



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111966** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00

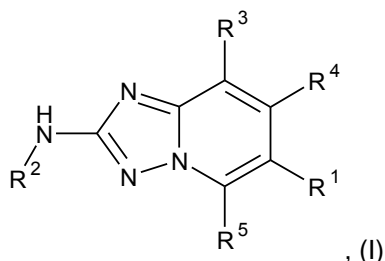
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2013 13401	(72) Винахідник(и): Шульце Фолькер (DE), Коземунд Дірк (DE), Венгнер Антьє Маргрет (DE), Зімайстер Герхард (DE), Штьоккіт Детлеф (DE), Лінау Філіп (DE), Шірок Хартмут (DE), Брім Ханс (DE)
(22) Дата подання заявки: 16.04.2012	(73) Власник(и): БАЙЄР ІНТЕЛЛЕКТУАЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ, Alfred-Nobel-Straße 10, 40789, Monheim am Rhein, Germany (DE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.07.2016	(74) Представник: Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11163342.6, 11167872.8	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/063908 A1, 03.06.2011 WO 2008/025821 A1, 06.03.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.04.2011, 27.05.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP, EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2014, Бюл.№ 3	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.07.2016, Бюл.№ 13	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2012/056914, 16.04.2012	

(54) ТРИАЗОЛОПІРИДИНИ**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується триазолопіридинових сполук загальної формули (I):



у якій R¹, R², R³, R⁴ і R⁵ приймають значення, наведені в описі і у формулі винаходу, способів одержання зазначених сполук, фармацевтичних композицій і комбінацій, що містять зазначені сполуки, застосування зазначених сполук для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання, а також проміжних сполук, що придатні для одержання зазначених сполук.

UA 111966 C2

Даний винахід відноситься до триазолопіридинових сполук загальної формули (I), як описано і визначено в даній заявці, до способів одержання зазначених сполук, до фармацевтичних композицій і комбінацій, що містять зазначені сполуки, до застосування зазначених сполук для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання, а також до проміжних сполук, що придатні для одержання зазначених сполук.

ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до хімічних сполук, які інгібують кіназу Mps-1 (монополярного веретена 1) (також відому як тирозинтреонінкіназу, ТТК). Mps-1 є Ser/Thr кіназою з подвійною специфічністю, яка відіграє ключову роль в активації мітотичної контрольної точки (також відомої як контрольна точка веретена, контрольна точка збірки веретена), таким чином забезпечуючи належну сегрегацію хромосом під час мітозу [Abrieu A і ін., Cell, 2001, 106, 83-93]. Кожна клітина, що ділиться, повинна забезпечити рівний розподіл реплікованих хромосом в дві дочірні клітини. Після вступу в мітоз, хромосоми прикріплюються на своїх кінетохорах до мікротрубочок апарата веретена. Мітотична контрольна точка є наглядним механізмом, який залишається активним до тих пір, поки присутні неприкріплені кінетохори і попереджає входження мітотичних клітин в анафазу і, таким чином, завершенню ділення клітин з неприкріпленими хромосомами [Suijkerbuijk SJ і Kops GJ, Biochemica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 24-31; Musacchio A і Salmon ED, Nat Rev Mol Cell Biol., 2007, 8, 379-93]. Після того як всі кінетохори приєднуються в правильній в амфітельній, тобто біполярній, формі до мітотичного веретена, вимоги контрольної точки стають виконаними, і клітина вступає в анафазу і проходить далі через мітоз. Мітотична контрольна точка складається із складної мережі ряду есенціальних білків, в тому числі членів сімейств MAD (білки затримки мітозу, MAD 1-3) і Bub (білки брудкування, що не інгібуються бензімідазолом, Bub 1-3), рушійних білків CENP-E, Mps-1 кінази, а також інших компонентів, багато із яких надекспресуються в проліферуючих клітинах (наприклад, ракових клітинах) і тканинах [Yuan B і ін., Clinical Cancer Research, 2006, 12, 405-10]. Істотна роль активності Mps-1 кінази в передачі сигналів за участю мітотичної контрольної точки була показана за допомогою shPHK-сайленсингу, хімічної генетики, а також хімічних інгібіторів Mps-1 кінази [Jelluma N і ін., PLoS ONE, 2008, 3, e2415; Jones MH і ін., Current Biology, 2005, 15, 160-65; Dorer RK і ін., Current Biology, 2005, 15, 1070-76; Schmidt M і ін., EMBO Reports, 2005, 6, 866-72].

