 (м, 2H), 4,36 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,72 (с, 1H), 2,88 (с, 3H).

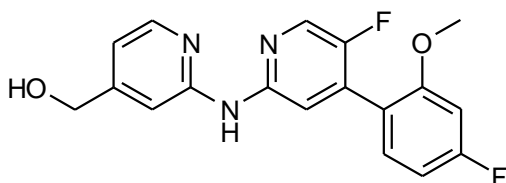
Альтернативна методика одержання проміжної сполуки 1.2:

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін



Одержання проміжної сполуки 1.3:

(2-[[5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл)метанол



Зразок, що містить 2-хлор-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин (411 мг; 1,61 ммоль),

(2-амінопіридин-4-іл)метанол (200 мг; 1,61 ммоль; ABCR GmbH & Co. KG), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан) (418 мг; 0,72 ммоль) та карбонат цезію (784 мг; 2,41 ммоль) в діоксані (8,0 мл) дегазували з використанням аргону. Трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (147 мг; 0,16 ммоль) додавали в атмосфері аргону та зразок перемішували протягом 29 годин при 100 °С. Після охолодження, додавали додатковий (2-амінопіридин-4-іл)метанол (100 мг; 0,81 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан) (118 мг; 0,20 ммоль) та трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (74 мг; 0,08 ммоль) та суміш перемішували протягом 19 годин при 100 °С. Після охолодження, зразок розбавляли етилацетатом та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ / EtOH 9:1), одержуючи бажаний продукт (389 мг; 1,13 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO, 300K) δ = 9,66 (с, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 5,31 (тр, 1H), 4,44 (д, 2H), 3,76 (с, 3H).

Одержання кінцевого продукту (Альтернативне одержання проміжної сполуки 1.2):

Тіонілхлорид (0,19 мл; 2,55 ммоль) по краплям додавали до перемішаного розчину (2-([5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно)піридин-4-іл)метанолу (350 мг; 1,01 ммоль) в ДХМ (4,0 мл) та NMP (0,4 мл) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 7 годин при КТ. Зразок розбавляли водним розчином бікарбонату натрію та водним розчином хлориду натрію та екстрагували ДХМ (3х). Об'єднані органічні фази фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували, одержуючи неочищений N-[4-(хлорметил)піридин-2-іл]-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін, який використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

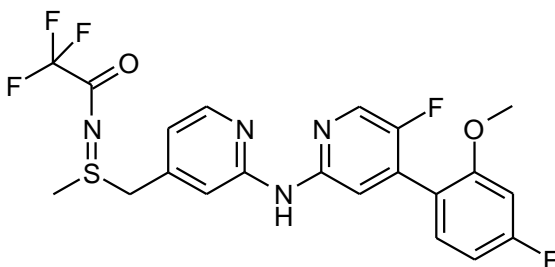
Залишок повторно розчиняли в EtOH (12,0 мл) та отриманий розчин охолоджували до 0 °С. До перемішаного розчину порціями додавали метантіолат натрію (158 мг; 2,26 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 4 годин при КТ, потім її розбавляли ДХМ та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (ДХМ/EtOH 95:5), одержуючи бажаний продукт (301 мг; 0,81 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,15 (м, 2H), 7,61 (м, 1H), 7,40 (br, 2H), 7,29 (м, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,75 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 2,03 (с, 3H).

Альтернативна методика одержання Прикладу 1:

Одержання проміжної сполуки 1.4:

(рац)-2,2,2-Трифтор-N-[(2-([5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно)піридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід



В атмосфері аргону, розчин 2,2,2-трифторацетамід (2,53 г; 22,4 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) по краплям додавали розчину трет-бутоксиду натрію (1,43 г; 14,9 ммоль) в ТГФ (12,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Після цього до перемішаної суміші по краплям додавали свіжоприготовлений розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (3,20 г; 11,2 ммоль) в ТГФ (12,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. В кінці, до перемішаної суміші по краплям додавали розчин 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-[4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл]піридин-2-аміну (5,57 г; 14,9 ммоль; проміжна сполука 1.2) в діоксані (12,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Суміш перемішували протягом 60 хвилин при 10 °С. Зразок розбавляли толуолом (40,0 мл) при охолодженні та додавали водний розчин сульфату натрію (1,88 г; 14,9 ммоль в 40,0 мл води), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 15 °С. Зразок екстрагували три рази (3х) етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водним розчином хлориду натрію, фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на

силікагелі (від ДХМ до ДХМ/EtOH 95:5), одержуючи бажаний продукт (4,71 г; 9,72 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,29 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,50 (br, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 6,79 (м, 3H), 4,52 (д, 1H), 4,21 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,71 (с, 3H).

Альтернативне одержання кінцевого продукту (Приклад 1):

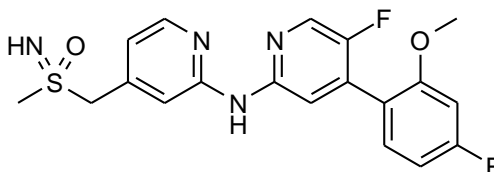
Водний розчин гідроксиду калію (25 %) по краплям додавали до перемішаного розчину 2,2,2-трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетаміду (4,64 г; 9,58 ммоль) в ДМФА (350 мл), метанолі (100 мл) та воді (100 мл), коректуючи рН до 10,5. Додавали Oxone® (5,00 г; 8,14 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Протягом цього часу рН утримували на рівні 10-11, за допомогою додавання по краплям водного розчину гідроксиду калію (25 %), при необхідності. Суміш фільтрували та осад на фільтрі промивали надлишком ДХМ. рН фільтрату коректували до 6-7, використовуючи розчин соляної кислоти (15 %). Фільтрат промивали водним розчином хлориду натрію, потім водним розчином тіосульфату натрію (10 %). Під час випарювання розчинників з використанням роторного випарника, тверда речовина осаджувалася з розчину. Осаджену тверду речовину відділяли фільтруванням з відсмоктуванням, промивали ДХМ та діізопропіловим ефіром і висушували, одержуючи бажаний продукт (2,61 г; 6,43 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMCO, 300K) δ = 9,82 (с, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,90 (м, 2H), 4,35 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (с, 1H), 2,87 (с, 3H).

Приклад 2 та 3:

Енантіомери

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін



(рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін (3,47 г) розділяли на окремі енантіомери за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ.

| | | | | |
|---------------------------|--|-------------|---------------------|--|
| Система: | Sepiatec: Prep SFC100, | | | |
| Колонка: | Chiralpak IC 5 мкм 250 × 30 мм | | | |
| Розчинник: | CO ₂ / 2-пропанол 70/30+0,4 % DEA | | | |
| Потік: | 100 мл/хв. | | | |
| Тиск (вихід) | 150 бар | | | |
| Температура: | 40 °C | | | |
| Розчин: | 3,468 г / 55 мл ДХМ / MeOH 2:1 | | | |
| Вприскування: | 112 × 0,49 мл | | | |
| Виявлення: | УФ 254 нм | | | |
| | Час утримання в хв. | чистота в % | вихід | конкретне оптичне обертання: |
| Приклад 2 Енантіомер 1 | 7,0 - 8,1 | 99,15 | 1,31 г (3,24 ммоль) | [α] _D ²⁰ =12,0° +/- 0,15° (ДМСО, 589 нм, 20 °C). |
| Приклад 3 Енантіомер 2 | 8,5 - 10,5 | 96,98 | 1,32 г (3,26 ммоль) | [α] _D ²⁰ = -13,8° +/- 0,25° (ДМСО, 589 нм, 20 °C). |

Приклад 2: (+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, 300 K): δ [м.ч.] = 9,80 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,90 (м, 2H), 4,37 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (с, 1H), 2,87 (с, 3H).

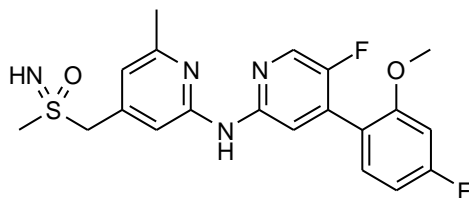
Приклад 3: (-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, 300 K): δ [м.ч.] = 9,80 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,16 (м, 1H), 7,78 (м,

1H), 7,59 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,90 (м, 2H), 4,37 (д, 1H), 4,33 (д, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,72 (с, 1H), 2,87 (с, 3H).

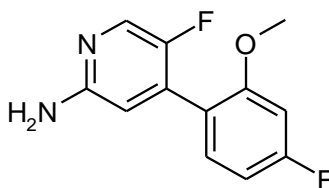
Приклад 4:

5 (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін



Одержання проміжної сполуки 4.1:

10 5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін



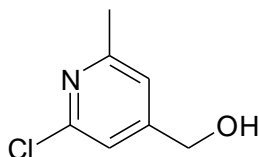
15 Розчин біс(триметилсиліл)аміду літію в ТГФ (1М; 20,5 мл; 20,53 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) додавали до суміші 2-хлор-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридину (2,50 г; 9,78 ммоль; проміжна сполука 1.1), трис(добензиліденацетон)дипаладію (0) (0,18 г; 0,20 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6''-триізопропілбіфенілу (0,19 г; 0,39 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) в ТГФ (16,3 мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 60 °С протягом 6 годин. Суміш охолоджували до -40 °С

20 та додавали воду (10 мл). Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури при перемішуванні, додавали твердий хлорид натрію та суміш двічі екстрагували етилацетатом (2х). Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 60 %), одержуючи бажаний продукт (2,04 г; 8,64 ммоль).

25 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 7,95 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 6,72 (м, 2H), 6,46 (м, 1H), 4,33 (br, 2H), 3,61 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 4.2:

(2-Хлор-6-метилпіридин-4-іл)метанол



30

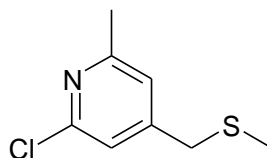
До перемішаного розчину 2-хлор-6-метилпіридин-4-карбонової кислоти (10,00 г; 55,4 ммоль; Maybridge) в ТГФ (100 мл) при 0 °С додавали 1М розчин комплексу боран-тетрагідрофуран в ТГФ (221,5 мл; 221,5 ммоль). Суміш залишали реагувати при КТ протягом ночі. Потім до

35 перемішаної суміші обережно додавали MeOH (22 мл) при охолодженні на льодяній бані. Зразок розбавляли етилацетатом та промивали водним розчином гідроксиду натрію (1N) та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ДХМ / EtOH 95:5), одержуючи чистий продукт (7,24 г; 45,9 ммоль).

40 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 7,18 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 4,72 (д, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,17 (tr, 1H).

Одержання проміжної сполуки 4.3:

2-Хлор-6-метил-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин



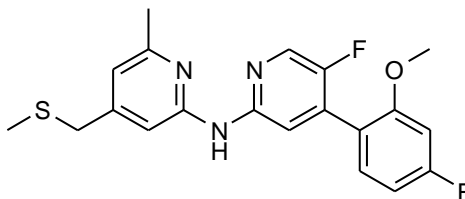
До перемішаного розчину (2-хлор-6-метилпіридин-4-іл)метанола (7,20 г; 45,7 ммоль) в ДМФА (200 мл) при 0 °С по краплям додавали тіонілхлорид (8,3 мл; 114,2 ммоль). Суміш залишали реагувати при 10 °С протягом 2 годин. Потім суміш концентрували, одержуючи неочищений продукт 2-хлор-4-(хлорметил)-6-метилпіридин (17,08 г).

Неочищений 2-хлор-4-(хлорметил)-6-метилпіридин (8,04 г) розчиняли в ацетоні (250 мл) та по краплям при перемішуванні додавали водний розчин метантіолату натрію (21 %, 18,3 мл, 54,8 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.). Суміш перемішували при КТ протягом 3 годин, потім додавали додатковий водний розчин метантіолату натрію (21 %, 15,3 мл, 45,7 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) та суміш перемішували при КТ протягом ночі. В кінці, додавали додатковий водний розчин метантіолату натрію (21 %, 15,3 мл, 45,7 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) та суміш перемішували при КТ протягом 6 годин. Зразок розбавляли етилацетатом та водним розчином хлориду натрію. Суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 20 %), одержуючи бажаний продукт (7,05 г; 37,6 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 7,12 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 4.4:

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін



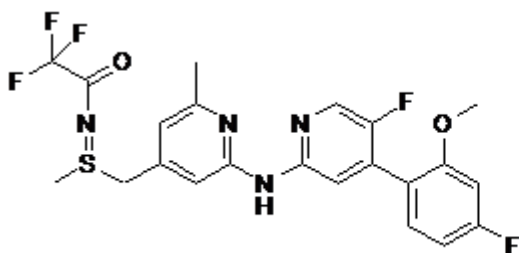
Зразок, що містить 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін (852 мг; 3,61 ммоль), 2-хлор-6-метил-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин (677 мг; 3,61 ммоль) та карбонат цезію (1410 мг; 4,33 ммоль) в діоксані (8,3 мл), дегазували з використанням аргону. Додавали (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан) (81 мг; 0,14 ммоль) та трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (69 мг; 0,08 ммоль) в атмосфері аргону та зразок перемішували в закритій колбі для високого тиску протягом 3 годин при 100 °С. Додавали додатковий (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфан) (81 мг; 0,14 ммоль) та трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (69 мг; 0,08 ммоль) в атмосфері аргону та зразок перемішували в закритій колбі для високого тиску протягом додаткових 20 годин при 100 °С.

Після охолодження, суміш розбавляли етилацетатом та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 50 %), одержуючи бажаний продукт (628 мг; 1,62 ммоль).

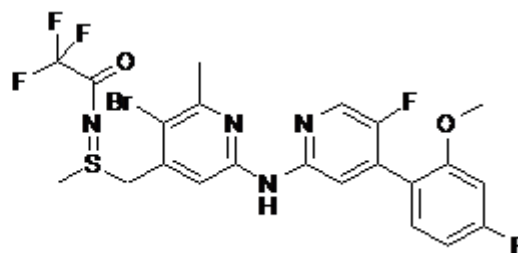
Одержання проміжних сполук 4.5 та 4.6:

(рац)-2,2,2-Трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-метилпіридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід та

(рац)-N-[[3-бром-6-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-2-метилпіридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетамід



Проміжна сполука 4.5



Проміжна сполука 4.6

В атмосфері аргону, розчин 2,2,2-трифторацетаміду (125 мг; 1,11 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) по краплям додавали до розчину трет-бутоксиду натрію (71 мг; 0,74 ммоль) в ТГФ (1,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Після цього до перемішаної суміші по краплям додавали свіжоприготовлений розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (158 мг; 0,55 ммоль) в ТГФ (1,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. В кінці, до перемішаної суміші по краплям додавали розчин 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-(6-метил-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл)піридин-2-аміну (286 мг; 0,74 ммоль) в ТГФ (1,5 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Суміш перемішували протягом 60 хвилин при 10 °С. Зразок розбавляли толуолом (4,0 мл) при охолодженні та додавали водний розчин сульфату натрію (93 мг; 0,74 ммоль в 7,0 мл води), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 15 °С. Зразок тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водним розчином хлориду натрію, фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 100 %), одержуючи бажаний продукт 2,2,2-трифтор-N-{[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетамід (134 мг; 0,27 ммоль) та побічний продукт N-{[(3-бром-6-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-2-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}-2,2,2-трифторацетамід (110 мг; 0,19 ммоль).

Проміжна сполука 4.5:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,18 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,33 (br, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 4,49 (д, 1H), 4,16 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,48 (с, 3H).

Проміжна сполука 4.6:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,18 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 4,77 (д, 1H), 4,36 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,63 (с, 3H).

Одержання кінцевого продукту:

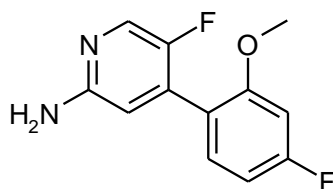
Водний розчин гідроксиду калію (25 %) по краплям додавали до перемішаного розчину 2,2,2-трифтор-N-{[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетаміду (126 мг; 0,25 ммоль) в метанолі (5,0 мл) та воді (1,8 мл), коректуючи рН до 10,5. Додавали Oxone® (132 мг; 0,22 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Протягом цього часу рН утримували на рівні 10-11, за допомогою додавання по краплям водного розчину гідроксиду калію (25 %), при необхідності. Через 4,5 години, додавали додатковий Oxone® (33 мг; 0,05 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 2,5 годин. рН утримували на рівні 10-11, за допомогою додавання по краплям водного розчину гідроксиду калію (25 %), при необхідності. Суміш фільтрували та осад на фільтрі промивали надлишком ДХМ. Фільтрат промивали водним розчином хлориду натрію, потім водним розчином тіосульфату натрію (10 %). Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (від ДХМ до ДХМ/етанол 10 %), одержуючи бажаний продукт (38 мг; 0,09 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,16 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,30 (м, 2H), 6,79 (м, 3H), 4,34 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,79 (br, 1H), 2,48 (с, 3H).

Альтернативна методика одержання Прикладу 4:

Одержання проміжної сполуки 4.1:

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін



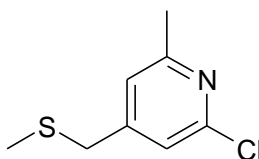
2-Хлор-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин (20,00 г; 78,23 ммоль),
 трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) (1,433 г; 1,563 ммоль) та 2-(дициклогексилфосфіно)-
 2'',4'',6''-триізопропілбіфеніл (1,492 г; 3,129 ммоль) в безводному ТГФ (200 мл) тричі дегазували
 аргонном. Після 10 хвилин перемішування при КТ додавали розчин біс(триметилсиліл)аміду літію
 (156,5 мл; 1,0М; ТГФ) та реакційну суміш тричі дегазували аргонном. Реакційну суміш
 перемішували протягом 2,5 годин при 60 °С.

Реакційну суміш охолоджували до -20 °С. Розбавлену водну соляну кислоту (1,0М)
 додавали так, щоб скоректувати рН до приблизно 5. Реакційну суміш залишали досягати КТ та
 перемішували протягом 10 хвилин при цій температурі. Потім рН коректували до 10-11 водним
 розчином гідроксиду натрію (5,0М). Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та двічі
 промивали напівнасиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над сульфатом
 магнію та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на
 силікагелі (градієнт: від гексану до етилацетату 100 %, з 5 % дихлорметану в перших 4 об'ємах
 колонки та після цього 10 % дихлорметану), одержуючи бажану сполуку (12,04 г; 50,97 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, 300 К): δ [м.ч.] = 7,85 (д, 1H), 7,25 (тр, 1H), 7,08-7,00 (м, 1H),
 6,91-6,81 (м, 1H), 6,35 (д, 1H), 5,84 (с, 2H).

Одержання проміжної сполуки 4.3:

2-Хлор-6-метил-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин

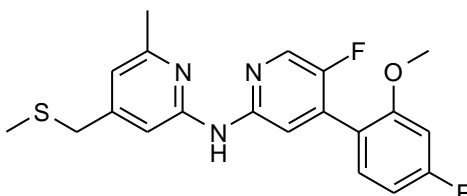


Водний розчин метантіолату натрію (21 %, 13,15 мл, 39,38 ммоль) по краплям додавали до
 перемішаного розчину 4-(бромметил)-2-хлор-6-метилпіридину гідрохлориду (4,60 г; 17,90
 ммоль; Aldlab Chemicals, LLC; для вільної основи див. CAS 1227588-90-0) в ацетоні (100 мл) при
 охолодженні на водяній бані при КТ. Суміш перемішували при КТ протягом ночі. Додавали
 EtOAc та шари розділяли. Органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду
 натрію, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищали за допомогою
 колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт: від гексану до гексану/EtOAc 8:2), одержуючи
 бажаний продукт (2,60 г, 13,85 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, 300 К): δ [м.ч.] = 7,24 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,66 (с, 2H), 2,42 (с,
 3H), 1,95 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 4.4:

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-
 іл}піридин-2-амін



Зразок, що містить 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін (692,2 мг; 2,93 ммоль),
 2-хлор-6-метил-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин (500 мг; 2,66 ммоль) та карбонат цезію (1302
 мг; 4,00 ммоль) в діоксані (15 мл), дегазували аргонном. Додавали (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-
 дііл)біс(дифенілфосфан) (67,8 мг; 0,117 ммоль) та трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (36,6
 мг; 0,04 ммоль) в атмосфері аргону та зразок перемішували в закритій колбі для високого тиску

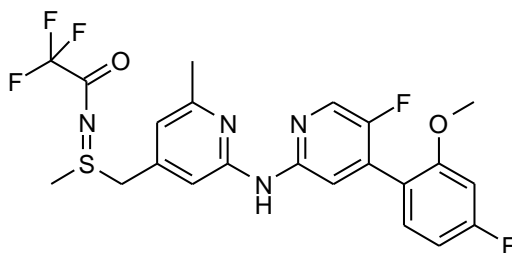
протягом 10 годин при 100 °С.