Існує достатньо доказів зв'язку пригніченого, але не повністю, функціонування мітотичної контрольної точки з анеуплоїдією і онкогенезом [Weaver BA і Cleveland DW, Cancer Research, 2007, 67, 10103-5; King RW, Biochimica et Biophysica Acta, 2008, 1786, 4-14]. На відміну від цього, було визнано, що повне інгібування мітотичної контрольної точки приводить до критично неправильної сегрегації хромосом і індукції апоптозу в пухлинних клітинах [Kops GJ і ін., Nature Reviews Cancer, 2005, 5, 773-85; Schmidt M і Medema RH, Cell Cycle, 2006, 5, 159-63; Schmidt M і Bastians H, Drug Resistance Updates, 2007, 10, 162-81]. Внаслідок цього, нейтралізація мітотичної контрольної точки за допомогою фармакологічного інгібування Mps-1 кінази або інших компонентів мітотичної контрольної точки, являє собою новий підхід для лікування проліферативних порушень, в тому числі солідних пухлин, таких як карциноми і саркоми, і лейкемій і лімфолейкозів або інших порушень, пов'язаних з неконтрольованою клітинною проліферацією.

У рівні техніки були розкриті різні сполуки, які демонструють інгібуючу дію на Mps-1 кіназу:

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

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

WO 2008/025821 A1 (Cellzome (UK) Ltd) відноситься до похідних триазолу як інгібіторів кіназ, особливо інгібіторів ІТК або PI3K, для лікування або профілактики імунологічних, запальних або алергічних порушень. Зазначені похідні триазолу ілюструються на прикладах, що мають в положенні 2 амідні, сечовинні, карбаматні замісники або аліфатичні амінозамісники.

WO 2009/010530 A1 розкриває біциклічні гетероарильні сполуки і їх застосування як інгібіторів фосфатидилінозитол (PI) 3-кінази. Серед інших сполук також згадуються заміщені триазолопіридинові.

WO 2009/027283 A1 розкриває триазолопіридинові сполуки і їх застосування як інгібіторів ASK (регулююча апоптотичні сигнали кіназа) для лікування аутоімунних захворювань і нейродегенеративних захворювань.

WO 2009/047514 A1 (Cancer Research Technology Limited) відноситься до [1,2,4]-триазоло-[1,5-a]-піридинів і [1,2,4]-триазоло-[1,5-c]-піримідинових сполук, які інгібують функціонування AXL рецепторної тирозинкінази, і до лікування захворювань і станів, які опосередковуються AXL рецепторною тирозинкіназою, і які покращуються шляхом інгібування функціонування AXL рецепторної тирозинкінази і т. д., включаючи проліферативні стани, такі як рак, і т. д. Зазначені сполуки ілюструються на прикладах, що мають замісник в 5-ому положенні та замісник у 2-ому положенні таких сполук.

WO 2010/092041 A1 (Fovea Pharmaceuticals SA) відноситься до [1,2,4]-триазоло-[1,5-a]-піридинів, які придатні як селективні інгібітори кіназ, до способів одержання таких сполук, і способів лікування або покращення опосередкованого кіназами порушення.

Проте, існуючий рівень техніки, описаний вище, не описує триазолопіридинові сполуки загальної формули (I) даного винаходу, або їх стереоізмери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати, або солі, або суміші таких, як описано в даній заявці і визначено у формулі винаходу, і як згадано в даному тексті під "сполуками даного винаходу", або їх фармакологічну активність.