П'ять таких зразків об'єднували та розбавляли EtOAc. Органічний шар двічі промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт: від гексану до гексану/EtOAc 1:1), одержуючи бажаний продукт (3,75 г; 9,68 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 300 К): δ [м.ч.] = 8,16 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,21 (с, 1H), 6,85-6,73 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,61 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

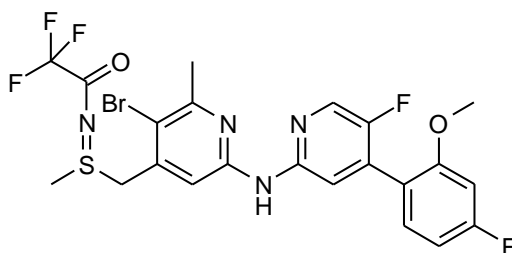
Одержання проміжної сполуки 4.5:

(рац)-2,2,2-Трифтор-N-{[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетамід



Одержання проміжної сполуки 4.6:

(рац)-N-{[(3-бром-6-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-2-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}-2,2,2-трифторацетамід



В атмосфері аргону, розчин 2,2,2-трифторацетаміду (450,7 мг; 3,99 ммоль) в безводному ТГФ (2,0 мл) по краплям додавали трет-бутоксиду натрію (255,5 мг; 2,60 ммоль) в безводному ТГФ (3,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Після цього, до перемішаної суміші по краплям додавали свіжоприготовлений розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (456,1 мг; 1,60 ммоль) в безводному ТГФ (3,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. В кінці, до перемішаної суміші по краплям додавали розчин 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну (1030 мг; 2,66 ммоль) в безводному ТГФ (3,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Суміш перемішували протягом 1 години при 10 °С. Суміш розбавляли толуолом (8,0 мл) при охолодженні та при охолодженні додавали водний розчин сульфату натрію (335 мг; 2,66 ммоль в 15,0 мл води) таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 15 °С. Через 10 хвилин зразок тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт: від гексану до етилацетату 100 %), одержуючи бажаний продукт 2,2,2-трифтор-N-{[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетамід (1202 мг; 2,41 ммоль; що містить 5,5-диметилгідантоїн) та побічний продукт N-{[(3-бром-6-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-2-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}-2,2,2-трифторацетамід (7 мг; 0,012 ммоль).

Для видалення 5,5-диметилгідантоїну 3,76 г продукту з 4 зразків очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт: від дихлорметану до дихлорметану/метанолу 95:5), одержуючи бажаний продукт (3,39 г; 6,80 ммоль).

Проміжна сполука 4.5:

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 300 К): δ [м.ч.] = 9,85 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,34 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,56-4,48 (м, 1H), 4,42-4,33 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

Проміжна сполука 4.6: (¹H-ЯМР взятий з іншого зразку):

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, 300 К): δ [м.ч.] = 10,02 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,96-6,87 (с, 1H), 4,67-4,55 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,51 (ш с, 3H).

5 Одержання проміжних сполук 4.7 та 4.8:

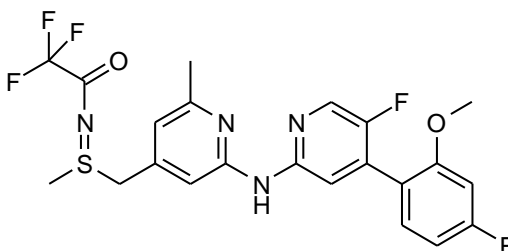
3,76 г рацемічного 2,2,2-трифтор-N-[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетаміду розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ:

| | | | | |
|----------------------|--|--------------------|-------------------------|--|
| Система: | Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC | | | |
| Колонка: | Chiralpak IA 5мкм 250 × 30 мм Nr.: 010 | | | |
| Розчинник: | гексан/етанол/діетиламін 50:50:0,1 (об/об/об) | | | |
| Потік: | 45 мл/хв. | | | |
| Температура: | КТ | | | |
| Розчин: | 3760 мг / 30,4 мл ДХМ/МеОН | | | |
| Вприскування: | 38 × 0,8 мл | | | |
| Виявлення: | УФ 280 нм | | | |
| Фракції | час утримання в хв. | чистота в % | вихід | Конкретне оптичне обертання |
| Проміжна сполука 4.7 | 5,3 - 6,8 хв | 95,5 %; ее:100 % | 1520 мг (3,05 ммоль) | [α] _D ²⁰ = +113,4° (1,00, ДМСО) |
| Проміжна сполука 4.8 | 7,2 - 10,5 хв | 97,1 %; ее: 98,7 % | 1480 мг (2,97 ммоль) | [α] _D ²⁰ = -112,1° (1,00, ДМСО) |

10

Проміжна сполука 4.7:

(+)-2,2,2-Трифтор-N-[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетамід

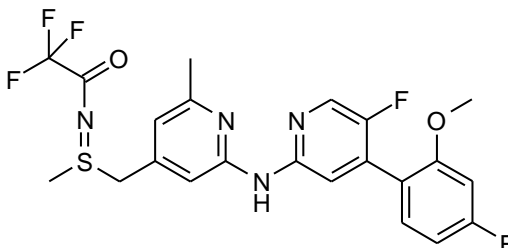


15

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 300 К): δ [м.ч.] = 9,83 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,34 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,52 (д, 1H), 4,37 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

20 Проміжна сполука 4.8:

(-)-2,2,2-Трифтор-N-[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетамід



25

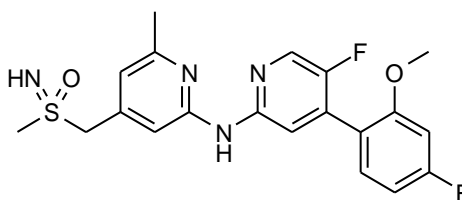
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 300 К): δ [м.ч.] = 9,83 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,63-7,59 (м, 2H), 7,34 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,52 (д, 1H), 4,37 (д, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

Альтернативне одержання кінцевого продукту (Приклад 4):

(рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-

30

метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл]піридин-2-амін

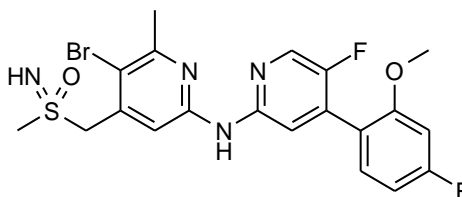


(рац)-2,2,2-Трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетамід (150 мг; 0,301 ммоль) розчиняли в метанолі (18,0 мл) та воді (9,0 мл). При 0-5 °С рН коректували до 9-10 водним розчином гідроксиду калію (15 %). При цій температурі декількома порціями додавали Охоне® (157,0 мг; 0,256 ммоль) та рН утримували при 9-10. Суміш перемішували протягом 1 години при 0-5 °С та рН утримували 9-10.

рН реакційної суміші коректували 2,0М соляною кислотою до 6-7. Додавали насичений водний розчин хлориду натрію та реакційну суміш тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази промивали водним розчином тіосульфату натрію (10 %), сушили над сульфатом магнію та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт: від дихлорметану до дихлорметану/етанолу 9:1), одержуючи бажаний продукт (100 мг; 0,239 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, 300 К): δ [м.ч.] = 9,76 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,71 (с, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

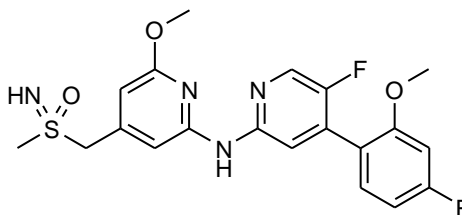
Приклад 5:
(рац)-5-Бром-N-[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]-6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-амін



Водний розчин гідроксиду калію (25 %) по краплям додавали до перемішаного розчину N-[[3-бром-6-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-2-метилпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}-2,2,2-трифторацетаміду (161 мг; 0,28 ммоль, проміжна сполука 4.6) в метанолі (15,0 мл) та воді (5,0 мл), коректуючи рН до 10,5. Додавали Охоне® (146 мг; 0,24 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Протягом цього часу рН утримували на рівні 10-11, за допомогою додавання по краплям водного розчину гідроксиду калію (25 %), при необхідності. Через 4 години, додавали додаткову порцію Охоне® (50 мг; 0,08 ммоль) та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткових 2,5 годин. рН утримували на рівні 10-11, за допомогою додавання по краплям водного розчину гідроксиду калію (25 %), при необхідності. Суміш фільтрували та осад на фільтрі промивали надлишком ДХМ/МеОН (2:1). рН фільтрату коректували до значення рН 6,5, використовуючи водний розчин соляної кислоти (15 %), розбавляли ДХМ та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар, в кінці, промивали водним розчином тіосульфату натрію (10 %). Органічну фазу фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (від ДХМ до ДХМ/етанолу 5 %), одержуючи бажаний продукт (44 мг; 0,09 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,14 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,29 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 4,87 (д, 1H), 4,59 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,99 (br, 1H), 2,62 (с, 3H).

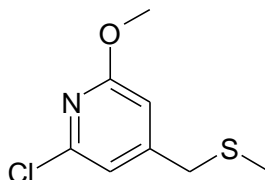
Приклад 6:
(рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метокси-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл]піридин-2-амін



Одержання проміжної сполуки 6.1:

2-Хлор-6-метокси-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин

5



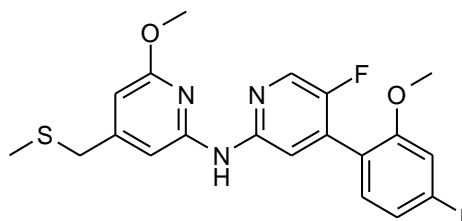
Водний розчин метантіолату натрію (21 %, 1,4 мл, 4,2 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) по краплям додавали до перемішаного розчину 4-(бромметил)-2-хлор-6-метоксипіридину (1000 мг; 4,2 ммоль, ZerepX Molecular Limited) в ацетоні (50 мл) при охолодженні на водяній бані при КТ. Суміш перемішували при КТ протягом 3 годин. Суміш розбавляли етилацетатом та водним розчином хлориду натрію. Суміш двічі екстрагували (2х) етилацетатом. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 10 %), одержуючи бажаний продукт (738 мг; 3,6 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 6,92 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 2,03 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 6.2:

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метокси-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін

20



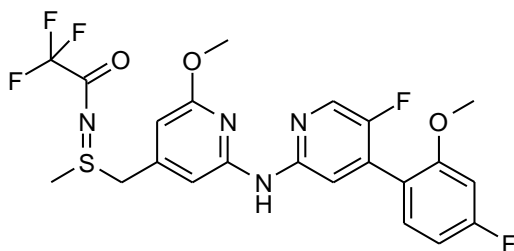
Суміш 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-аміну (1281 мг; 5,4 ммоль, проміжна сполука 4.1), 2-хлор-6-метокси-4-[(метилсульфаніл)метил]піридину (724 мг; 3,6 ммоль), аддукту хлор(2-дициклогексилфосфіно-2",4",6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладію(II) метил-трет-бутилефіру (294 мг; 0,36 ммоль; ABCR GmbH & CO. KG) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2",4",6'-триізопропілбіфенілу (170 мг; 0,36 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) та фосфату калію (3773 мг; 17,77 ммоль) в толуолі (84 мл) та NMP (10 мл) перемішували в атмосфері аргону при 130 °C в закритій колбі протягом 4 годин. Після охолодження, суміш розбавляли ДХМ та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 35 %), одержуючи чистий продукт (1212 мг; 3,00 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,15 (м, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,77 (м, 3H), 6,28 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 2,06 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 6.3:

(рац)-2,2,2-Трифтор-N-{[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метоксипіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетамід

40



В атмосфері аргону, розчин 2,2,2-трифторацетаміду (252 мг; 2,23 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) по краплям додавали до розчину трет-бутоксиду натрію (143 мг; 1,49 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Після цього, до перемішаної суміші по краплям додавали свіжоприготовлений розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (255 мг; 0,89 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. В кінці, до перемішаної суміші по краплям додавали розчин 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метокси-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну (600 мг; 1,49 ммоль) в ТГФ (3,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Суміш перемішували протягом 3,5 годин при 10 °С. Суміш розбавляли толуолом (8,0 мл) при охолодженні та додавали водний розчин сульфату натрію (187 мг; 1,49 ммоль в 14,0 мл води) таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 15 °С. Зразок тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водним розчином хлориду натрію, фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від ДХМ до ДХМ/етанолу 5 %), одержуючи бажаний продукт (37 мг; 0,07 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,18 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 6,25 (с, 1H), 4,52 (д, 1H), 4,07 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,70 (с, 3H).

Одержання кінцевого продукту:

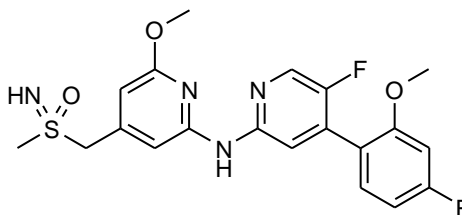
Водний розчин гідроксиду калію (25 %) по краплям додавали до перемішаного розчину 2,2,2-трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-метоксипіридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетаміду (32 мг; 0,06 ммоль) в метанолі (1,0 мл) та воді (0,6 мл), корегуючи рН до 10,5. Додавали Oxone® (32 мг; 0,05 ммоль) та суміш перемішували при КТ протягом 2,5 годин. Протягом цього часу рН утримували на рівні 10-11, за допомогою додавання по краплям водного розчину гідроксиду калію (25 %), при необхідності. Суміш фільтрували та осад на фільтрі промивали надлишком ДХМ. Фільтрат промивали водним розчином хлориду натрію, потім водним розчином тіосульфату натрію (10 %). Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт (9 мг; 0,02 ммоль).

| | |
|---------------|---|
| Система: | Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001 |
| Колонка: | XBrigde C18 5мкм 100 × 30 мм |
| Розчинник: | A=H ₂ O+0,1 % HCOOH |
| | B=MeCN |
| 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 / макс. 2,5 мл ДМСО або ДМФА |
| Вприскування: | 1 × 2,5 мл |
| Виявлення: | DAD дiапазон сканування 210-400 нм |
| | MS ESI+, ESI-, дiапазон сканування 160-1000 m/z |

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,16 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 6,77 (м, 2H), 6,36 (м, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,79 (br, 1H).

Альтернативна методика одержання Прикладу 6:

(рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метокси-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін

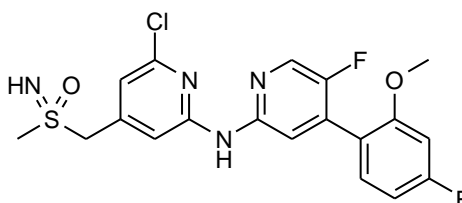


Свіжоприготовлений 1,5 М розчин етанолату натрію в етанолі (1,5 мл; 2,25 ммоль) додавали в атмосфері аргону до розчину (рац)-етил {[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-метоксипіридин-4-іл]метил}(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден}карбамату (290 мг; 0,57 ммоль; Приклад 15) в етанолі (6,3 мл). Суміш перемішували при 60 °С протягом 4 годин. Після охолодження суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували, одержуючи бажаний продукт (257 мг; 0,059 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,16 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 6,77 (м, 2H), 6,36 (м, 1H), 4,30 (д, 1H), 4,19 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,79 (br, 1H).

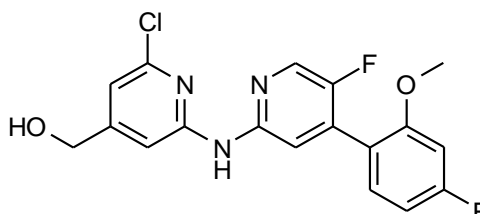
Приклад 7:

(рац)-N-{6-Хлор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін



Одержання проміжної сполуки 7.1:

2-Хлор-6-метокси-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин

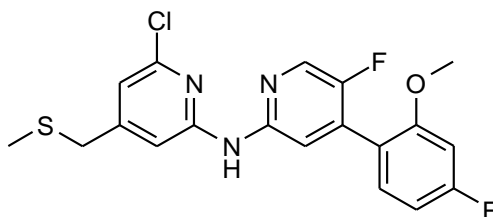


Суміш 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-аміну (2000 мг; 8,47 ммоль, проміжна сполука 4.1), (2,6-дихлорпіридин-4-іл)метанола (1507 мг; 8,47 ммоль; ABCR GmbH & CO. KG), адукту хлор(2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладію(II) метил-трет-бутилефіру (700 мг; 0,85 ммоль; ABCR GmbH & CO. KG) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6'-триізопропілбіфенілу (404 мг; 0,85 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) та фосфату калію (8986 мг; 42,33 ммоль) в толуолі (40 мл) та NMP (4 мл) перемішували в атмосфері аргону при 110 °С протягом 135 хвилин. Після охолодження, суміш розбавляли етилацетатом та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 50 %), одержуючи чистий продукт (1350 мг; 3,57 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 300K) δ = 10,06 (с, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 6,85 (м, 1H), 5,47 (tr, 1H), 4,49 (д, 2H), 3,81 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 7.2:

N-{6-Хлор-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін



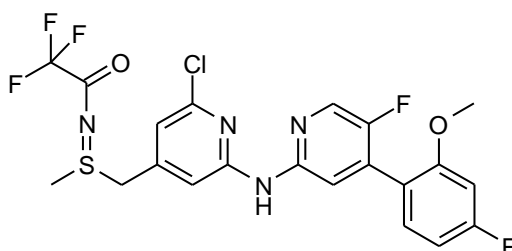
До перемішаного розчину (2-хлор-6-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл)метанолу (1,47 г; 3,89 ммоль) в ДМФА (43 мл) при 0 °С по краплям додавали тіонілхлорид (0,71 мл; 9,73 ммоль). Суміш залишали реагувати при КТ протягом 2 годин. Потім, суміш концентрували, одержуючи неочищений N-[6-хлор-4-(хлорметил)піридин-2-іл]-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін (2,85 g).

Неочищений N-[6-хлор-4-(хлорметил)піридин-2-іл]-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін (2,85 г) розчиняли в ацетоні (87 мл) та по краплям при перемішуванні додавали водний розчин метантиолат натрію (21 %, 5,2 мл, 15,58 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.). Суміш перемішували при КТ протягом 6 годин. Суміш розбавляли водним розчином хлориду натрію та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 20 %), одержуючи бажаний продукт (1,24 г; 3,04 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,17 (с, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,32 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,79 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,62 (с, 2H), 2,07 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 7.3:

(рац)-N-[[[(2-хлор-6-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетамід



В атмосфері аргону, розчин 2,2,2-трифторацетаміду (312 мг; 2,76 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) по краплям додавали до розчину трет-бутоксиду натрію (176 мг; 1,84 ммоль) в ТГФ (2,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Після цього, до перемішаної суміші по краплям додавали свіжоприготовлений розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (394 мг; 1,38 ммоль) в ТГФ (3,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. В кінці, до перемішаної суміші по краплям додавали розчин N-[6-хлор-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл]-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-аміну (750 мг; 1,84 ммоль) в ТГФ (3,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 5 °С. Суміш перемішували протягом 3 годин при 5 °С. Суміш розбавляли толуолом (5,0 мл) при охолодженні та додавали водний розчин сульфату натрію (232 мг; 1,84 ммоль в 5,0 мл воді), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 15 °С. Зразок тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водним розчином хлориду натрію, фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 85 %), одержуючи бажаний продукт (363 мг; 0,70 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,18 (с, 1H), 8,12 (br, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,31 (м, 1H), 6,80 (м, 3H), 4,46 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,75 (с, 3H).

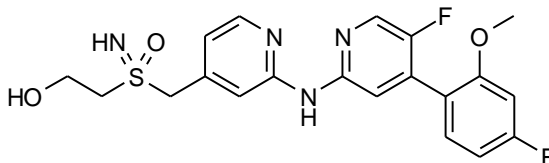
Одержання кінцевого продукту:

Водний розчин гідроксиду калію (25 %) по краплям додавали до перемішаного розчину N-[[[(2-хлор-6-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетаміду (495 мг; 0,95 ммоль) в метанолі (15,0 мл) та воді (6,7 мл), коректуючи рН до 10,5. Додавали Oxone® (498 мг; 0,81 ммоль) та суміш перемішували при КТ протягом 90 хвилин. Протягом цього часу рН утримували на рівні 10-11, за допомогою додавання по краплям водного розчину гідроксиду калію (25 %), при необхідності. Суміш

фільтрували та осад на фільтрі промивали надлишком ДХМ та метанолу. рН фільтрату коректували до 6-7, використовуючи розчин соляної кислоти (15 %). Фільтрат промивали водним розчином хлориду натрію, потім водний розчин тіосульфату натрію (10 %). Органічну фазу фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (від ДХМ до ДХМ/етанолу 50 %), одержуючи бажаний продукт (118 мг; 0,27 ммоль).

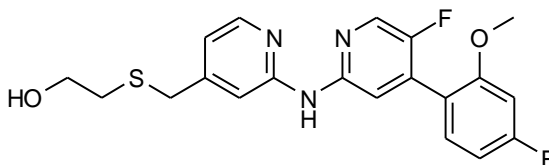
Приклад 8:

(рац)-2-{S-[(2-{[5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил]сульфонімідоїл}етанол



Одержання проміжної сполуки 8.1:

2-{[(2-{[5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил]сульфаніл}етанол

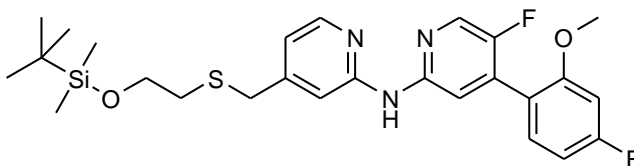


Зразок, що містить 2-хлор-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин (1387 мг; 5,43 ммоль, проміжна сполука 1.1), 2-{[(2-амінопіридин-4-іл)метил]сульфаніл}етанол (2000 мг; 10,85 ммоль; UkrOrgSynthesis Ltd.), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-діїл)біс(дифенілфосфан) (138 мг; 0,24 ммоль) та карбонат цезію (2652 мг; 8,14 ммоль) в діоксані (14,2 мл), дегазували з використанням аргону. Трис(дифенілфосфан)дипаладій(0) (75 мг; 0,08 ммоль) додавали в атмосфері аргону та суміш перемішували протягом 23 годин в закритій колбі при 100 °С. Після охолодження, суміш розбавляли ДХМ та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від ДХМ до ДХМ/ЕтОН 5 %) та в кінці кристалізували з ДХМ/діізопропілового ефіру, одержуючи бажаний продукт (1500 мг; 3,72 ммоль).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,15 (м, 2H), 7,55 (м, 3H), 7,28 (м, 1H), 6,76 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,72 (тр, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,66 (тр, 2H).

Одержання проміжної сполуки 8.2:

N-(4-{[(2-{[трет-Бутил(диметил)силіл]окси}етил)сульфаніл]метил}піридин-2-іл)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін

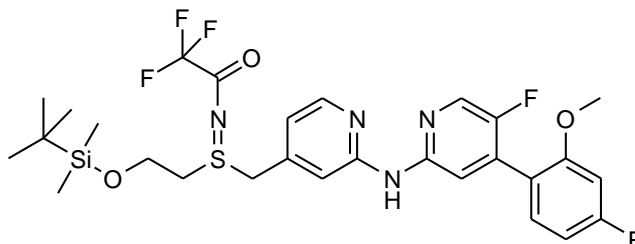


трет-Бутилдиметилхлорсилан (556 мг; 3,69 ммоль) додавали до перемішаного розчину 2-{[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил]сульфаніл}етанолу (1490 мг; 3,69 ммоль) та імідазолу (254 мг; 3,73 ммоль) в ДХМ (16 мл) при КТ. Реакційну суміш перемішували протягом 21 годин, потім додавали додатковий імідазол (51 мг; 0,74 ммоль) та трет-бутилдиметилхлорсилан (111 мг; 0,74 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 30 годин при КТ. Суміш розбавляли водою та тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від ДХМ до ДХМ/ЕтОН 5 %), одержуючи бажаний продукт (1358 мг; 2,62 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,17 (м, 2H), 7,64 (м 1H), 7,39 (м, 2H), 7,31 (м, 1H), 6,86 (м 1H), 6,78 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (tr, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,62 (tr, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Одержання проміжної сполуки 8.3:

(рац)-N-((2-((трет-Бутил(диметил)силіл)окси)етил)[(2-([5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл)аміно]піридин-4-іл)метил]-λ⁴-сульфаніліден)-2,2,2-трифторацетамід



В атмосфері аргону, розчин 2,2,2-трифторацетаміду (184 мг; 1,63 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) по краплям додавали до розчину трет-бутоксиду натрію (104 мг; 1,09 ммоль) в ТГФ (5,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Після цього, до перемішаної суміші по краплям додавали свіжоприготовлений розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (186 мг; 0,65 ммоль) в ТГФ (4,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. В кінці, до перемішаної суміші по краплям додавали розчин N-(4-((2-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)етил)сульфаніл)метил)піридин-2-іл)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-аміну (562 мг; 1,09 ммоль) в ТГФ (5,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 5 °С. Суміш перемішували протягом 5 годин при 5 °С. Суміш розбавляли толуолом (5,0 мл) при охолодженні та додавали водний розчин сульфату натрію (137 мг; 1,09 ммоль в 4,0 мл воді), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 15 °С. Зразок тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали водним розчином хлориду натрію, фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (від ДХМ до ЕСМ/ЕтОН 5 %), одержуючи бажаний продукт (293 мг; 0,47 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,27 (м, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 6,79 (м, 3H), 4,50 (д, 1H), 4,41 (д, 1H), 4,09 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,18 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,13 (с, 3H), 0,12 (с, 3H).

Одержання кінцевого продукту:

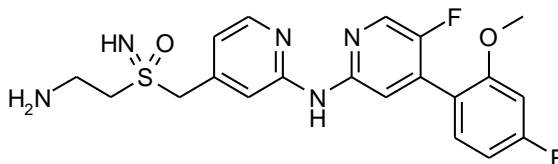
Водний розчин гідроксиду калію (25 %) по краплям додавали до перемішаної суміші N-((2-((трет-бутил(диметил)силіл)окси)етил)[(2-([5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл)аміно]піридин-4-іл)метил]-λ⁴-сульфаніліден)-2,2,2-трифторацетаміду (188 мг; 0,30 ммоль) в метанолі (45,0 мл) та воді (10,0 мл), коректуючи рН до 10,5. Додавали Охоне® (156 мг; 0,25 ммоль) та суміш перемішували при КТ протягом 17 годин. Протягом цього часу рН утримували на рівні 10-11, за допомогою додавання по краплям водного розчину гідроксиду калію (25 %), при необхідності. Суміш фільтрували та осад на фільтрі промивали надлишком ДХМ та метанолом. рН фільтрату коректували до 6-7, використовуючи водний розчин соляної кислоти (15 %). Фільтрат промивали водним розчином хлориду натрію, потім водним розчином тіосульфату натрію (10 %). Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт (50 мг; 0,12 ммоль).

| | |
|---------------|---|
| Система: | Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001 |
| Колонка: | XBrigde C18 5мкм 100 × 30 мм |
| Розчинник: | A=H ₂ O+0,1 % HCOOH |
| | B=MeCN |
| 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 / макс. 2,5 мл ДМСО або ДМФА |
| Вприскування: | 1 × 2,5 мл |
| Виявлення: | DAD дiапазон сканування 210-400 нм |
| | MS ESI+, ESI-, дiапазон сканування 160-1000 m/z |

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 300K) δ = 9,89 (с, 1H), 8,18 (м, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 5,30 (тр, 1H), 4,62 (д, 1H), 4,45 (д, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,74 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,18 (м, 1H).

5 Приклад 9:

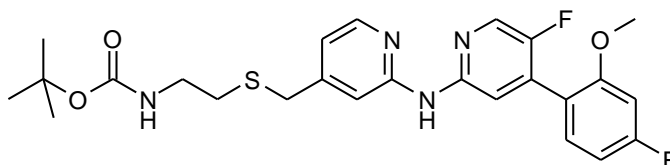
(рац)-N-(4-{[S-(2-Аміноетил)сульфонімідоїл]метил}піридин-2-іл)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін



10

Одержання проміжної сполуки 9.1:

трет-Бутил (2-{S-[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил]-N-(трифторацетил)сульфінімідоїл}етил)карбамат



15

Тіонілхлорид (1,06 мл; 14,56 ммоль) по краплям додавали до перемішаного розчину (2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метанолу (2000 мг; 5,83 ммоль, проміжна сполука 1.3) в ДМФА (60 мл) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 2,5 годин при КТ. Суміш розбавляли водним розчином бікарбонату натрію та водним розчином хлориду натрію та п'ять разів екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували, одержуючи неочищений N-[4-(хлорметил)піридин-2-іл]-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін (1730 мг), який використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

20

Залишок розчиняли в ДМФА (12,5 мл) та при перемішуванні додавали карбонат цезію (3116 мг; 9,56 ммоль) та трет-бутил (2-сульфанілетил)карбамат (874 мг; 4,78 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.). Суміш перемішували протягом 16 годин при КТ, потім її розбавляли водним розчином хлориду натрію та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 50 %), одержуючи бажаний продукт (1260 мг; 2,51 ммоль).

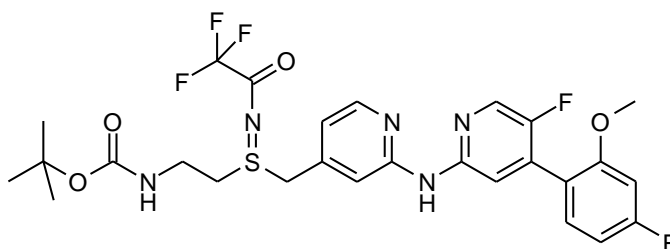
25

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,18 (м, 2H), 7,59 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,75 (м, 2H), 4,93 (бр, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,32 (м, 2H), 2,61 (тр, 2H), 1,47 (с, 9H).

30

Одержання проміжної сполуки 9.2:

(рац)-трет-Бутил (2-{S-[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил]-N-(трифторацетил)сульфінімідоїл}етил)карбамат



40

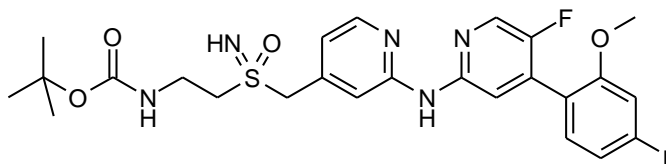
В атмосфері аргону, розчин 2,2,2-трифторацетаміду (202 мг; 1,79 ммоль) в ТГФ (0,6 мл) по краплям додавали до розчину трет-бутоксиду натрію (115 мг; 1,19 ммоль) в ТГФ (1,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Після цього, до перемішаної суміші по краплям додавали свіжоприготовлений розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (222 мг;

0,78 ммоль) в ТГФ (1,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при 10 °С. В кінці, до перемішаної суміші по краплям додавали розчин трет-бутил (2-[[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл]метил]сульфаніл]етил)карбамату (600 мг; 1,19 ммоль) в ТГФ (1,0 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Суміш перемішували протягом 80 хвилин при 10 °С. Суміш розбавляли толуолом (3,0 мл) при охолодженні та додавали водний розчин сульфату натрію (150 мг; 1,19 ммоль в 4,5 мл воді), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 15 °С. Зразок тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водним розчином хлориду натрію, фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 30 %/70 %), одержуючи бажаний продукт (579 мг; 0,94 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,48 (br, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 7,77 (br, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 6,80 (м, 3H), 5,77 (br, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,85 (м, 4H), 3,71 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

Одержання проміжної сполуки 9.3:

(рац)-трет-Бутил (2-{S-[(2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл)метил]сульфонімідоїл}етил)карбамат



Водний розчин гідроксиду калію (25 %) по краплям додавали до перемішаної суміші трет-бутил (2-{S-[(2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл)метил]-N-(трифторацетил)сульфонімідоїл}етил)карбамату (438 мг; 0,71 ммоль) в метанолі (14,0 мл) та воді (5,0 мл), коректуючи рН до 10,5. Додавали Oxone® (373 мг; 0,61 ммоль) та суміш перемішували при КТ протягом 2 годин. Протягом цього часу рН утримували на рівні 10-11, за допомогою додавання по краплям водного розчину гідроксиду калію (25 %), при необхідності. Суміш фільтрували та осад на фільтрі промивали надлишком ДХМ. рН фільтрату коректували до 6-7, використовуючи розчин соляної кислоти (15 %). Фільтрат промивали водним розчином хлориду натрію, потім водним розчином тіосульфату натрію (10 %). Органічну фазу фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії (від гексану до етилацетату), одержуючи бажаний продукт (139 мг; 0,26 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,26 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,30 (м, 2H), 6,92 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 5,55 (br, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,72 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Одержання кінцевого продукту:

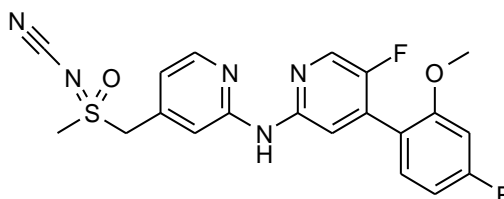
Трифтороцтову кислоту (0,59 мл; 7,65 ммоль) додавали до перемішаного розчину (рац)-трет-бутил (2-{S-[(2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл)метил]сульфонімідоїл}етил)карбамату (136 мг; 0,26 ммоль) в ДХМ (10,7 мл) та суміш перемішували протягом ночі при КТ. Зразок концентрували та залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт (38 мг; 0,09 ммоль).

| | | |
|---------------|---|-------------|
| Система: | Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100 | |
| Колонка: | XBrigde C18 5мкм 100 × 30 мм | |
| Розчинник: | A=H ₂ O+0,2 % об. NH ₃ (32 %) | |
| | B=MeCN | |
| Градiєнт: | 0,5 хв вхiд (12 % B, 25 мл/хв); 0,5 - 5,5 хв 25-50 % B | |
| Потiк: | 70 мл/хв. | |
| Temperature: | КТ | |
| Розчин: | 182 мг / 1,7 мл ДМСО | |
| Вприскування: | 4 × 0,425 мл | |
| Виявлення: | DAD дiапазон сканування 210-400 нм | |
| | MS ESI+, ESI-, дiапазон сканування 160-1000 m/z | |
| | Час утримання в хв | чистота в % |
| | 4,6 - 4,9 | 99 |

5 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 8,24 (м, 1H), 8,13 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,28 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 6,75 (м, 2H), 4,40 (д, 1H), 4,28 (д, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,32 (м, 2H), 3,17 (м, 2H).

Приклад 10:

{[(2-{[5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифенiл)пiридин-2-iл]амiно}пiридин-4-ил)метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфанiлiден}цiанамiд



10

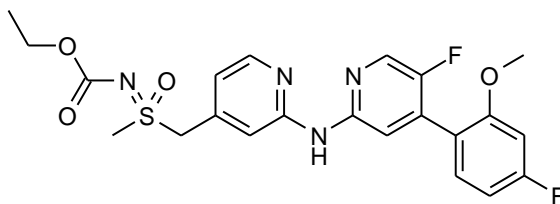
15 Бромцiан (39 мг; 0,37 ммоль) додавали до перемiшаного розчину 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифенiл)-N-{4-[(S-метилсульфонiмiдоiл)метил]пiридин-2-ил}пiридин-2-амiну (75 мг; 0,19 ммоль; приклад 3; енантиомер 2) та 4-диметиламинопiридину в ДХМ (1,0 мл) приКТ. Сумiш перемiшували протягом 24 годин при КТ, потiм її концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт (36 мг; 0,08 ммоль).

| | | |
|---------------|---|--|
| Система: | Waters Autopurificationsystem: Pump 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001 | |
| Колонка: | XBrigde C18 5мкм 100 × 30 мм | |
| Розчинник: | A=H ₂ O+0,1 % HCOOH | |
| | B=MeCN | |
| Градiєнт: | 0-1 хв 1 % B, 1-8 хв 1-99 % B, 8-10 хв 99 % B | |
| Потiк: | 50 мл/хв. | |
| Температура: | RT | |
| Розчин: | Макс. 250 мг / макс. 2,5 мл ДМСО або ДМФА | |
| Вприскування: | 1 × 2,5 мл | |
| Виявлення: | DAD дiапазон сканування 210-400 нм | |
| | MS ESI+, ESI-, дiапазон сканування 160-1000 m/z | |

20 ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 300K) δ = 9,98 (с, 1H), 8,22 (м, 2H), 7,74 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,92 (м, 2H), 5,03 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,45 (с, 3H).

Приклад 11:

(рац)-Етил {[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифенiл)пiридин-2-ил]амiно}пiридин-4-ил)метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфанiлiден}карбамат

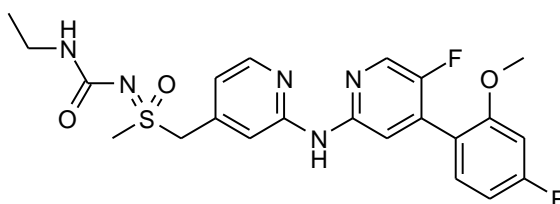


Етилхлорформіат (26 мг; 0,24 ммоль) по краплям додавали до перемішаного розчину (рац)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну (75 мг; 0,19 ммоль; Приклад 1) в піридині (2,0 мл) при 0 °С. Льодяну баню видаляли та суміш перемішували протягом 5 годин при КТ, потім її концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт (24 мг; 0,05 ммоль).

| | | |
|---------------|--|-------------|
| Система: | Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100 | |
| Колонка: | XBrigde C18 5мкм 100 × 30 мм | |
| Розчинник: | A=H ₂ O+0,2 % об. NH ₃ (32 %) | |
| | B=MeCN | |
| Градiєнт: | 0-8 хв 30-90 % B | |
| Потiк: | 70 мл / хв. | |
| Температура: | КТ | |
| Розчин: | 59,0 мг / 1,5 мл ДМСО | |
| Вприскування: | 3 × 0,5 мл | |
| Виявлення: | DAD дiапазон сканування 210-400 нм | |
| | MS ESI+, ESI-, дiапазон сканування 160-1000 m/z | |
| | Час утримання в хв | чистота в % |
| | 4,6 - 5,0 | > 99 |

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 300К) δ = 9,90 (с, 1H), 8,20 (м, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,91 (м, 2H), 4,85 (м, 2H), 3,98 (q, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 1,13 (tr, 3H).

Приклад 12:
(рац)-1-Етил-3-{{(2-{{(5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл)аміно}піридин-4-іл)метил}}(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден}сечовина



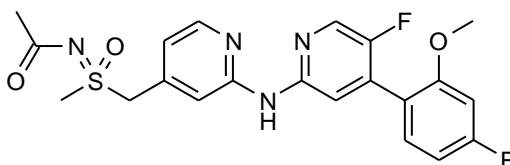
Етилізоціанат (13 мг; 0,19 ммоль) додавали до перемішаного розчину (рац)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну (75 мг; 0,19 ммоль; Приклад 1) та триетиламіну (19 мг; 0,19 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) при КТ. Суміш перемішували протягом 7 годин при КТ, потім її розбавляли водним розчином хлориду натрію та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт (24 мг; 0,05 ммоль).

| | | |
|---------------|--|-------------|
| Система: | Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100 | |
| Колонка: | XBrigde C18 5 мкм 100 × 30 мм | |
| Розчинник: | A=H ₂ O+0,2 % об. NH ₃ (32 %) | |
| | B=MeOH | |
| Градiєнт: | 0-5,5 хв 54-59 % B | |
| Потiк: | 70 мл/хв. | |
| Температура: | КТ | |
| Розчин: | 78 мг / 2 мл ДМСО/MeOH 1:1 | |
| Вприскування: | 2 × 1 мл | |
| Виявлення: | DAD дiапазон сканування 210-400 нм | |
| | MS ESI+, ESI-, дiапазон сканування 160-1000 m/z | |
| | Час утримання в хв | чистота в % |
| | 3,97 - 4,75 | 97 |

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 300K) δ = 9,83 (с, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,90 (м, 2H), 6,76 (тр, 1H), 4,81 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,97 (м, 2H), 0,96 (тр, 3H).

Приклад 13:

(рац)-N-([2-([5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно)піридин-4-іл]метил)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден}ацетамід



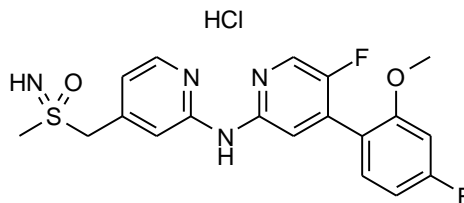
Ацетилхлорид (16 мг; 0,20 ммоль) по краплям додавали до перемішаного розчину (рац)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну (75 мг; 0,19 ммоль; Приклад 1) та триетиламіну (19 мг; 0,19 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) при 0 °С. Льодяну баню видаляли та суміш перемішували протягом 16 годин при КТ, потім її розбавляли водою та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт (8 мг; 0,02 ммоль).

| | | |
|---------------|--|-------------|
| Система: | Waters Autopurificationsystem: Pump 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100 | |
| Колонка: | XBrigde C18 5мкм 100 × 30 мм | |
| Розчинник: | A=H ₂ O+0,1 % об. НСООН (99 %) | |
| | B=MeCN | |
| Градiєнт: | 0-8 хв 25-45 % B | |
| Потiк: | 70 мл/хв. | |
| Температура: | КТ | |
| Розчин: | 68,0 мг / 1,5 мл ДМСО | |
| Вприскування: | 6 × 0,25 мл | |
| Виявлення: | DAD дiапазон сканування 210-400 нм | |
| | MS ESI+, ESI-, дiапазон сканування 160-1000 m/z | |
| | Час утримання в хв | чистота в % |
| | 3,10 - 4,50 | >99 |

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 300K) δ = 9,90 (с, 1H), 8,20 (м, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,09 (м, 1H), 6,90 (м, 2H), 4,84 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 1,93 (с, 3H).