Зокрема, було несподівано виявлено, що зазначені сполуки даного винаходу ефективно інгібують Mps-1 кіназу і, внаслідок цього, можуть застосовуватися для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, невідповідних клітинних імунних відповідей, або невідповідних клітинних запальних відповідей або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим(-ою) ростом клітин, проліферацією і/або життєздатністю, невідповідними клітинними імунними відповідями, або невідповідними клітинними запальними відповідями, зокрема, де неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні клітинні запальні відповіді опосередковуються Mps-1 кіназою, таких як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

WO2011/063908 також відноситься до триазолопіридинів як інгібіторів Mps-1. Ефективність інгібування Mps-1 кінази вимірювали в аналізі Mps-1 кіназної активності при концентрації аденозинтрифосфату (АТФ) 10 мкМ.

Клітинна концентрація АТФ у ссавців знаходиться в мілімолярному діапазоні. Тому, для можливості досягнення антипроліферативної дії в клітинному аналізі, важливо, щоб лікарська речовина також була ефективною в інгібуванні Mps-1 кінази в аналізі кіназної активності при концентрації АТФ в мілімолярному діапазоні, наприклад, 2 мМ АТФ.

Для перорального дозування вкрай важливо, щоби лікарська речовина була гідролітично стабільною в кислому середовищі, наприклад, при рН 2, для уникнення гідролізу лікарської сполуки перед всмоктуванням.

Напівмаксимальна інгібувальна концентрація (IC_{50}) найбільш ефективних сполук, зазначених у WO2011/063908, визначена в аналізі Mps-1 кіназної активності при концентрації АТФ 10 мкМ, була нижчою, ніж 2 нМ (ефективнішою, ніж 2 нМ).

Проте, в аналізі Mps-1 кіназної активності при концентрації АТФ 2 мМ всі ці сполуки демонструють або IC_{50} вище, ніж 30 нМ (менш ефективну, ніж 30 нМ), або вони демонструють низьку гідролітичну стабільність при рН 2 з більш ніж 15 %-вим розкладанням через 24 год.

Несподівано було виявлено, що сполуки даного винаходу характеризуються

- IC_{50} , визначеною в аналізі Mps-1 кіназної активності при концентрації АТФ 10 мкМ, нижче, ніж 2 нМ (ефективнішою, ніж 2 нМ), і

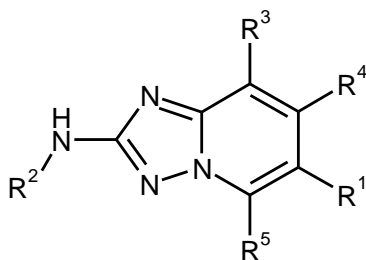
- IC_{50} , визначеною в аналізі Mps-1 кіназної активності при концентрації АТФ 2 мМ, нижче, ніж 30 нМ (ефективнішою, ніж 30 нМ), і

- високою гідролітичною стабільністю, з менш ніж 10 %-вим розкладанням через 24 год. при рН 2.

Отже, сполуки даного винаходу мають несподівані та корисні властивості. Ці несподівані дані приводять до даного селективного винаходу. Сполуки даного винаходу цілеспрямовано вибрані із сполук загальної формули WO2011/063908 через їх кращі інгібувальні властивості і більш високу стабільність.

СТИСЛИЙ ВИКЛАД СУТІ ВИНАХОДУ

Даний винахід забезпечує нові сполуки загальної формули (I):



(I)

в якій:

5 R^1 означає фенільну або піридиньну групу,

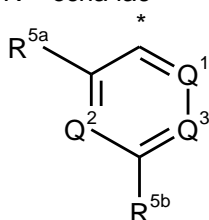
- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