Приклад 14:

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін гідрохлорид; енантіомер 2

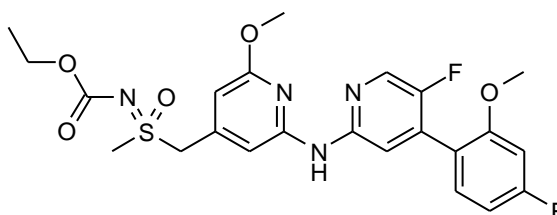


Розчин хлориду водню в діоксані (4N, 0,03 мл; 0,12 ммоль) додавали до перемішаного розчину з прикладу 3 (50 мг; 0,12 ммоль) в MeCN (6,0 мл) та суміш перемішували протягом 1 години при КТ. Зразок концентрували, одержуючи бажаний продукт (50 мг; 0,11 ммоль).

¹H ЯМР (500МГц, d₆-ДМСО, 300К) δ = 8,34 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 5,15 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,47 (с, 3H).

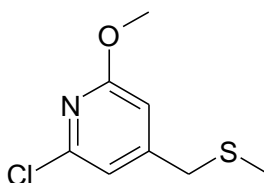
Приклад 15:

(рац)-Етил {[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-метоксипіридин-4-іл]метил}(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден}карбамат



Одержання проміжної сполуки 15.1:

2-Хлор-6-метокси-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин

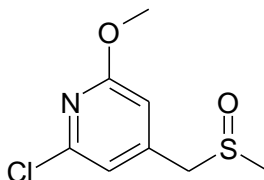


Водний розчин метантиолату натрію (21 %, 7,06 мл, 21,1 ммоль) по краплям додавали до перемішаного розчину 4-(бромметил)-2-хлор-6-метоксипіридину (5,00 г; 21,4 ммоль) в ацетоні (250 мл) при охолодженні на водяній бані при КТ. Суміш перемішували при КТ протягом 150 хвилин. Додавали EtOAc та шари розділяли. Органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, фільтрували через фільтр Ватмана та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт: від гексану до гексану/EtOAc 9:1), одержуючи бажаний продукт (4,06 г, 19,9 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 300 К): δ [м.ч.] = 6,92 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,56 (с, 2H), 2,03 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 15.2:

(рац)-2-Хлор-6-метокси-4-[(метилсульфініл)метил]піридин



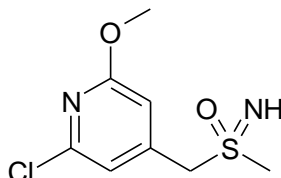
Хлорид заліза(III) (12 мг; 0,07 ммоль) додавали до розчину 2-хлор-6-метокси-4-[(метилсульфаніл)метил]піридину (500 мг; 2,46 ммоль) в ацетонітрилі (6,0 мл) та суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хвилин. Однією порцією додавали періодну кислоту (599 мг; 2,63 ммоль) та суміш перемішували при 0 °С протягом 60 хвилин, потім суміш додавали до

перемішаного розчину пентагідрату тіосульфату натрію (3,41 г; 13,75 ммоль) в льодяній воді (71 мл). Зразок насичували твердим хлоридом натрію та екстрагували етилацетатом та ДХМ. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували, одержуючи бажаний продукт (533 мг; 2,43 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 300K) δ = 7,03 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,15 (д, 1H), 3,93 (д, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,30 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 15.3:

(рац)-2-Хлор-6-метокси-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин

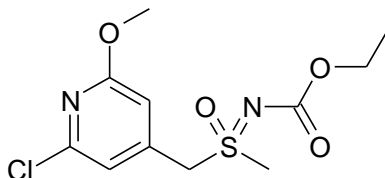


До суспензії (рац)-2-хлор-6-метокси-4-[(метилсульфініл)метил]піридину (4,30 г; 19,57 ммоль), трифторацетаміду (4,43 г; 39,15 ммоль), оксиду магнію (3,16 г; 78,30 ммоль) та димеру ацетату родію(II) (0,22 г; 0,49 ммоль) в ДХМ (146 мл) додавали йодбензолдіацетат (9,46 г; 29,36 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували через подушку з целіту та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в MeOH (1694 мл) та додавали карбонат калію (5,41 г; 39,15 ммоль). Суміш перемішували протягом 90 хвилин, потім її концентрували при зниженому тиску до приблизно 150 мл. Суміш розбавляли надлишком ТГФ/ЕЕ (1:1) та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок повторно розчиняли в EtOAc/MeOH (1:1), фільтрували та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексан/етилацетат 50 % до чистого етилацетату), одержуючи бажаний продукт (2,715 г; 11,55 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО, 300K) δ = 7,15 (м, 1H), 6,90 (м, 1H), 4,45 (д, 1H), 4,35 (д, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,61 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 15.4:

(рац)-Етил {[2-хлор-6-метоксипіридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден}карбамат



Етил хлорформіат (0,265 мл; 2,77 ммоль) по краплям додавали до перемішаного розчину (рац)-2-хлор-6-метокси-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридину (500 мг; 2,13 ммоль) в піридині (10,0 мл) при 0 °С. Льодяну баню видаляли та суміш перемішували при КТ протягом ночі, потім її концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували одержуючи неочищений продукт (660 мг), який використовували без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 7,00 (м, 1H), 6,74 (м, 1H), 4,71 (д, 1H), 4,63 (д, 1H), 4,20 (q, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 1,34 (tr, 3H).

Одержання кінцевого продукту:

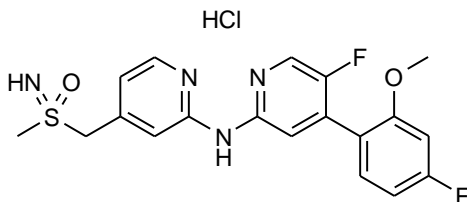
Суміш 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-аміну (381 мг; 1,61 ммоль), (рац)-етил {[2-хлор-6-метоксипіридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден}карбамату (330 мг; 1,08 ммоль), адукту хлор(2-дициклогексилфосфіно-2",4",6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладію(II) метил-трет-бутилефіру (89 мг; 0,11 ммоль; ABCR GmbH & CO. KG) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2",4",6'-триізопропілбіфенілу (51 мг; 0,11 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) і фосфату калію (1142 мг; 5,38 ммоль) в толуолі (25 мл) та NMP (3 мл) перемішували в атмосфері аргону при 130 °С протягом 2 годин. Після охолодження, суміш розбавляли етилацетатом/ТГФ (1:1) та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок

очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від гексану до гексану/етилацетату 80 %), одержуючи чистий продукт (292 мг; 0,57 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО, 300К) δ = 8,17 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,77 (м, 2H), 6,35 (м, 1H), 4,68 (м, 2H), 4,20 (q, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 1,33 (tr, 3H).

Приклад 16:

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну гідрохлорид; енантіомер 1

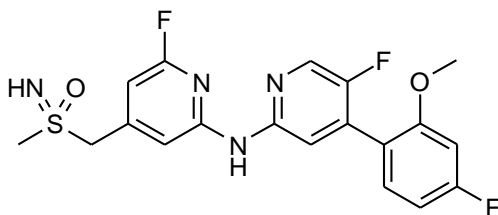


Розчин хлориду водню в діоксані (4N, 0,06 мл; 0,25 ммоль) додавали до перемішаного розчину з прикладу 2 (100 мг; 0,25 ммоль) в MeCN (12,0 мл) при КТ. Зразок обробляли ультразвуком протягом 5 хвилин та потім концентрували, одержуючи бажаний продукт (112 мг; 0,25 ммоль).

^1H ЯМР (500МГц, d_6 -ДМСО, 300К) δ = 8,34 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 5,15 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,47 (с, 3H).

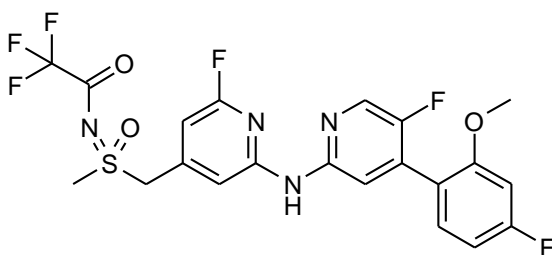
Приклад 17:

(рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін

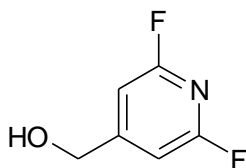


Приклад 18:

(рац)-2,2,2-Трифтор-N-[[2-фтор-6-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]піридин-4-іл)метил](метил)оксидо- λ^6 -сульфаніліден]ацетамід



Одержання проміжної сполуки 17.1:
(2,6-Дифторпіридин-4-іл)метанол



До перемішаного розчину 2,6-дифторпіридин-4-карбонової кислоти (5,32 г; 32,8 ммоль; Matrix Scientific, CAS № 88912-23-6) в ТГФ (85 мл) при 0 °C додавали 1M розчин комплексу

боран-тетрагідрофуран в ТГФ (13,2 мл; 131,2 ммоль). Суміш залишали реагувати при КТ протягом ночі. Потім, до перемішаної суміші обережно додавали MeOH (15,9 мл) при охолодженні на льодяній бані. Суміш розбавляли етилацетатом та промивали водним розчином гідроксиду натрію (1N) і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар

5

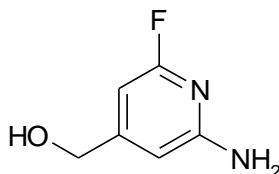
фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (4,85 g), яку використовували без додаткового очищення.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 7,06 (с, 2H), 5,68 (t, 1H), 4,62 (д, 2H).

Одержання проміжної сполуки 17.2:

(2-Аміно-6-фторпіридин-4-іл)метанол

10



Суміш (2,6-дифторпіридин-4-іл)метанолу (330 мг; 2,27 ммоль) та 33 % мас./мас. водного розчину аміаку (19,8 мл) поміщали в колбу для мікрохвильової печі. Суміш залишали реагувати при 110 °С протягом 6 годин в герметично закритій колбі під мікрохвильовим опроміненням. Потім, суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та сушили над сульфатом натрію. Після упарювання залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (209 мг, 1,41 ммоль).

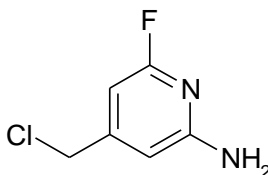
15

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 6,28 (дд, 1H), 6,22 (с, 2H), 5,99 (с, 1H), 5,28 (t, 1H), 4,37 (д, 2H).

20

Одержання проміжної сполуки 17.3:

4-(Хлорметил)-6-фторпіридин-2-амін



25

До перемішаного розчину (2-аміно-6-фторпіридин-4-іл)метанолу (194 мг; 1,36 ммоль) в ДХМ (6,6 мл) та NMP (0,44 мл) при 0 °С по краплям додавали тіонілхлорид (0,25 мл; 3,41 ммоль). Суміш залишали реагувати при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли водним розчином бікарбонату натрію та водним розчином хлориду натрію і тричі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари фільтрували, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Неочищену речовину очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол), одержуючи бажаний продукт (161 мг; 0,94 ммоль).

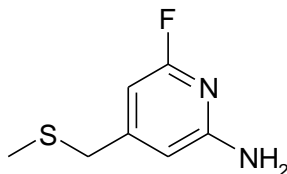
30

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 6,45 (с, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,61 (с, 2H).

35

Одержання проміжної сполуки 17.4:

6-Фтор-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-амін



40

Метантіолат натрію (99 мг; 1,34 ммоль) додавали до перемішаного розчину 4-(хлорметил)-6-фторпіридин-2-аміну (110 мг; 0,67 ммоль) в етанолі (5,5 мл) при 0 °С. Охолоджувальну баню видаляли та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили (сульфат натрію), фільтрували та концентрували, одержуючи бажаний продукт (117 мг).

45

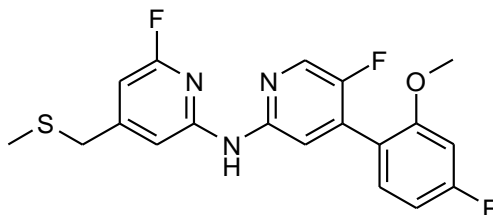
^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.ч.] = 6,29 (с, 2H), 6,24 (д, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,54 (с, 2H), 1,97

(с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 17.5:

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін

5

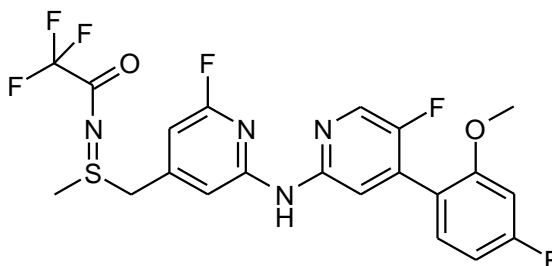


Суміш 6-фтор-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-аміну (95 мг; 0,57 ммоль), 2-хлор-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридину (217 мг; 0,8 ммоль; проміжна сполука 1.1), адукту хлор(2-дициклогексилфосфіно-2",4",6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладію(II) метил-трет-бутилефіру (44 мг; 0,054 ммоль; ABCR GmbH & Co. KG) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2",4",6'-триізопропілбіфенілу (25,6 мг; 0,054 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) і фосфату калію (570 мг; 2,68 ммоль) в толуолі (12,1 мл) та NMP (0,94 мл) перемішували в атмосфері аргону при 130 °С протягом 3 годин. Після охолодження суміш розбавляли етилацетатом та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (174 мг; 0,44 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 10,02 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,36 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 6,51 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 2,02 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 17.6:

(рац)-2,2,2-Трифтор-N-{[(2-фтор-6-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетамід



25

В атмосфері аргону, розчин 2,2,2-трифторацетаміду (60 мг; 0,51 ммоль) в діоксані (1 мл) по краплям додавали до розчину трет-бутоксиду натрію (25,3 мг; 0,25 ммоль) в діоксані (1 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Після цього, до перемішаної суміші по краплям додавали свіжоприготовлений розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (55 мг; 0,19 ммоль) в діоксані (1 мл), таким чином, щоб температура суміші утримувалася нижче 10 °С. Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі навколишнього середовища. В кінці, до перемішаної суміші по краплям додавали розчин 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну (100 мг; 0,25 ммоль) в діоксані (1 мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли етилацетатом та додавали водний розчин сульфату натрію (10 %). Зразок тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (52 мг; 0,1 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 10,19 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,65-4,43 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,81 (с, 3H).

Одержання кінцевих продуктів:

(рац)-2,2,2-Трифтор-N-{[(2-фтор-6-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден}ацетамід (318 мг; 0,63 ммоль) розчиняли в метанолі (25 мл). До цього розчину додавали воду (0,66 мл). До першого розчину додавали

45

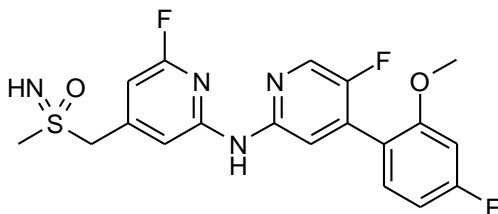
розчин Охоне® (331 мг; 0,538 ммоль) у воді (2 мл) та одержану суміш перемішували. рН утримували на рівні 6,8-7,2 за допомогою додавання водного розчину гідроксиду калію (5 %). Через 100 хвилин реакційного часу додавали додаткову кількість Охоне® (156 мг; 0,253 ммоль). рН утримували на рівні 7,8-8,2. Ще через 20 хвилин перемішування суміш розбавляли водою (300 мл). Суспензію екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водним розчином сульфату натрію (10 %), сушили над сульфатом натрію, фільтрували, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/метанол), одержуючи (рац)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін (66 мг; 0,16 ммоль; приклад 17) та (рац)-2,2,2-трифтор-N-[(2-фтор-6-[(5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл)аміно]піридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден}ацетамід 126 мг; 0,24 ммоль; приклад 18).

Приклад 17: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,09 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,84 (с, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,90 (с, 3H).

Приклад 18: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,24 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,55 (с, 3H).

Приклади 19 та 20:

Енантіомери 5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну

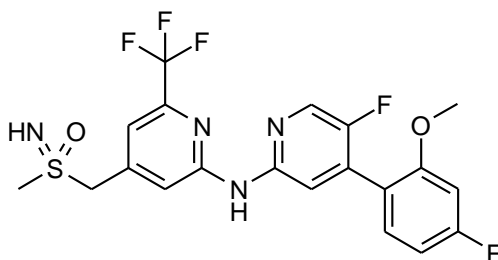


(рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}-піридин-2-амін (Приклад 17, 178 мг) розділяли на окремі енантіомери за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ.

| | | | | |
|----------------------------|---|-------------|--------------------|---|
| Система: | Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Gilson: Liquid Handler 215 | | | |
| Колонка: | Chiralpak IA 5 мкм 250 × 20 мм | | | |
| Розчинник: | MeCN / етанол / діетиламін 90:10:0,1 (об/об/об) | | | |
| Потік: | 25 мл/хв. | | | |
| Температура: | КТ | | | |
| Розчин: | 178 мг / 6 мл ДХМ/MeOH | | | |
| Вприскування: | 10 × 0,6 мл | | | |
| Виявлення: | УФ 254 нм | | | |
| | Час утримання в хв | чистота в % | вихід | конкретне оптичне обертання: |
| Приклад 19 Енантіомер 1 | 4,4 - 5,7 | 82,5 | 32 мг (0,07 ммоль) | $[\alpha]_D^{20} = 12,6^\circ \pm 0,15^\circ$ (ДМСО, 589 нм, 20 °C) |
| Приклад 20 Енантіомер 2 | 5,7 - 8,4 | 97,2 | 70 мг (0,16 ммоль) | $[\alpha]_D^{20} = -12,9^\circ \pm 0,25^\circ$ (ДМСО, 589 нм, 20 °C) |

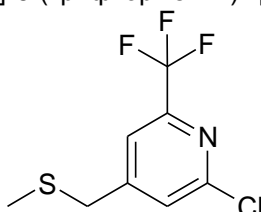
Приклад 21:

(рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін



Одержання проміжної сполуки 21.1:

2-Хлор-4-[(метилсульфаніл)метил]-6-(трифторметил)піридин

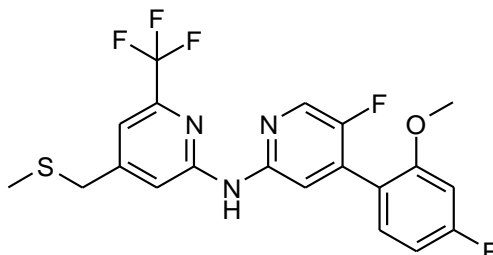


- 5 Метантиолат натрію (254 мг; 3,6 ммоль) додавали до перемішаного розчину 2-хлор-4-(хлорметил)-6-(трифторметил)піридину (490 мг; 1,18 ммоль; Anichem LLC; CAS № 1196154-47-8) в етанолі (15 мл) при 0 °С. Охолоджувальну баню видаляли та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розбавляли насиченим водним розчином хлориду натрію та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водою, сушили (сульфат натрію), фільтрували та концентрували, одержуючи неочищений продукт. Очищенням за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат), одержували зазначену у заголовку сполуку (446 мг; 1,68 ммоль).

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 7,91 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 1,97 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 21.2:

- 15 5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(метилсульфаніл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін

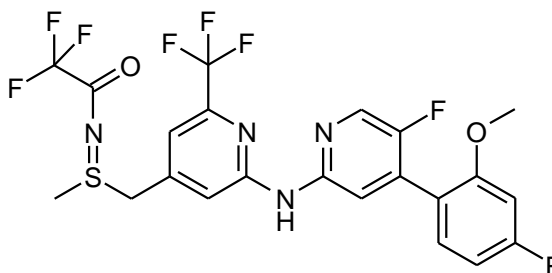


- 20 Суміш 2-хлор-4-[(метилсульфаніл)метил]-6-(трифторметил)піридину (246 мг; 0,38 ммоль;), 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-аміну (157 мг; 0,66 ммоль; проміжна сполука 4.1), адуку хлор(2-дициклогексилфосфіно-2'',4'',6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладію(II) метил-трет-бутилефіру (31,1 мг; 0,038 ммоль; ABCR GmbH & CO. KG) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6'-триізопропілбіфенілу (17,9 мг; 0,038 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) і фосфату калію (400 мг; 1,88 ммоль) в толуолі (10 мл) та NMP (1 мл) перемішували в атмосфері аргону при 130 °С протягом 180 хвилин. Після охолодження, суміш розбавляли етилацетатом та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (160 мг; 0,36 ммоль).

- 30 ¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,23 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 2,01 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 21.3:

(рац)-2,2,2-Трифтор-N-[[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід



Розчин 2,2,2-трифторацетаміду (99,8 мг; 0,86 ммоль) в діоксані (1,5 мл) по краплям додавали до розчину трет-бутоксиду натрію (42,4 мг; 0,42 ммоль) в діоксані (1,5 мл). Після цього, до перемішаної суміші по краплям додавали свіжоприготовлений розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (122,4 мг; 0,43 ммоль) в діоксані (2 мл). Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі навколишнього середовища. В кінці, до перемішаної суміші по краплям додавали розчин 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(метилсульфаніл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-аміну (225 мг; 0,43 ммоль) в діоксані (2 мл). Суміш перемішували протягом 1 години. Суміш розбавляли етилацетатом та додавали водний розчин сульфату натрію (10 %). Зразок тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (гексани/етилацетат), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (123 мг; 0,22 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,40 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 4,80-4,45 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,82 (с, 3H).

Проміжна сполука 21.4 та 21.5:

Енантіомери (рац)-2,2,2-трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]ацетаміду

(рац)-2,2,2-Трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-

(трифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід (638 мг) розділяли на окремі енантіомери за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ.

| Система: | Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC, | | | |
|--|---|-------------|---------------------|--|
| Колонка: | Chiralpak AD-H 5 мкм 250 × 30 мм | | | |
| Розчинник: | Гексан/Етанол 70:30 (об./об.) | | | |
| Потік: | 50 мл/хв | | | |
| Температура: | КТ | | | |
| Розчин: | 638 мг / 8 мл MeOH | | | |
| Вприскування: | 23 × 0,35 мл | | | |
| Виявлення: | УФ 254 нм | | | |
| | Час утримання в хв | чистота в % | вихід | конкретне оптичне обертання: |
| Проміжна сполука 21.4 Енантіомер 1 | 10,26 - 11,50 | 98,59 | 178 мг (0,31 ммоль) | [α] _D ²⁰ = 110,1° +/- 0,13° (ДМСО, 589 нм, 20 °C) |
| Проміжна сполука 21.5. Енантіомер 2 | 12,63 - 14,15 | 97,27 | 137 мг (0,25 ммоль) | [α] _D ²⁰ = -116,3° +/- 0,08° (ДМСО, 589 нм, 20 °C) |

Проміжна сполука 21.4, (+)-Енантіомер Проміжної сполуки 21,3:

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,40 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 4,76-4,47 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,08 (с, 2H).

Проміжна сполука 21.5, (-)-Енантіомер Проміжної сполуки 21,3:

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,40 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,23 (д, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 4,77-4,46 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,82 (с, 3H).

Одержання кінцевого продукту:

pH розчину (рац)-2,2,2-трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]ацетаміду (122 мг; 0,22 ммоль; проміжна сполука 21.3) в метанолі (3,6 мл)/воді (0,32 мл) коректували до значення pH 10,5 за допомогою додавання водного розчину гідроксиду калію (10 %). Додавали Oxone® (115

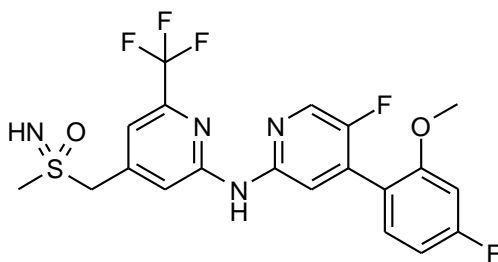
мг; 0,187 ммоль). Одержану суміш перемішували протягом 90 хв. рН утримували на рівні 10-11 за допомогою додавання водного розчину гідроксиду калію (10 %), при необхідності. Додавали додаткову кількість Охоне® (34 мг; 0,055 ммоль) та суміш перемішували протягом 60 хв при рН 10-11. Потім зразок нейтралізували, розбавляли водою (40 мл) та екстрагували ДХМ. Об'єднані

органічні шари промивали водним розчином сульфату натрію (10 %), сушили над сульфатом натрію та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (етилацетат/метанол), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (43 мг; 0,09 ммоль).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,31 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,89 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,91 (с, 3H).

Приклади 22 та 23:

Енантіомери 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-аміну



(рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін (Приклад 21) розділяли на окремі енантіомери за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ.

| | | | | |
|----------------------------|--|-------------|---------------------|--|
| Система: | Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC | | | |
| Колонка: | Chiralpak ID 5 мкм 250 × 30 мм Nr.: 022 | | | |
| Розчинник: | Гексан / 2-Пропанол / діетиламін 70:30:0,1 (об./об./об.) | | | |
| Потік: | 50 мл/хв | | | |
| Температура: | КТ | | | |
| Розчин: | 380 мг / 5,6 мл ДХМ/MeOH 1:1 | | | |
| Вприскування: | 6 × 0,93 мл | | | |
| Виявлення: | УФ 280 нм | | | |
| | Час утримання в хв. | чистота в % | вихід | конкретне оптичне обертання: |
| Приклад 22 Енантіомер 1 | 10,5 - 12,8 | > 99,9 % | 105 мг (0,21 ммоль) | [α] _D ²⁰ = 16,6° +/- 0,15° (ДМСО, 589 нм, 20 °C) |
| Приклад 23 Енантіомер 2 | 13,1 - 16,7 | 98,9 % | 115 мг (0,23 ммоль) | [α] _D ²⁰ = -14,7° +/- 0,15° (ДМСО, 589 нм, 20 °C) |

Приклад 22, (+)-Енантіомер:

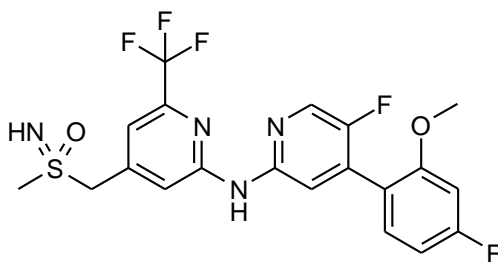
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,31 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,90 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,91 (с, 3H).

Приклад 23, (-)-Енантіомер:

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,31 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,90 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,91 (с, 3H).

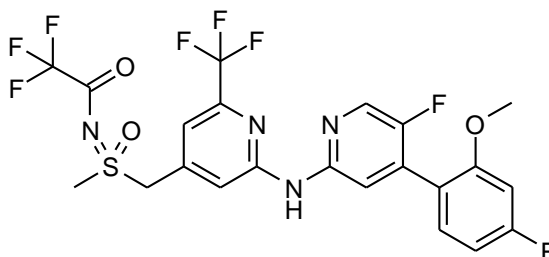
Альтернативне одержання Прикладу 22:

(+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін



Приклад 24:

5 (+)-2,2,2-Трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]ацетамід

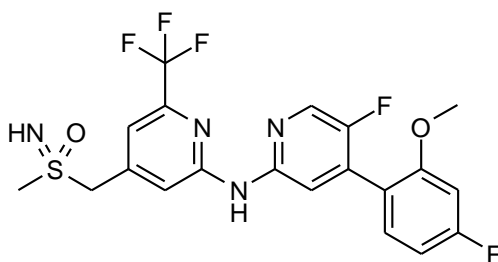


10 Приклади 22 та 24 одержували в подібних умовах, як описано в одержанні прикладів 17 та 18, використовуючи (+)-2,2,2-трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід (175 мг; 0,3 ммоль; проміжна сполука 21.4). Колоночною хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) одержували (+)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]піридин-2-амін (94 мг; 0,2 ммоль; приклад 22) та (+)-2,2,2-трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]ацетамід (20 мг; 0,03 ммоль приклад 24).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,46 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 5,29-5,20 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,59 (с, 3H).

20 Альтернативне одержання Прикладу 23

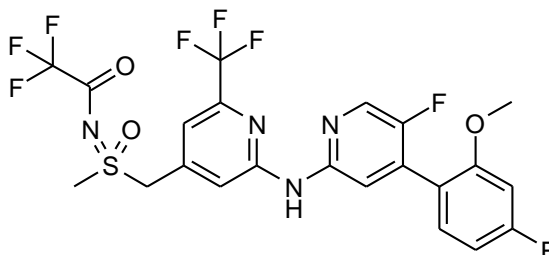
(-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл]піридин-2-амін



25

Приклад 25:

(-)-2,2,2-Трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]ацетамід



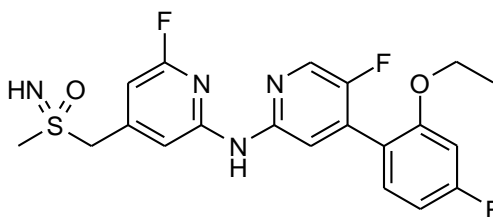
30

Приклади 23 та 25 одержували в подібних умовах, як описано в одержанні прикладів 17 та 18, використовуючи (-)-2,2,2-трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід (165 мг; 0,295 ммоль; проміжна сполука 21.5). Колоночною хроматографією на силікагелі (етилацетат/метанол) одержували (-)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін (85 мг; 0,18 ммоль; приклад 23) та (-)-2,2,2-трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-(трифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]ацетамід (5 мг; 0,008 ммоль приклад 25).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,46 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,11 (дд, 1H), 6,93 (тд, 1H), 5,28-5,19 (м, 2H), 3,80 (с, 4H), 3,59 (с, 3H).

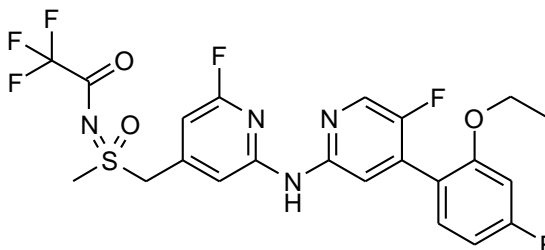
Приклад 26:

(рац)-4-(2-Етоксифеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін



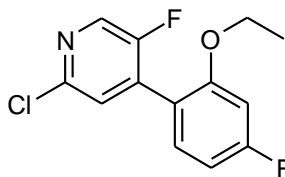
Приклад 27:

(рац)-N-[[2-[[4-(2-Етоксифеніл)-5-фторпіридин-2-іл]аміно]-6-фторпіридин-4-іл]метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетамід



Одержання проміжної сполуки 26.1:

2-Хлор-4-(2-етокси-4-фторфеніл)-5-фторпіридин

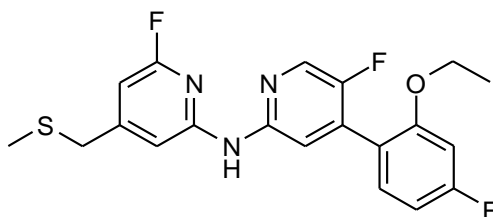


Проміжну сполуку 26.1 одержували в подібних умовах, як описано в одержанні проміжної сполуки 1.1, використовуючи 2-хлор-5-фтор-4-йодпіридин (Manchester Organics, CAS № 884494-49-9) та (2-етокси-4-фторфеніл)боронову кислоту (ABCR, CAS № 480438-58-2).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 8,49 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,42 (дд, 1H), 7,10 (дд, 1H), 6,92 (тд, 1H), 4,10 (q, 2H), 1,23 (тр, 3H).

Одержання проміжної сполуки 26.2:

5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін

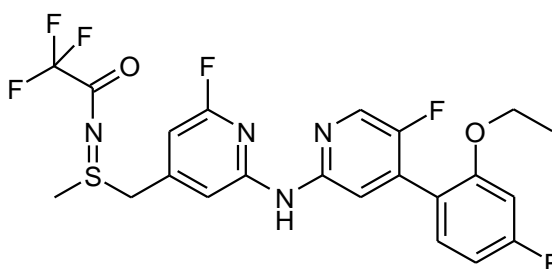


Проміжну сполуку 26.2 одержували в подібних умовах, як описано в одержанні проміжної сполуки 17.5, використовуючи 6-фтор-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-амін (проміжна сполука 17.4) та 2-хлор-4-(2-етокси-4-фторфеніл)-5-фторпіридин.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,03 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,91 (тд, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,24 (тр, 3H).

Одержання проміжної сполуки 26.3:

(рац)-N-[(2-{[4-(2-етокси-4-фторфеніл)-5-фторпіридин-2-іл]аміно}-6-фторпіридин-4-іл)метил](метил) -λ⁴-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетамід



Проміжну сполуку 26.3 одержували в подібних умовах, як описано в одержанні проміжної сполуки 17.6, використовуючи 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(метилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,20 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,91 (тд, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,66-4,44 (м, 2H), 4,10 (q, 2H), 2,81 (с, 3H), 1,27-1,22 (м, 5H).

Одержання кінцевих продуктів:

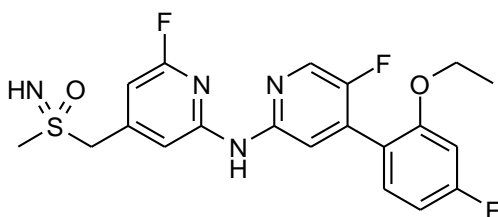
Приклади 26 та 27 одержували в подібних умовах, як описано в одержанні прикладів 17 та 18, використовуючи (рац)-N-[(2-{[4-(2-етокси-4-фторфеніл)-5-фторпіридин-2-іл]аміно}-6-фторпіридин-4-іл)метил](метил)-λ⁴-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетамід.

Приклад 26: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,10 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,36 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,91 (тд, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,11 (q, 2H), 3,84 (с, 1H), 2,90 (с, 3H), 1,25 (тр, 3H).

Приклад 27: ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,25 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,36 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,91 (тд, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,55 (с, 3H), 1,24 (тр, 3H).

Приклади 28 та 29:

Енантіомери 4-(2-етокси-4-фторфеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)-метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну



(рац)-4-(2-Етоксi-4-фторфенiл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонiмiдоiл)-метил]пiридин-2-iл}пiридин-2-амiн (95 мг, Приклад 26) роздiляли на окремi енантiомери за допомогою препаративної хiральної ВЕРХ.

| | | | | |
|----------------------------|---|-------------|--------------------|--|
| Система: | Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC, | | | |
| Колонка: | Chiralpak IA 5 мкм 250 × 20 мм | | | |
| Розчинник: | Ацетонітрил / етанол 90:10 (об./об.) +0,1 % DEA | | | |
| Потік: | 31 мл/хв. | | | |
| Температура: | КТ | | | |
| Розчин: | 95 мг / 2 мл MeOH | | | |
| Вприскування: | 7 × 0,3 мл | | | |
| Виявлення: | УФ 254 нм | | | |
| | Час утримання в хв. | чистота в % | вихід | конкретне оптичне обертання: |
| Приклад 28 Енантіомер 1 | 3,0 - 6,0 | 96,1 | 35 мг (0,08 ммоль) | $[\alpha]_D^{20} = 6,3^\circ$ (ДМСО, 589 нм, 20 °C) |
| Приклад 29 Енантіомер 2 | 8,0 - 16,0 | 96,5 | 25 мг (0,06 ммоль) | $[\alpha]_D^{20} = -10,7^\circ$ (ДМСО, 589 нм, 20 °C) |

Приклад 28, (+)-Енантіомер:

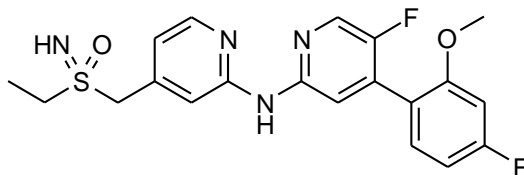
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,10 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,36 (тр, 1H), 7,08 (дд, 1H), 6,91 (тд, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,85 (ш с, 1H), 2,90 (с, 3H), 1,24 (тр, 3H).

Приклад 29, (-)-Енантіомер:

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 10,10 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,40-7,32 (м, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,91 (тд, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,84 (с, 1H), 2,90 (с, 3H), 1,24 (тр, 3H).

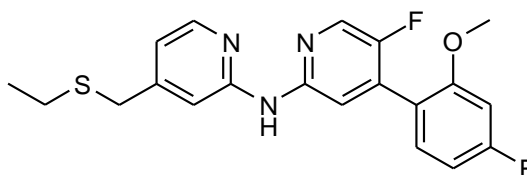
Приклад 30:

(рац)-N-{4-[(S-Етилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін



Одержання проміжної сполуки 30.1:

N-{4-[(Етилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін

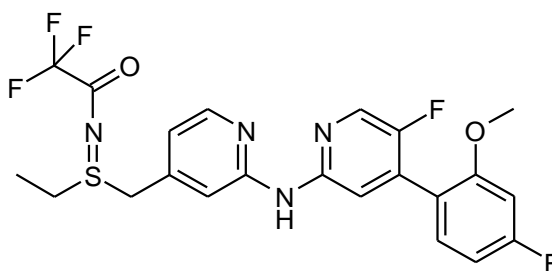


Проміжну сполуку 30.1 одержували в подібних умовах, як описано в одержанні проміжної сполуки 17.5, використовуючи 4-[(етилсульфаніл)метил]піридин-2-амін (придбаний у Enamine) та 2-хлор-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин (проміжна сполука 1.1).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 9,73 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,95-6,88 (м, 1H), 6,81 (дд, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 2,45 (q, 2H), 1,18 (тр, 3H).

Одержання проміжної сполуки 30.2:

(рац)-N-{Етил[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил]-λ⁴-сульфаніліден}-2,2,2-трифторацетамід



Проміжну сполуку 30.2 одержували в подібних умовах, як описано в одержанні проміжної сполуки 17.6, використовуючи N-{4-[(етилсульфаніл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 9,90 (с, 1H), 8,23-8,17 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,10 (дд, 1H), 6,92 (тд, 1H), 6,83 (дд, 1H), 4,58-4,37 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,30-3,22 (м, 1H), 3,12-3,01 (м, 1H), 1,27 (тр, 3H).

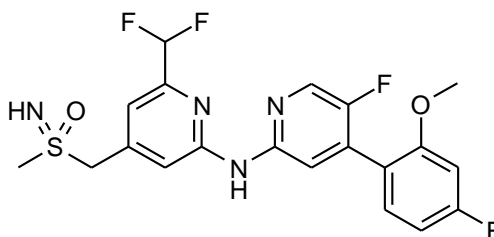
Одержання кінцевого продукту:

Приклад 30 одержували в подібних умовах, як описано в одержанні прикладу 21, використовуючи (рац)-N-{етил[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил]-λ⁴-сульфаніліден}-2,2,2-трифторацетамід.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.ч.] = 9,80 (с, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,16 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,10 (дд, 1H), 6,95-6,88 (м, 2H), 4,36-4,25 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,68 (с, 1H), 2,97 (q, 2H), 1,25 (t, 3H).

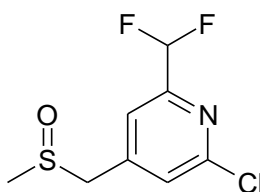
Приклад 31:

(рац)-N-{6-(Дифторметил)-4-[(S-метилсульфонімідоіл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін



Одержання проміжної сполуки 31.1:

(рац)-2-Хлор-6-(дифторметил)-4-[(метилсульфініл)метил]піридин

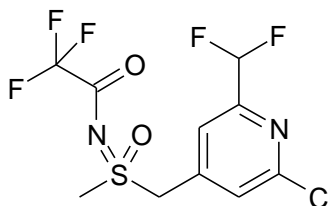


До розчину 2-хлор-4-[(метилсульфаніл)метил]піридину (500 мг, 2,88 ммоль; UkrOrgSynthesis Ltd.) та дифторметансульфінату цинку (DFMS; Baran et al, J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 1494) (1702 мг; 5,76 ммоль) в ДХМ (10,0 мл) та воді (4,0 мл) при КТ додавали трифтороцтову кислоту (0,22 мл; 2,88 ммоль), потім повільно додавали трет-бутилгідропероксид (70 % розчин у воді; 1,23 мл; 8,64 ммоль) з енергійним перемішуванням. Через 24 години додавали другу порцію DFMS (1702 мг; 5,76 ммоль) та трет-бутилгідропероксиду (70 % розчин у воді; 1,23 мл; 8,64 ммоль) та суміш перемішували протягом 22 годин при КТ. Реакційну суміш розділяли між ДХМ та водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відділяли та водний шар двічі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (ДХМ/EtOH 95:5), одержуючи бажаний продукт (130 мг; 0,54 ммоль).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, 300 K): δ = 7,53 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 6,82 (тр, 1H), 4,05 (д, 1H), 3,91 (д, 1H), 2,60 (с, 3H).