R^6 -(C_1 - C_6 -алкокси)-, R^6 -O-, -C(=O) R^6 , -C(=O)O- R^6 , -N(H)C(=O) R^6 ,
-N(H)C(=O)NR $^6R^7$, -NR $^6R^7$, -C(=O)N(H) R^6 , -C(=O)NR $^6R^7$, R^6 -S-, R^6 -S(=O) $_2$ -,
-N(H)S(=O) $_2R^6$, -S(=O) $_2$ N(H) R^6 ; і

10 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, нітро-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, гідроксі- C_1 - C_6 -алкілу-,
-N(H)C(=O) R^8 , -N(H)C(=O)NR $^8R^7$, -C(=O)N(H) R^8 , -N(H)S(=O) $_2R^8$;

R^2 означає



15 групу;

де * показує точку приєднання вищевказаної групи до іншої частини молекули;

Q^1 означає групу, вибрану з: N, CH, C-(C_1 - C_6 -алкілу), C-(C_1 - C_6 -алкокси), C-галогену;

Q^2 означає групу, вибрану з: N, CH, CR 5b ;

Q^3 означає групу, вибрану з: N, CH, CR 5b ;

20 R^{5a} означає групу, вибрану з:

галогену-, нітро-, C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-,
гідроксі- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-, R^8 -(C_1 - C_6 -алкокси)-,
 R^8 -O-, -NR $^8R^7$, R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O) $_2$ -, (C_3 - C_6 -циклоалкіл)-(CH $_2$) $_n$ -O-;

R^{5b} означає групу, вибрану з:

25 галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-,
галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, гідроксі- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-,
 R^8 -(C_1 - C_6 -алкілу)-, R^8 -(CH $_2$) $_n$ (CHOH)(CH $_2$) $_m$ -, R^8 -(C_1 - C_6 -алкокси)-, R^8 -
(CH $_2$) $_n$ (CHOH)(CH $_2$) $_p$ -O-, R^8 -(C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу)-, R^8 -(C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкіл)-O-, -O-
(CH $_2$) $_n$ -C(=O)NR $^8R^7$, R^8 -O-, -C(=O) R^8 , -C(=O)O- R^8 , -OC(=O)- R^8 , -N(H)C(=O) R^8 ,

30 -N(R 7)C(=O) R^8 , -N(H)C(=O)NR $^8R^7$, -N(R 7)C(=O)NR $^8R^7$, -NR $^8R^7$, -NR $^7R^7$,
-C(=O)N(H) R^8 , -C(=O)NR $^8R^7$, R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O) $_2$ -, -N(H)S(=O) R^8 ,
-N(R 7)S(=O) R^8 , -S(=O)N(H) R^8 , -S(=O)NR $^8R^7$, -N(H)S(=O) $_2R^8$, -N(R 7)S(=O) $_2R^8$,
-S(=O) $_2$ N(H) R^8 , -S(=O) $_2$ NR $^8R^7$, -S(=O)(=NR 8) R^7 , -S(=O)(=NR 7) R^8 , -N=S(=O)(R^8) R^7 ;

35 R^3 означає атом водню, атом галогену, групу гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-, C_1 - C_4 -алкіл-,
галоген- C_1 - C_4 -алкіл-, C_1 - C_4 -алкокси-, галоген- C_1 - C_4 -алкокси-, гідроксі- C_1 - C_4 -алкіл-, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкіл-,
галоген- C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкіл-, C_2 - C_6 -алкеніл-, C_2 - C_6 -алкініл-, галоген- C_2 - C_6 -
алкеніл-, галоген- C_2 - C_6 -алкініл-, C_3 - C_6 -циклоалкіл-, або галоген- C_3 - C_6 -циклоалкіл-;

40 R^4 означає атом водню, атом галогену, групу гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-, C_1 - C_4 -алкіл-,
галоген- C_1 - C_4 -алкіл-, C_1 - C_4 -алкокси-, галоген- C_1 - C_4 -алкокси-, гідроксі- C_1 - C_4 -алкіл-, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкіл-,
галоген- C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкіл-, C_2 - C_6 -алкеніл-, C_2 - C_6 -алкініл-, галоген- C_2 - C_6 -
алкеніл-, галоген- C_2 - C_6 -алкініл-, C_3 - C_6 -циклоалкіл-, або галоген- C_3 - C_6 -циклоалкіл-;