Одержання проміжної сполуки 31.2:

(рац)-N-[[2-Хлор-6-(дифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетамід



5

До суспензії (рац)-2-хлор-6-(дифторметил)-4-[(метилсульфініл)метил]піридину (124 мг; 0,52 ммоль), трифторацетаміду (117 мг; 1,04 ммоль), оксиду магнію (83 мг; 2,07 ммоль) та димеру ацетату родію(II) (6 мг; 0,01 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали йодбензол діацетат (250 мг; 0,78 ммоль) при КТ. Суміш перемішували протягом 18 годин при КТ. Суспензію фільтрували через

10

подушку з целіту та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (від ДХМ до ДХМ/EtOH 95:5), одержуючи бажаний продукт (77 мг; 0,22 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, 300K) δ = 7,65 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,64 (тр, 1H), 4,88 (д, 1H), 4,72 (д, 1H), 3,35 (с, 3H).

15

Одержання кінцевого продукту:

Суміш (рац)-N-[[2-хлор-6-(дифторметил)піридин-4-іл]метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетаміду (72,0 мг; 0,21 ммоль;), 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-аміну (72,7 мг; 0,31 ммоль; проміжна сполука 4.1), адукту хлор(2-дициклогексилфосфіно-2",4",6'-три-ізо-пропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладію(II) метил-трет-бутилефіру (17,0 мг; 0,02 ммоль; ABCR GmbH & CO. KG) та 2-(дициклогексилфосфіно)-2",4",6'-триізопропілбіфенілу (9,8 мг; 0,02 ммоль; Aldrich Chemical Company Inc.) і фосфату калію (218 мг; 1,03 ммоль) в толуолі (4,8 мл) та NMP (0,6 мл) перемішували в атмосфері аргону при 130 °С протягом 2 годин. Після охолодження, суміш розбавляли ДХМ та промивали водним розчином хлориду натрію. Органічний шар фільтрували, використовуючи фільтр Ватмана, та концентрували. Залишок очищали за допомогою препаративної ТШХ, одержуючи бажаний продукт (3,4 мг; 0,01 ммоль).

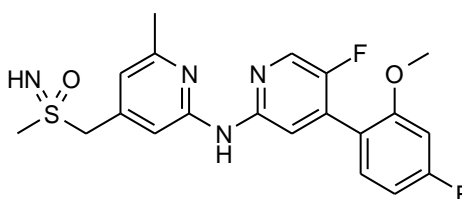
20

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.ч.] = 8,18 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,80 (м, 2H), 6,51 (тр, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,87 (br, 1H).

30

Приклади 32 та 33:

Енантіомери 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну



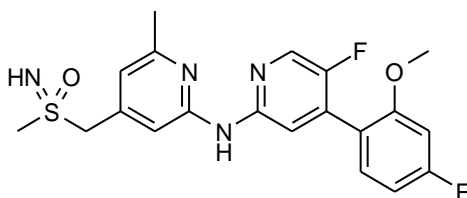
35

86 мг рацемічного 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну (Приклад 4) розділяли за допомогою препаративної хіральної ВЕРХ:

| | | | | |
|----------------------------|--|-------------|------------------------|--|
| Система: | Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC | | | |
| Колонка: | Chiralpak IC 5 мкм 250 × 30 мм Nr.: 009 | | | |
| Розчинник: | гексан / 2-пропанол / діетиламін 70:30:0,1 (об./об./об.) | | | |
| Потік: | 50 мл/хв. | | | |
| Температура: | КТ | | | |
| Розчин: | 86 мг / 2 мл ДХМ/MeOH 1:1 | | | |
| Вприскування: | 2 × 1,0 мл | | | |
| Виявлення: | УФ 280 нм | | | |
| Фракції | Час утримання в хв | чистота в % | вихід | Конкретне оптичне обертання |
| Приклад 32 Енантіомер 1 | 17,0 - 18,8 хв | > 99,9 % | 28 мг (0,067 ммоль) | $[\alpha]_D^{20} = +15,1^\circ$ (1,00, ДМСО) |
| Приклад 33 Енантіомер 2 | 20,8 - 23,0 хв | > 99,9 % | 30 мг (0,072 ммоль) | $[\alpha]_D^{20} = -11,6^\circ$ (1,00, ДМСО) |

Приклад 32:

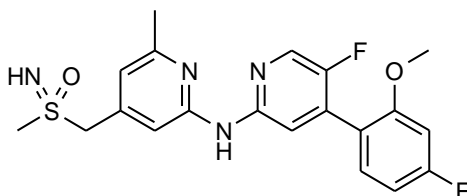
5 (+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін



10 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , 300 К): δ [м.ч.] = 9,73 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,69 (с, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Приклад 33:

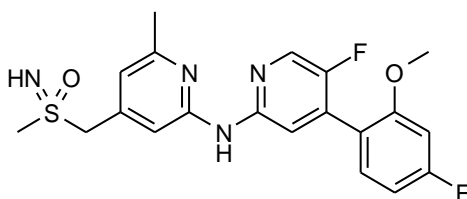
15 (-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін



20 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , 300 К): δ [м.ч.] = 9,73 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,12-7,06 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,69 (д, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Альтернативне одержання Прикладу 32:

(+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін



25 (+)-2,2,2-Трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксибеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-метилпіридин-4-іл]метил](метил)- λ^4 -сульфаніліден}ацетамід (300 мг; 0,602 ммоль; проміжна

сполука 4.7) розчиняли в метанолі (36,0 мл) та воді (18,0 мл). При 0-5 °С рН коректували до 9-10 водним розчином гідроксиду калію (15 %). При цій температурі декількома порціями додавали Охоне® (315,0 мг; 0,512 ммоль) та рН утримували на рівні 9-10. Суміш перемішували протягом 1 години при 0-5 °С та рН утримували на рівні 9-10.

5 рН реакційної суміші корегували 2,0М соляною кислотою до значення рН 6-7. Додавали насичений водний розчин хлориду натрію та реакційну суміш тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали водним розчином тіосульфату натрію (10 %), сушили над сульфатом магнію та концентрували.

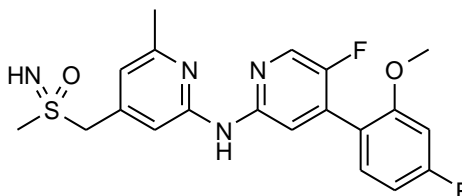
10 П'ять таких зразків об'єднували та очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт: від дихлорметану до дихлорметану/етанолу 9:1), одержуючи бажаний продукт (800 мг; 1,91 ммоль).

$[\alpha]_D^{20} +11,4^\circ$ (1,00, ДМСО)

15 ^1H -ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , 300 К): δ [м.ч.] = 9,75 (с, 1H), 8,20-8,17 (м, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,38-7,30 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,38-4,25 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,71 (с, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Альтернативне одержання Прикладу 33:

(-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін



20

(-)-2,2,2-Трифтор-N-[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метилпіридин-4-іл)метил](метил)- λ^4 -сульфаніліден}ацетамід (296 мг; 0,594 ммоль; проміжна сполука 4.8) розчиняли в метанолі (35,5 мл) та воді (17,8 мл). При 0-5 °С рН корегували до 9-10 водним розчином гідроксиду калію (15 %). При цій температурі декількома порціями додавали Охоне® (310,0 мг; 0,505 ммоль) та рН утримували на рівні 9-10. Суміш перемішували протягом 1 години при 0-5 °С та рН утримували на рівні 9-10.

25

рН реакційної суміші корегували 2,0М соляною кислотою до значення рН 6-7. Додавали насичений водний розчин хлориду натрію та реакційну суміш тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари промивали водним розчином тіосульфату натрію (10 %), сушили над сульфатом магнію та концентрували.

30

П'ять таких зразків об'єднували та очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі (градієнт: від дихлорметану до дихлорметану/етанолу 9:1), одержуючи бажаний продукт (800 мг; 1,91 ммоль).

35

$[\alpha]_D^{20} = -14,0^\circ$ (1,00, ДМСО)

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 300 К): δ [м.ч.] = 9,75 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,92 (дт, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,38-4,27 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,71 (с, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

В насуپній Таблиці 1 наведений короткий опис сполук, описаних в розділі Приклади:

40

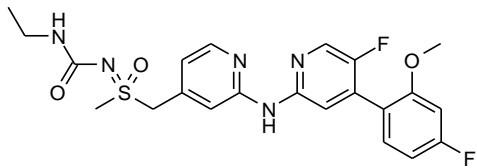
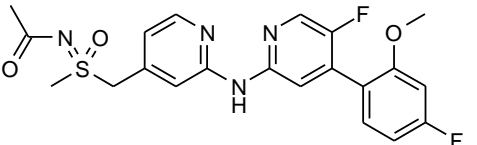
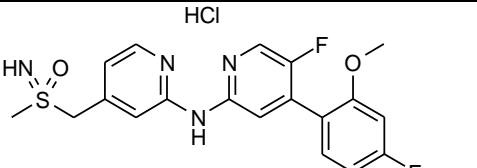
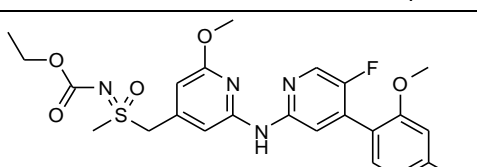
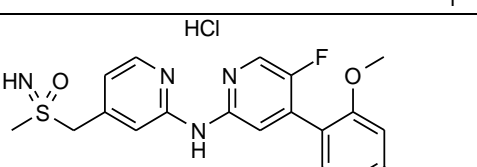
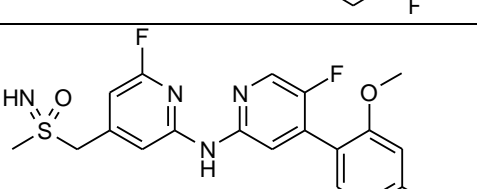
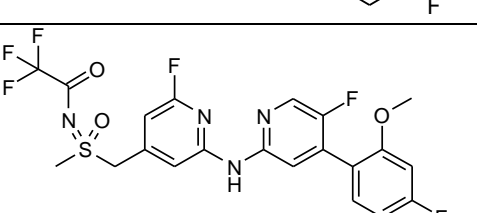
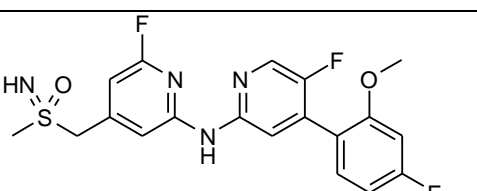
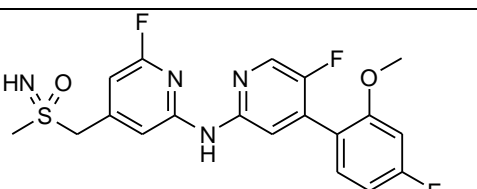
Таблиця 1

| Приклад № | Структура | Назва сполуки |
|-----------|-----------|---|
| 1 | | (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 2 | | (+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |

Таблиця 1

| Приклад № | Структура | Назва сполуки |
|-----------|-----------|---|
| 3 | | (-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 4 | | (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 5 | | (рац)-5-Бром-N-[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]-6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-амін |
| 6 | | (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метокси-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 7 | | (рац)-N-{6-Хлор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін |
| 8 | | (рац)-2-{S-[(2-[(5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл)аміно]піридин-4-іл)метил]сульфонімідоїл}етанол |
| 9 | | (рац)-N-(4-{[S-(2-Аміноетил)сульфонімідоїл]метил}піридин-2-іл)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін |
| 10 | | {[(2-[(5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл)аміно]піридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден}ціанамід (окремий стереоізомер); |
| 11 | | (рац)-Етил {[2-[(5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл)аміно]піридин-4-іл)метил](метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден}карбамат |

Таблиця 1

| Приклад № | Структура | Назва сполуки |
|-----------|---|---|
| 12 |  | (рац)-1-Етил-3-[[2-{{5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл}аміно}піридин-4-іл]метил](метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден}сечовина |
| 13 |  | (рац)-N-{{2-{{5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл}аміно}піридин-4-іл]метил}(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден}ацетамід |
| 14 |  | 5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[[S-метилсульфонімідоіл]метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну гідрохлорид; енантіомер 2 |
| 15 |  | (рац)-Етил {{2-{{5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл}аміно}-6-метоксипіридин-4-іл]метил}(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден}карбамат |
| 16 |  | 5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[[S-метилсульфонімідоіл]метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну гідрохлорид; енантіомер 1 |
| 17 |  | (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[[S-метилсульфонімідоіл]метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 18 |  | (рац)-2,2,2-Трифтор-N-{{2-фтор-6-{{5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл}аміно}піридин-4-іл]метил}(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден}ацетамід |
| 19 |  | (+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[[S-метилсульфонімідоіл]метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 20 |  | (-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[[S-метилсульфонімідоіл]метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |

Таблиця 1

| Приклад № | Структура | Назва сполуки |
|-----------|-----------|--|
| 21 | | (рац)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-(4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл)піридин-2-амін |
| 22 | | (+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 23 | | (-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 24 | | (+)-2,2,2-Трифтор-N-{{[2-{{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил}(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден]ацетамід |
| 25 | | (-)-2,2,2-Трифтор-N-{{[2-{{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил}(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден]ацетамід |
| 26 | | (рац)-4-(2-Етокси-4-фторфеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 27 | | (рац)-N-{{[2-{{[4-(2-Етокси-4-фтор-феніл)-5-фторпіридин-2-іл]аміно}-6-фторпіридин-4-іл]метил}-(метил)оксидо-λ ⁶ -сульфаніліден}-2,2,2-трифторацетамід |
| 28 | | (+)-4-(2-Етокси-4-фторфеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |

Таблиця 1

| Приклад № | Структура | Назва сполуки |
|-----------|-----------|---|
| 29 | | (-)-4-(2-Етоксн-4-фторфеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 30 | | (рац)-N-{4-[(S-Етилсульфонімідоїл)-метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін |
| 31 | | (рац)-N-{6-(Дифторметил)-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін |
| 32 | | (+)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |
| 33 | | (-)-5-Фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін |

Результати:

Таблиця 2: Інгибування CDK9 та CDK2 сполуками відповідно до даного винаходу

Значення IC₅₀ (інгібуюча концентрація при 50 % максимальному ефекті) вказані в нМ, "н.д."

5 означає, що сполуки не були досліджені в цьому аналізі.

- ①: Номер Прикладу
- ②: Дослідження кінзи CDK9:CDK9 / СуcТ1, як описано в Методі 1а. в розділі Матеріали та Методи
- ③: Дослідження кінзи CDK2:CDK2 / СуcЕ, як описано в Методі 2. в розділі Матеріали та Методи
- ④: Дослідження кінзи з високим вмістом АТФ CDK9:CDK9 / СуcТ1, як описано в Методі 1b. в розділі Матеріали та Методи
- ⑤: Дослідження кінзи з високим вмістом CDK2:CDK2 / СуcЕ, як описано в Методі 2b. в розділі Матеріали та Методи

Таблиця 2

| ① | Структура | ② | ③ | ④ | ⑤ |
|---|-----------|---|-----|----|------|
| 1 | | 4 | 410 | 10 | 5860 |

Таблица 2

| ① | Структура | ② | ③ | ④ | ⑤ |
|----|-----------|----|-----|----|------|
| 2 | | 3 | 360 | 4 | 2920 |
| 3 | | 2 | 240 | 3 | 2490 |
| 4 | | 4 | 120 | 2 | 1010 |
| 5 | | 5 | 140 | 3 | 1770 |
| 6 | | 2 | 4 | 1 | 84 |
| 7 | | 2 | 44 | 2 | 630 |
| 8 | | 13 | 430 | 14 | 4190 |
| 9 | | 8 | 240 | 6 | 4230 |
| 10 | | 4 | 72 | 1 | 1420 |

Таблиця 2

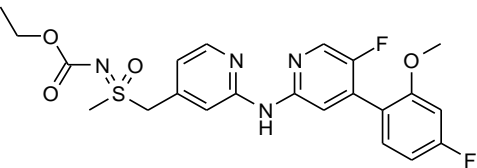
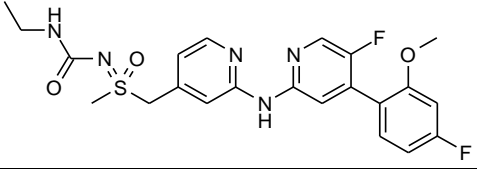
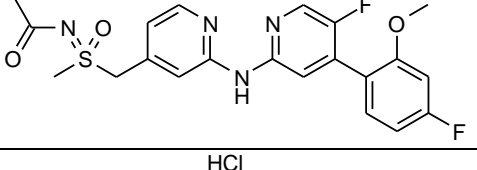
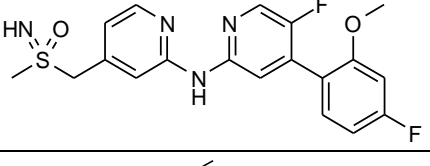
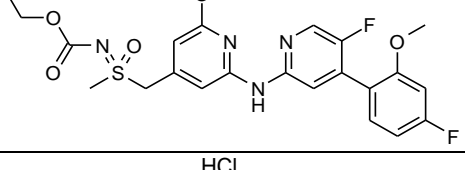
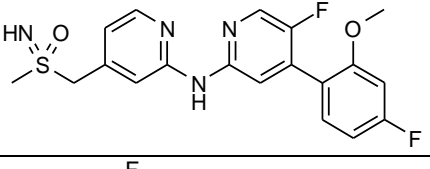
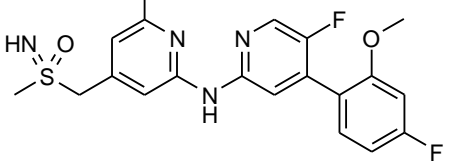
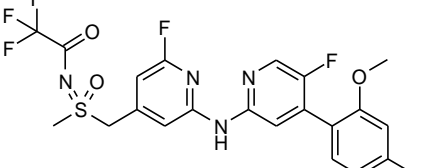
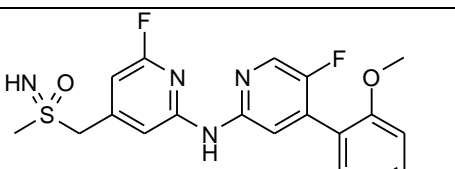
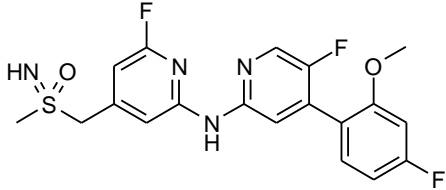
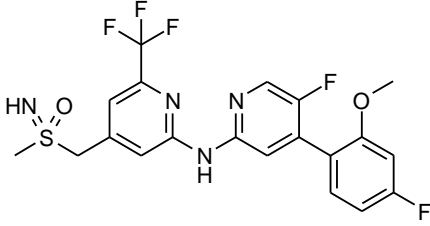
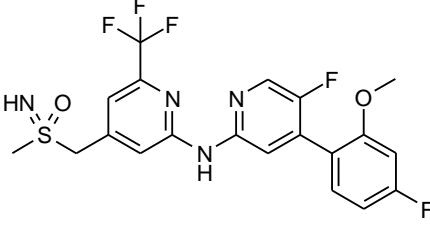
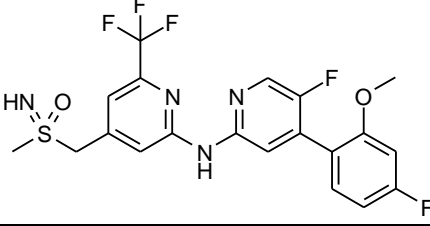
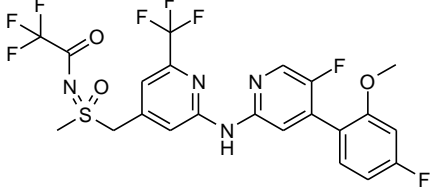
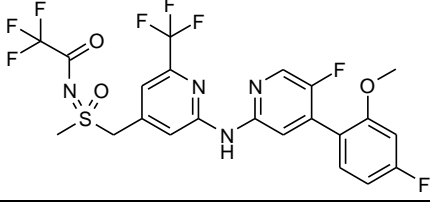
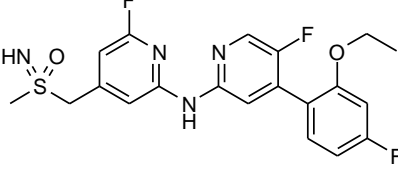
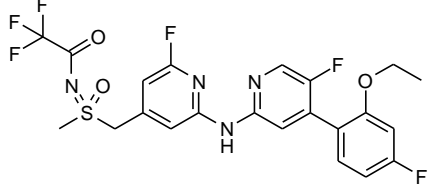
| ① | Структура | ② | ③ | ④ | ⑤ |
|----|---|-----|-----|-----|------|
| 11 |  | 1 | 170 | 1 | 2920 |
| 12 |  | 2 | 140 | 2 | 3070 |
| 13 |  | 1 | 130 | 1 | 3690 |
| 14 |  | 3 | 200 | 1 | 3410 |
| 15 |  | 2 | 10 | 1 | 123 |
| 16 |  | 3 | 430 | 8 | 5150 |
| 17 |  | 0,9 | 49 | 1,8 | 886 |
| 18 |  | 3 | 39 | 4 | н.д. |
| 19 |  | 5 | 94 | 19 | 1370 |

Таблица 2

| ① | Структура | ② | ③ | ④ | ⑤ |
|----|---|----|------|----|-------|
| 20 |  | 2 | 72 | 1 | 815 |
| 21 |  | 2 | 11 | 2 | 133 |
| 22 |  | 2 | 18 | 1 | 233 |
| 23 |  | 2 | 22 | 2 | 283 |
| 24 |  | 18 | 250 | 27 | 4000 |
| 25 |  | 15 | 110 | 13 | 2640 |
| 26 |  | 3 | 110 | 4 | 1200 |
| 27 |  | 9 | 1200 | 22 | 20000 |

Таблиця 2

| ① | Структура | ② | ③ | ④ | ⑤ |
|----|-----------|------|-----|---|------|
| 28 | | 5 | 120 | 4 | 1170 |
| 29 | | 3 | 98 | 4 | 1710 |
| 30 | | 3 | 210 | 5 | 300 |
| 31 | | 3 | 10 | 1 | 229 |
| 32 | | н.д. | 120 | 2 | 1120 |
| 33 | | н.д. | 67 | 1 | 680 |

Таблиці 3а та 3б: Інгибування проліферації HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2, B16F10, A2780 та MOLM-13 клітин сполуками відповідно до даного винаходу, визначене, як описано в Методі 3. в розділі Матеріали та Методи. Всі значення IC₅₀ інгібуюча концентрація при 50 % максимальному ефекті) вказані в нМ, "н.д." означає, що сполуки не були досліджені в цьому аналізі.

- ①: Номер Прикладу
 ②: Інгибування проліферації HeLa клітин
 ③: Інгибування проліферації HeLa-MaTu-ADR клітин
 ④: Інгибування проліферації NCI-H460 клітин
 ⑤: Інгибування проліферації DU145 клітин
 ⑥: Інгибування проліферації Caco-2 клітин
 ⑦: Інгибування проліферації B16F10 клітин
 ⑧: Інгибування проліферації A2780 клітин
 ⑨: Інгибування проліферації MOLM-13 клітин

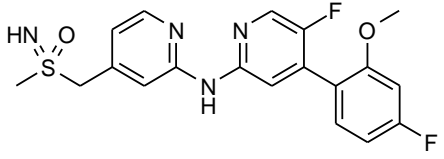
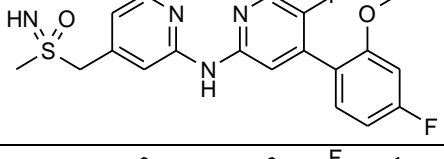
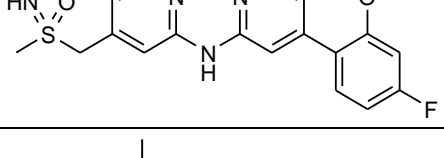
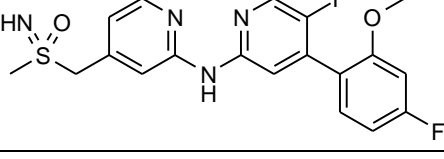
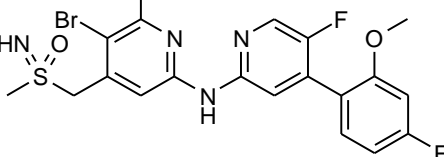
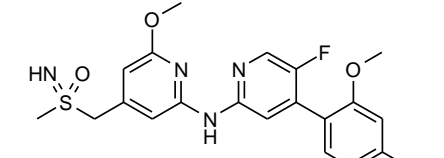
Таблиця 3а

Показання представлені клітинними лініями

| Клітинна лінія | Джерело | Показання |
|----------------|-----------------|--|
| HeLa | ATCC | Пухлина шийки матки людини |
| NCI-H460 | ATCC | Недрібноклітинна карцинома легенів людини |
| A2780 | ECACC | Карцинома яєчників людини |
| DU 145 | ATCC | Гормон-незалежна карцинома простати людини |
| HeLa-MaTu-ADR | EPO-GmbH Berlin | Мультирезистентна карцинома шийки матки людини |
| Caco-2 | ATCC | Карцинома товстої та прямої кишки людини |
| B16F10 | ATCC | Мишача меланома |
| MOLM-13 | DSMZ | Гострий мієлоїдний лейкоз людини |

Таблиця 3b

Інгібування проліферації

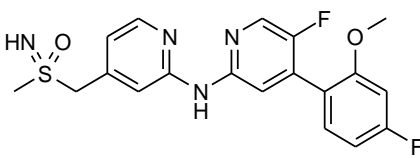
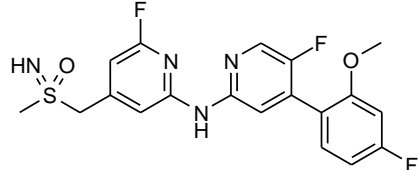
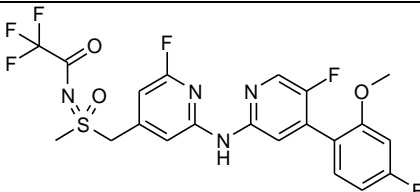
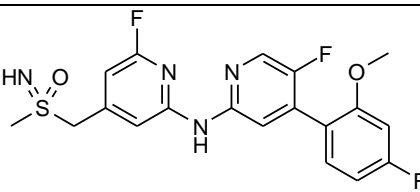
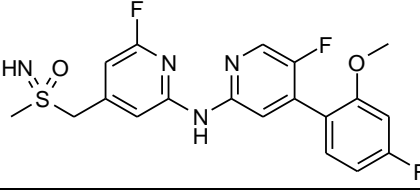
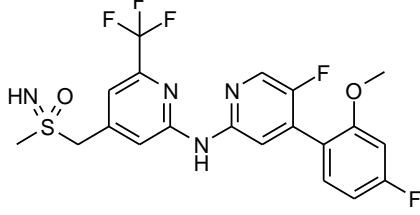
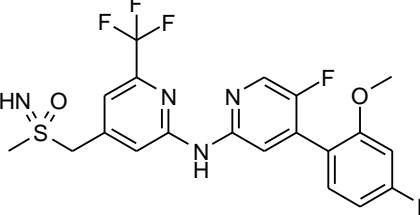
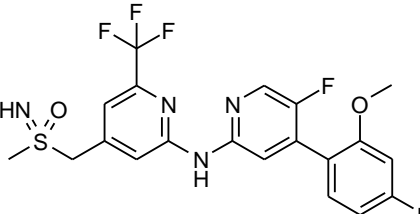
| ① | Структура | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ |
|---|---|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|------|
| 1 |  | 95 | 61 | 62 | 37 | 45 | 110 | 26 | 19 |
| 2 |  | 110 | 33 | 75 | 33 | 62 | 240 | 110 | 29 |
| 3 |  | 100 | 37 | 65 | 37 | 58 | 310 | 52 | 40 |
| 4 |  | 35 | 34 | 97 | 67 | 68 | 100 | 37 | 35 |
| 5 |  | 93 | н.д. | 120 | 110 | 110 | 120 | н.д. | н.д. |
| 6 |  | 21 | 30 | 33 | 30 | 31 | 33 | 11 | 11 |

Інгібування проліферації

| ① | Структура | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ |
|----|-----------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| 7 | | 32 | 32 | 47 | 37 | 41 | 34 | 27 | 28 |
| 8 | | 140 | 200 | 290 | 110 | 160 | 186 | 45 | 55 |
| 9 | | 410 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | 210 | 120 |
| 10 | | 31 | 32 | 39 | 34 | 38 | 63 | 10 | 12 |
| 11 | | 72 | 100 | 110 | 110 | 110 | 180 | 23 | 42 |
| 12 | | 34 | 100 | 100 | 77 | 98 | 130 | 26 | 29 |
| 13 | | 100 | 110 | 110 | 110 | 120 | 180 | 23 | 29 |
| 14 | | 42 | 46 | 30 | 33 | 37 | 73 | н.д. | н.д. |
| 15 | | 40 | 31 | 32 | 31 | 39 | 45 | н.д. | н.д. |

Таблиця 3b

Інгібування проліферації

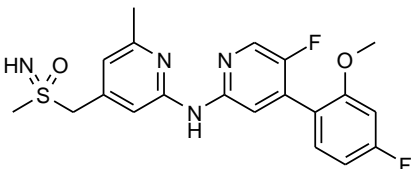
| ① | Структура | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ |
|----|---|------|-----|-----|-----|------|-----|------|------|
| 16 |  | 63 | 110 | 130 | 120 | 120 | 150 | н.д. | н.д. |
| 17 |  | 46 | 33 | 45 | 48 | 57 | 67 | 14 | 20 |
| 18 |  | 61 | 35 | 110 | 41 | 43 | 68 | н.д. | н.д. |
| 19 |  | н.д. | 64 | 110 | 58 | н.д. | 95. | н.д. | н.д. |
| 20 |  | 30 | 38 | 100 | 58 | 45 | 54 | н.д. | н.д. |
| 21 |  | 29 | 30 | 33 | 30 | 32 | 38 | 17 | 17 |
| 22 |  | 30 | 30 | 34 | 32 | 38 | 51 | 12 | 10 |
| 23 |  | 30 | 30 | 35 | 34 | 34 | 47 | 11 | 10 |

Інгібування проліферації

| ① | Структура | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ |
|----|-----------|-----|------|------|------|------|------|------|------|
| 24 | | 32 | 30 | 33 | 33 | 41 | 43 | н.д. | н.д. |
| 25 | | 35 | 30 | 36 | 37 | 45 | 50 | н.д. | н.д. |
| 26 | | 43 | 49 | 120 | 110 | 86 | 150 | 36 | 44 |
| 27 | | 100 | 110 | 120 | 110 | 130 | 150 | н.д. | н.д. |
| 28 | | 99 | 120 | 190 | 120 | 120 | 150 | н.д. | н.д. |
| 29 | | 110 | 81 | 150 | 110 | 100 | 110 | н.д. | н.д. |
| 30 | | 100 | 74 | 120 | 82 | 52 | 120 | н.д. | н.д. |
| 31 | | 8 | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. | н.д. |
| 32 | | 31 | 53 | 100 | 38 | 40 | 98 | 10 | 17 |

Таблиця 3b

Інгібування проліферації

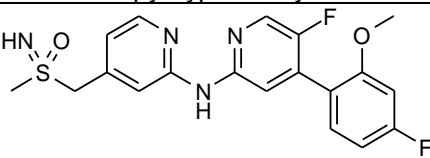
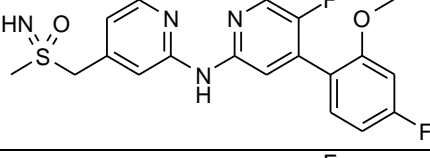
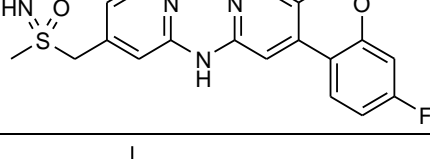
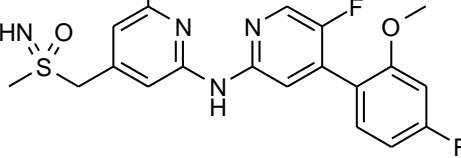
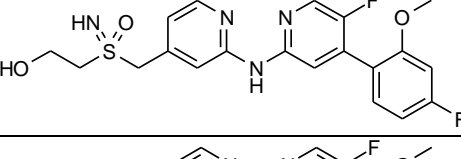
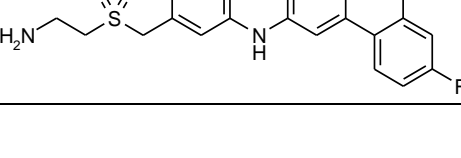
| ① | Структура | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ |
|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 33 |  | 19 | 27 | 30 | 31 | 30 | 54 | 10 | 23 |

Таблиця 4: Термодинамічна розчинність сполук відповідно до даного винаходу у воді при рН 6,5 та у водному розчині цитратного буферу при рН 4, який є клінічним стандартним препаратом для внутрішньовенного введення, як визначено в методі рівноважного струшування колби, як описано в Методі 4. в розділі Матеріали та Методи.

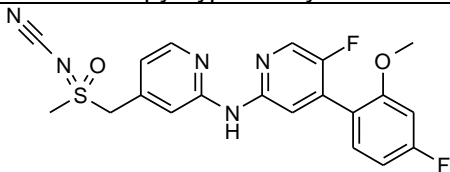
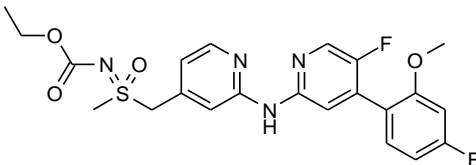
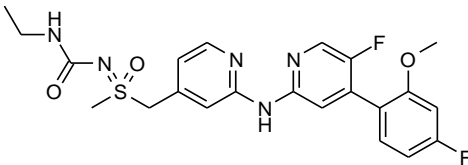
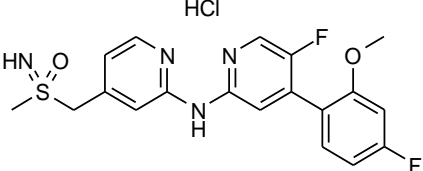
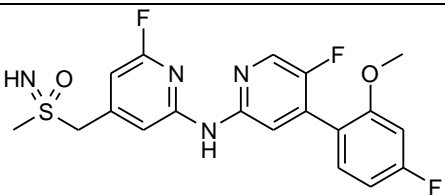
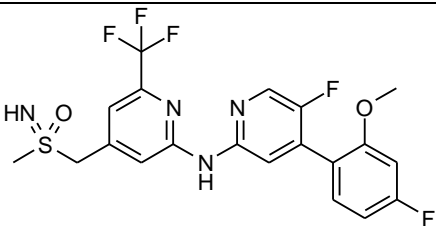
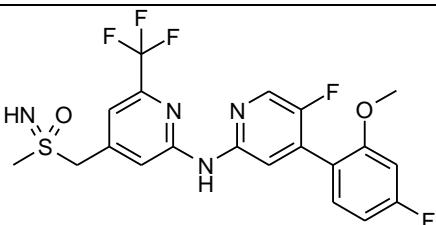
5

①: Номер Прикладу
 ②: Розчинність у воді при рН 6,5 в мг/л
 ③: Розчинність в мг/л у водному цитратному буфері рН 4

Таблиця 4

| ① | Структура сполуки | ② | ③ |
|---|--|------|------|
| 1 |  | 13 | 489 |
| 2 |  | 25 | н.д. |
| 3 |  | 27 | 699 |
| 4 |  | н.д. | 470 |
| 8 |  | н.д. | 730 |
| 9 |  | н.д. | 660 |

Таблиця 4

| ① | Структура сполуки | ② | ③ |
|----|--|------|-----|
| 10 |  | н.д. | 102 |
| 11 |  | н.д. | 185 |
| 12 |  | н.д. | 34 |
| 14 |  | н.д. | 600 |
| 17 |  | n.t | 3 |
| 22 |  | н.д. | 52 |
| 23 |  | n.t | 45 |

Таблиця 5: Проникність Сасо-2 сполук відповідно до даного винаходу, визначене, як описано в Методі 5. в розділі Матеріали та Методи.

- ①: Номер Прикладу
 ②: Концентрація тестової сполуки, вказана в мкМ
 ③: P_{app} А-В (M_{ari}), вказаний в [нм/с]
 ④: P_{app} В-А (M_{ari}), вказаний в [нм/с]
 ⑤: Коефіцієнт відтоку

Таблиця 5

| ① | Структура сполуки | ② | ③ | ④ | ⑤ |
|----|-------------------|---|-----|-----|------|
| 1 | | 2 | 155 | 180 | 1,16 |
| 2 | | 2 | 166 | 186 | 1,12 |
| 3 | | 2 | 133 | 197 | 1,48 |
| 4 | | 2 | 196 | 149 | 0,76 |
| 8 | | 2 | 41 | 246 | 6 |
| 17 | | 2 | 141 | 135 | 0,96 |
| 21 | | 2 | 51 | 33 | 0,64 |
| 22 | | 2 | 48 | 53 | 1,1 |
| 23 | | 2 | 47 | 62 | 1,3 |

Таблиця 5

| ① | Структура сполуки | ② | ③ | ④ | ⑤ |
|----|-------------------|---|-----|-----|------|
| 30 | | 2 | 186 | 172 | 0,92 |

Таблиця 6: Інгибування карбонангідрази-1 та карбонангідрази-2, визначене, як описано в Методі 6. в розділі Матеріали та Методи.

- ①: Номер сполуки
 ②: Інгибування карбонангідрази-1: значення IC₅₀ (інгібуюча концентрація при 50 % максимальному ефекті) вказані в нМ.
 ③: Інгибування карбонангідрази-2: значення IC₅₀ (інгібуюча концентрація при 50 % максимальному ефекті) вказані в нМ.

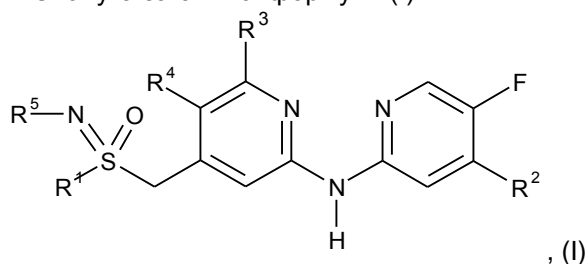
Таблиця 6

| ① | Структура сполуки | ② | ③ |
|---|-------------------|---------|---------|
| 1 | | > 10000 | > 10000 |

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули (I)



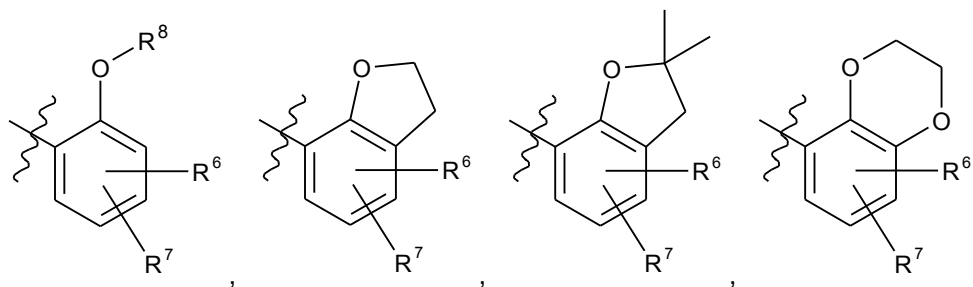
10

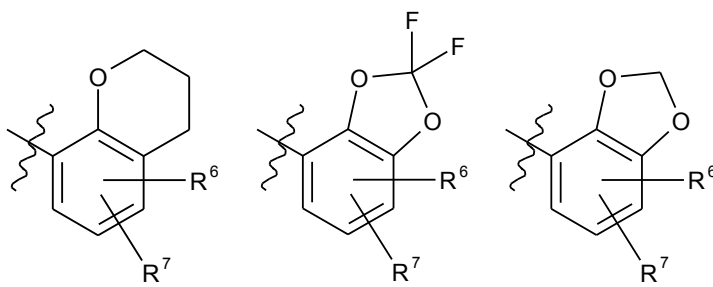
в якій

R¹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу, феніл-C₁-C₃-алкіл- або гетероарил-C₁-C₃-алкіл-, при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить гідрокси, ціано, галоген, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₃-фторалкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, -OP(O)(OH)₂, -C(O)OH, -C(O)NH₂;

15

R² являє собою групу, вибрану з





R^3 , R^4 являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атома водню, атома фтору, атома хлору, атома бром, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

5 R^5 являє собою групу, вибрану з атома водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2OP(OR^{12})_2$, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероциклі-, фенілу, гетероарилу,

при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкільна, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероциклі-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками,

10 однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^6 , R^7 являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атома водню, атома фтору, атома хлору, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

15 R^8 являє собою групу, вибрану з

а) C_1 - C_6 -алкільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_2 - C_3 -алкеніл-, C_2 - C_3 -алкініл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероциклі-, фенілу, гетероарилу, при цьому зазначені C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероциклі-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

25 б) C_3 - C_7 -циклоалкілгрупи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_2 - C_3 -алкеніл-, C_2 - C_3 -алкініл-;

30 в) гетероциклігрупи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_2 - C_3 -алкеніл-, C_2 - C_3 -алкініл-;

35 д) фенільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

е) гетероарильної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

40 ф) феніл- C_1 - C_3 -алкілгрупи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

45 г) гетероарил- C_1 - C_3 -алкілгрупи, в якій гетероарильна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-;

50 х) C_3 - C_6 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкілгрупи, в якій C_3 - C_6 -циклоалкільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

i) гетероцикліл- C_1 - C_3 -алкілгрупи, в якій гетероциклільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^9 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^{10} , R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна, бензильна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, або

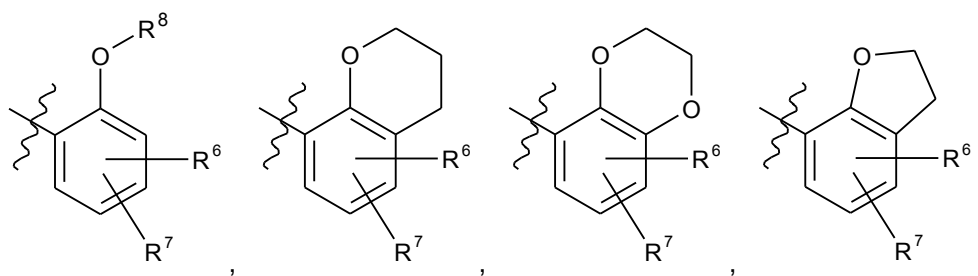
R^{10} та R^{11} , разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін; R^{12} являє собою групу, вибрану з водню, C_1 - C_4 -алкілу або бензилу,

та її енантіомери, діастереомери, солі, сольвати або солі сольватів.