R^5 означає атом водню;

45 R^6 означає групу, вибрану із C_3 - C_6 -циклоалкілу-, 3-10-членного гетероциклілу-, арилу-,
гетероарилу-, -(CH $_2$) $_q$ -(C_3 - C_6 -циклоалкілу), -(CH $_2$) $_q$ -(3-10-членного гетероциклілу), -(CH $_2$) $_q$ -арилу,
або -(CH $_2$) $_q$ -гетероарилу,

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-

різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C₁-C₆-алкіл-, галоген-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, галоген-C₁-C₆-алкокси-, гідроксі-C₁-C₆-алкілу-,

C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, R⁸-(C₁-C₆-алкілу)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-алкокси)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу)-, R⁸-(C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл)-O-, арилу-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

R⁷ означає атом водню, C₁-C₆-алкільну- або C₃-C₆-циклоалкільну- групу;

R⁸ означає атом водню або C₁-C₆-алкільну- або C₃-C₆-циклоалкільну- групу,

де зазначена C₁-C₆-алкільна- або C₃-C₆-циклоалкільна- група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, -N(C₁-C₃-алкіл)-C(=O)R⁷, -N(C₁-C₃-алкіл)-C(=O)OR⁷, C₁-C₃-алкілу-, R⁷-S(=O)₂-, C₁-C₃-алкокси-, галоген-C₁-C₃-алкокси-;

n, m, p,

означають, незалежно один від одного, ціле число 0, 1, 2 або 3;

i

q означає ціле число 0, 1, 2 або 3;

або їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати або солі, або суміші таких.

Триазолопіридинові сполуки загальної формули (I) ефективно інгібують Mps-1 кіназу - навіть за високих концентрацій АТФ - і демонструють високу гідролітичну стійкість. Даний винахід відноситься до триазолопіридинових сполук загальної формули (I), як описано і визначено в даній заявці, до способів одержання зазначених сполук, до фармацевтичних композицій і комбінацій, що містять зазначені сполуки, до застосування зазначених сполук для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання, а також до проміжних сполук, що придатні для одержання зазначених сполук. Кращі варіанти здійснення даного винаходу зазначаються нижче, а також в залежних пунктах формули винаходу.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Терміни, як зазначено в даному тексті, переважно мають наступні значення:

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

Термін "C₁-C₆-алкіл" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну вуглеводневу групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, наприклад, метильну, етильну, пропільну, бутильну, пентильну, гексильну, ізопропільну, ізобутильну, втор-бутильну, трет-бутильну, ізопентильну, 2-метилбутильну, 1-метилбутильну, 1-етилпропільну, 1,2-диметилпропільну, нео-пентильну, 1,1-диметилпропільну, 4-метилпентильну, 3-метилпентильну, 2-метилпентильну, 1-метилпентильну, 2-етилбутильну, 1-етилбутильну, 3,3-диметилбутильну, 2,2-диметилбутильну, 1,1-диметилбутильну, 2,3-диметилбутильну, 1,3-диметилбутильну, або 1,2-диметилбутильну групу, або її ізомер. Зокрема, вищезазначена група містить 1, 2, 3 або 4 атома вуглецю ("C₁-C₄-алкіл"), наприклад, означає метильну, етильну, пропільну, бутильну, ізопропільну, ізобутильну, втор-бутильну, трет-бутильну групу, більш конкретно 1, 2 або 3 атома вуглецю ("C₁-C₃-алкіл"), наприклад, означає метильну, етильну, н-пропіл- або ізопропільну групу.