2. Сполука загальної формули (I) за п. 1, в якій

R^1 являє собою групу, вибрану з C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_5 -циклоалкіл-, при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_2 -алкіл-, C_1 - C_2 -фторалкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклічні аміни, $-OP(O)(OH)_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$;

R^2 являє собою групу, вибрану з



R^3 являє собою атом водню, атом фтору, атом хлору, атом бромю або C_1 - C_3 -алкіл, C_1 - C_3 -алкокси або гало- C_1 - C_3 -алкільну групу;

R^4 являє собою атом водню, атом фтору, атом хлору або атом бромю;

R^5 являє собою групу, вибрану з атома водню, ціано, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $-P(O)(OR^{12})_2$, $-CH_2OP(OR^{12})_2$, C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу,

при цьому зазначені C_1 - C_6 -алкіл-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, $-NH_2$, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^6 , R^7 являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атома водню, атома фтору, атома хлору, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

R^8 являє собою групу, вибрану з

а) C_1 - C_6 -алкільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, ціано, C_1 - C_3 -алкіл-, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_1 - C_3 -алкокси-, C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, гетероарилу, при цьому зазначені C_3 - C_7 -циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -алкокси-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало- C_1 - C_3 -алкіл-, C_1 - C_3 -фторалкокси-;

б) феніл- C_1 - C_3 -алкілгрупи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, гідрокси,

діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C₁-C₃-алкіл-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-, C₁-C₃-алкокси-;

с) гетероарил-C₁-C₃-алкілгрупи, в якій гетероарильна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить

5 галоген, гідрокси, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічні аміни, ціано, C₁-C₃-алкіл-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-, C₁-C₃-алкокси-;

д) C₃-C₆-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілгрупи, в якій C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

10 е) гетероцикліл-C₁-C₃-алкілгрупи, в якій гетероциклільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

R⁹ являє собою групу, вибрану з C₁-C₆-алкіл-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, фенілу, бензилу або гетероарилу,

15 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-;

R¹⁰, R¹¹ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, бензилу, фенілу або гетероарилу,

20 при цьому зазначені C₁-C₆-алкільна, C₃-C₇-циклоалкіл-, гетероцикліл-, бензильна, фенільна або гетероарильна групи необов'язково заміщені одним, двома або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гідрокси, C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, ацетиламіно-, N-метил-N-ацетиламіно-, циклічних амінів, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-, або

25 R¹⁰ та R¹¹, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін; R¹² являє собою групу, вибрану з водню або C₁-C₄-алкілу,

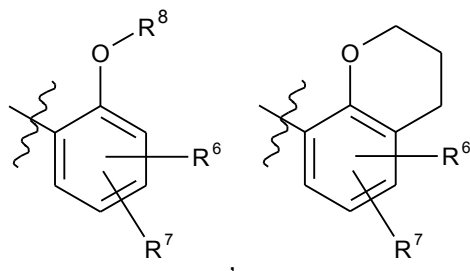
та її енантіомери, діастереомери, солі, сольвати або солі сольватів.

3. Сполука загальної формули (I) за п. 1, в якій

30 R¹ являє собою C₁-C₆-алкіл- або C₃-C₅-циклоалкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, C₁-C₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-, циклічні аміни, -OP(O)(OH)₂;

R² являє собою групу, вибрану з



35 R³ являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору, або C₁-C₃-алкільну, C₁-C₃-алкокси або фтор-C₁-C₃-алкільну групу;

R⁴ являє собою атом водню, атом фтору або атом бромю;

40 R⁵ являє собою групу, вибрану з атома водню, ціано, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, -P(O)(OR¹²)₂, -CH₂OP(O)(OR¹²)₂ або C₁-C₃-алкіл-,

при цьому зазначена C₁-C₃-алкільна група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічних амінів;

45 R⁶, R⁷ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атома водню, атома фтору або атома хлору;

R⁸ являє собою групу, вибрану з

а) C₁-C₃-алкільної групи, яка необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з галогену, гало-C₁-C₃-алкіл-;

50 б) феніл-C₁-C₃-алкілгрупи, в якій фенільна група необов'язково заміщена одним або двома, або трьома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, ціано, C₁-C₃-алкіл-, гало-C₁-C₃-алкіл-, C₁-C₃-фторалкокси-, C₁-C₃-алкокси-;

с) гетероарил-С₁-С₃-алкілгрупи, в якій гетероарильна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, ціано, С₁-С₃-алкіл-, гало-С₁-С₃-алкіл-, С₁-С₃-фторалкокси-, С₁-С₃-алкокси-;

R⁹ являє собою групу, вибрану з С₁-С₃-алкіл-, гало-С₁-С₃-алкіл- або бензильної групи, в якій

5 фенільна група необов'язково заміщена одним або двома замісниками, однаковими або різними, вибраними з групи, що містить галоген, С₁-С₃-алкіл-, С₁-С₃-алкокси-, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно-;

R¹⁰, R¹¹ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, С₁-С₃-алкіл-, бензили, або

10 R¹⁰ та R¹¹, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють циклічний амін;

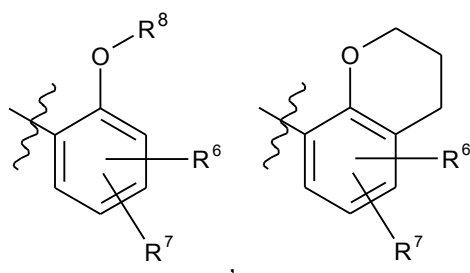
R¹² являє собою групу, вибрану з водню або С₁-С₂-алкілу, та її енантіомери, діастереомери, солі, сольвати або солі сольватів.

4. Сполука загальної формули (I) за п. 1, в якій

R¹ являє собою С₁-С₆-алкільну групу,

15 при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, С₁-С₃-алкокси, -NH₂, алкіламіно-, діалкіламіно- або циклічні аміни;

R² являє собою групу, вибрану з



20

R³ являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору, або метильну, метокси, диформетильну або трифторметильну групу;

R⁴ являє собою атом водню або атом бромі;

R⁵ являє собою групу, вибрану з атома водню, ціано, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹;

25 R⁶, R⁷ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з атома водню, атома фтору або атома хлору;

R⁸ являє собою С₁-С₃-алкільну групу;

R⁹ являє собою С₁-С₃-алкільну групу, бензильну групу або трифторметил;

R¹⁰, R¹¹ являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, С₁-С₂-алкіл-;

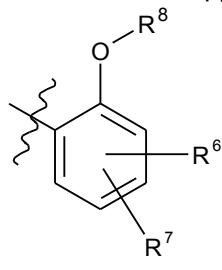
30 та її енантіомери, діастереомери, солі, сольвати або солі сольватів.

5. Сполука загальної формули (I) за п. 1, в якій

R¹ являє собою С₁-С₃-алкільну групу,

при цьому зазначена група необов'язково заміщена одним замісником, вибраним з групи, що містить гідрокси, -NH₂;

35 R² являє собою групу



R³ являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору, або метильну, метокси, диформетильну або трифторметильну групу;

40 R⁴ являє собою атом водню або атом бромі;

R⁵ являє собою групу, вибрану з атома водню, ціано, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹;

R⁶ являє собою атом фтору;

R⁷ являє собою водень;

R⁸ являє собою метильну або етильну групу;

45 R⁹ являє собою метильну, етильну або трифторметильну групу;

R^{10} , R^{11} являють собою, незалежно один від одного, групу, вибрану з водню, C_1 - C_2 -алкіл-; та її енантіомери, діастереомери, солі, сольвати або солі сольватів.

6. Сполука загальної формули (I) за п. 1, в якій

R^1 являє собою метильну, етильну, 2-гідроксietильну або 2-аміноетильну групу;

5 R^2 являє собою 4-фтор-2-метоксифенільну або 4-фтор-2-етоксифенільну групу;

R^3 являє собою атом водню, атом фтору або атом хлору, або метильну, метокси, дифторметильну або трифторметильну групу;

R^4 являє собою атом водню або атом бромю;

10 R^5 являє собою атом водню або групу, вибрану з ціано, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)N(H)C_2H_5$;

та її енантіомери, діастереомери, солі, сольвати або солі сольватів.

7. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що включає

- (рац)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;

15 - (+)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;

- (-)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;

20 - (рац)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;

- (рац)-5-бром-N-[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]-6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-амін;

- (рац)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метокси-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-амін;

25 - (рац)-N-{6-хлор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін;

- (рац)-2-{S-[(2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил]-сульфонімідоїл}етанол;

30 - (рац)-N-(4-{[S-(2-аміноетил)сульфонімідоїл]метил}піридин-2-іл)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-амін;

- {[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил](метил)-оксидо- λ^6 -сульфаніліден}ціанамід;

- (рац)-етил-{[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил](метил)оксидо- λ^6 -сульфаніліден}карбамат;

35 - (рац)-1-етил-3-{[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил](метил)оксидо- λ^6 -сульфаніліден}сечовину;

- (рац)-N-{[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}піридин-4-іл)метил]- (метил)оксидо- λ^6 -сульфаніліден}ацетамід;

40 - 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну гідрохлорид, енантіомер 2;

- (рац)-етил-{[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-метоксипіридин-4-іл)метил](метил)оксидо- λ^6 -сульфаніліден}карбамат;

- 5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}піридин-2-аміну гідрохлорид, енантіомер 1;

45 - (рац)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-піридин-2-іл}піридин-2-амін;

- (рац)-2,2,2-трифтор-N-{[2-фтор-6-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-піридин-4-іл)метил](метил)оксидо- λ^6 -сульфаніліден}ацетамід;

50 - (+)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-піридин-2-іл}піридин-2-амін;

- (-)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-піридин-2-іл}піридин-2-амін;

- (рац)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін;

55 - (+)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін;

- (-)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-6-(трифторметил)піридин-2-іл}піридин-2-амін;

60 - (+)-2,2,2-трифтор-N-{[2-{[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно}-6-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил}(метил)оксидо- λ^6 -сульфаніліден}ацетамід;

- (-)-2,2,2-трифтор-N-[[2-[[5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)піридин-2-іл]аміно]-6-(трифторметил)-піридин-4-іл]метил](метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]ацетамід;
 - (рац)-4-(2-етокси-4-фторфеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-піридин-2-іл}піридин-2-амін;
 5 - (рац)-N-[[2-[[4-(2-етокси-4-фторфеніл)-5-фторпіридин-2-іл]аміно]-6-фторпіридин-4-іл]метил]-
 (метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетамід;
 - (+)-4-(2-етокси-4-фторфеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-
 іл}піридин-2-амін;
 - (-)-4-(2-етокси-4-фторфеніл)-5-фтор-N-{6-фтор-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-
 10 іл}піридин-2-амін;
 - (рац)-N-{4-[(S-етилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл}-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-
 піридин-2-амін;
 - (рац)-N-(6-(дифторметил)-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]піридин-2-іл)-5-фтор-4-(4-фтор-2-
 метоксифеніл)піридин-2-амін;
 15 - (+)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-піридин-
 2-іл}піридин-2-амін;
 - (-)-5-фтор-4-(4-фтор-2-метоксифеніл)-N-{6-метил-4-[(S-метилсульфонімідоїл)метил]-піридин-2-
 іл}піридин-2-амін

та їх енантіомери, діастереомери, солі, сольвати або солі сольватів.

8. Сполука загальної формули (I) за будь-яким з пп. 1-7 для лікування та/або профілактики гіперпроліферативних захворювань, інфекційних хвороб, викликаних вірусами та/або серцево-судинних захворювань.

9. Сполука за п. 8 для лікування та/або профілактики карцином легенів, карцином простати, карцином шийки матки, карцином товстої та прямої кишки, меланом, карцином яєчників або лейкозів.

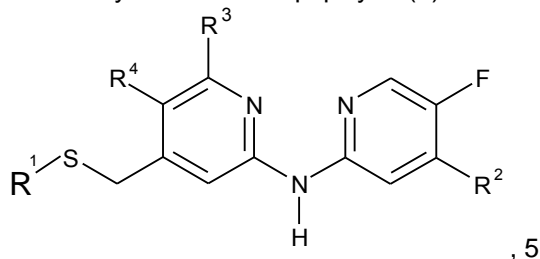
10. Фармацевтична комбінація, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 в комбінації з принаймні одним або більше додатковими активними інгредієнтами.

11. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-7 в комбінації з інертним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним допоміжним засобом.

12. Фармацевтична комбінація за п. 10 для лікування та/або профілактики гіперпроліферативних захворювань, інфекційних хвороб, викликаних вірусами, та/або серцево-судинних захворювань.

13. Фармацевтична композиція за п. 11 для лікування та/або профілактики гіперпроліферативних захворювань, інфекційних хвороб, викликаних вірусами, та/або серцево-судинних захворювань.

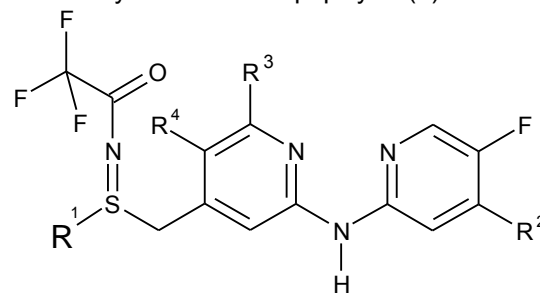
14. Сполука загальної формули (5)



в якій R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено за будь-яким з пп. 1-6 для сполук загальної формули (I),

або її сіль, сольват або сіль сольвату.

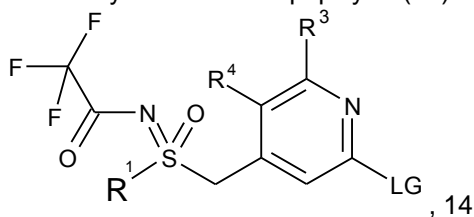
15. Сполука загальної формули (6)



в якій R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено за будь-яким з пп. 1-6 для сполук загальної формули (I),

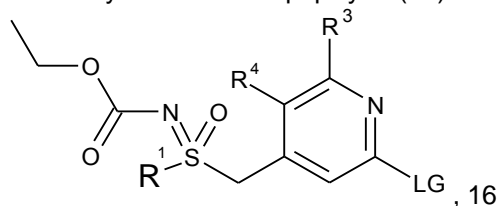
або її енантіомер, діастереомер, сіль, сольват або сіль сольвату.

16. Сполука загальної формули (14)



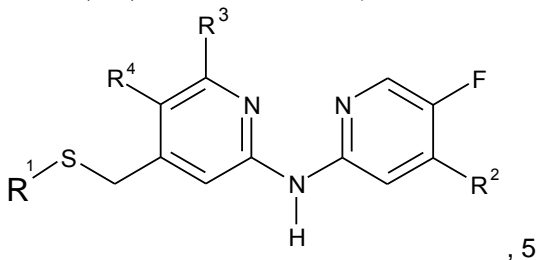
- 5 в якій R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено за будь-яким з пп. 1-6 для сполук загальної формули (I), та в якій LG являє собою відхідну групу, або її енантіомер, діастереомер, сіль, сольват або сіль сольвату.

17. Сполука загальної формули (16)

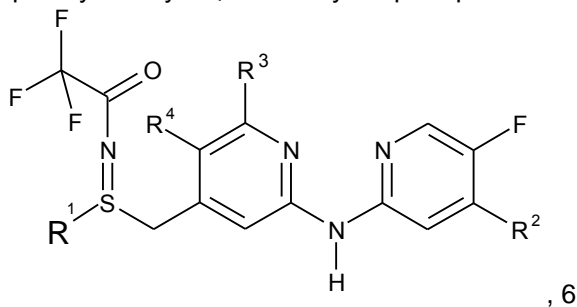


- 10 в якій R^1 , R^3 та R^4 є такими, як визначено за будь-яким з пп. 1-6 для сполук загальної формули (I), та в якій LG являє собою відхідну групу, або її енантіомер, діастереомер, сіль, сольват або сіль сольвату.

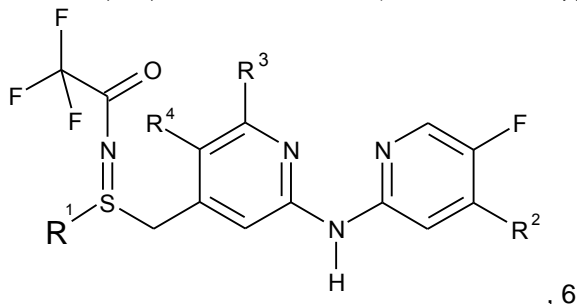
18. Спосіб одержання сполуки формули (6), в якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-6, в якому вводять в реакцію сполуку формули (5), в якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-6:



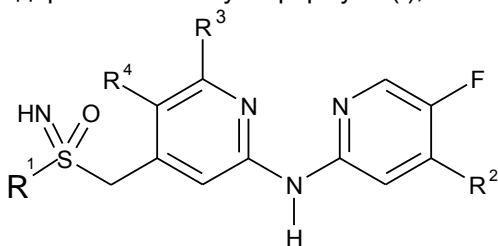
- 15 з трифторацетамідом та 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїном в присутності солі лужного металу трет-бутанолу в циклічному етері як розчиннику, з одержанням сполуки формули (6)



- 20 та в якому одержану сполуку необов'язково, при необхідності, перетворюють відповідними (i) розчинниками та/або (ii) основами або кислотами на її сольвати, солі та/або сольвати солей.
19. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, в якому сполуку формули (6), в якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-6:

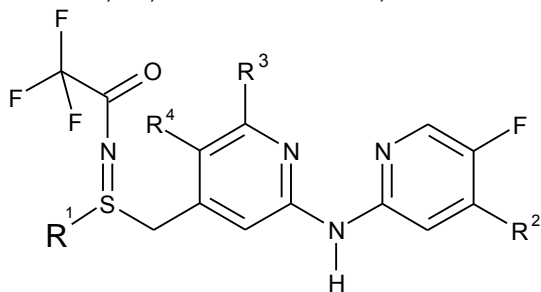


- окислюють сіллю лужного металу пермарганцевої кислоти в аліфатичному кетоні формули $C_1-C_2-C(O)-C_1-C_2$ -алкіл як розчиннику, потім, якщо трифторацетильна група, присутня в сполуці формули (6), не була відщеплена в вищевказаному процесі окислення, видаляють зазначену трифторацетильну групу шляхом обробки одержаної проміжної сполуки прийнятною основою в спиртовому розчиннику з одержанням сполуки формули (I), в якій R^5 являє собою водень:



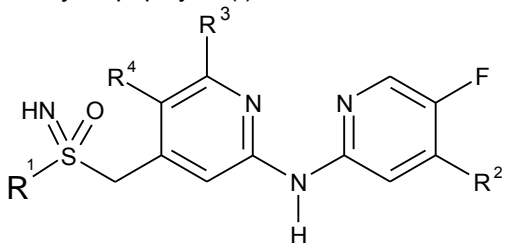
(I); $R^5=H$,

- та в якому одержану сполуку необов'язково, при необхідності, перетворюють відповідними (i) розчинниками та/або (ii) основами або кислотами на її сольвати, солі та/або сольвати солей.
20. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, в якому сполуку формули (6), в якій R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено для сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-6:



, 6

- окислюють окисником на основі пероксомоносульфату в розчиннику, вибраному з аліфатичного спирту формули C_1-C_3 -алкіл-ОН, води та N,N-диметилформаміду, або їх суміші, з одержанням сполуки формули (I), в якій R^5 являє собою водень:



(I); $R^5=H$,

та в якому одержану сполуку необов'язково, при необхідності, перетворюють відповідними (i) розчинниками та/або (ii) основами або кислотами на її сольвати, солі та/або сольвати солей.