Термін "галоген-C₁-C₆-алкіл" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну вуглеводневу групу, де термін "C₁-C₆-алкіл" визначений вище, і в якій один або декілька атомів водню замінені на атом галогену, однаково або по-різному, тобто один атом галогену є незалежним від іншого. Зокрема, зазначений атом галогену являє собою F. Зазначена галоген-C₁-C₆-алкільна група являє собою, наприклад, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, або -CH₂CF₃.

Термін "C₁-C₆-алкокси" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну, вуглеводневу групу формули -O-(C₁-C₆-алкіл), де термін "C₁-C₆-алкіл" визначений вище, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, пентокси, ізопентокси, або н-гексокси групу, або її ізомер.

Термін "галоген-C₁-C₆-алкокси" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну C₁-C₆-алкокси групу, як визначено вище, в якій один або декілька атомів водню замінені, однаково або по-різному, на атом галогену. Зокрема, зазначений атом галогену означає F. Зазначена галоген-C₁-C₆-алкокси група являє собою,

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

Термін "C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл" слід розуміти як такий, що переважно означає C₁-C₆-алкілну групу, як визначено вище, в якій один або декілька атомів водню замінені, однаково або по-різному, на C₁-C₆-алкокси групу, як визначено вище, наприклад, метоксіалкілну, етоксіалкілну, пропілоксіалкілну, ізопропоксіалкілну, бутоксіалкілну, ізобутоксіалкілну, трет-бутоксіалкілну, втор-бутоксіалкілну, пентилоксіалкілну, ізопентилоксіалкілну, гексилоксіалкілну групу, або її ізомер.

Термін "галоген-C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, насичену, моновалентну C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілну групу, як визначено вище, в якій один або декілька атомів водню замінені, однаково або по-різному, на атом галогену. Зокрема, зазначений атом галогену означає F. Зазначена галоген-C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілна група являє собою, наприклад, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCF}_2\text{CF}_3$, або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

Термін "C₂-C₆-алкеніл" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, моновалентну вуглеводневу групу, яка містить один або декілька подвійних зв'язків, і яка містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, зокрема 2 або 3 атома вуглецю ("C₂-C₃-алкеніл"), при цьому слід розуміти, що у випадку, при якому зазначена алкенільна група містить більше ніж один подвійний зв'язок, зазначені подвійні зв'язки можуть бути ізольованими або спряженими один з одним. Зазначена алкенільна група являє собою, наприклад, вінілну, алілну, (E)-2-метилвінілну, (Z)-2-метилвінілну, гомоалілну, (E)-бут-2-енільну, (Z)-бут-2-енільну, (E)-бут-1-енільну, (Z)-бут-1-енільну, пент-4-енільну, (E)-пент-3-енільну, (Z)-пент-3-енільну, (E)-пент-2-енільну, (Z)-пент-2-енільну, (E)-пент-1-енільну, (Z)-пент-1-енільну, гекс-5-енільну, (E)-гекс-4-енільну, (Z)-гекс-4-енільну, (E)-гекс-3-енільну, (Z)-гекс-3-енільну, (E)-гекс-2-енільну, (Z)-гекс-2-енільну, (E)-гекс-1-енільну, (Z)-гекс-1-енільну, ізопропенільну, 2-метилпроп-2-енільну, 1-метилпроп-2-енільну, 2-метилпроп-1-енільну, (E)-1-метилпроп-1-енільну, (Z)-1-метилпроп-1-енільну, 3-метилбут-3-енільну, 2-метилбут-3-енільну, 1-метилбут-3-енільну, 3-метилбут-2-енільну, (E)-2-метилбут-2-енільну, (Z)-2-метилбут-2-енільну, (E)-1-метилбут-2-енільну, (Z)-1-метилбут-2-енільну, (E)-3-метилбут-1-енільну, (Z)-3-метилбут-1-енільну, (E)-2-метилбут-1-енільну, (Z)-2-метилбут-1-енільну, (E)-1-метилбут-1-енільну, (Z)-1-метилбут-1-енільну, 1,1-диметилпроп-2-енільну, 1-етилпроп-1-енільну, 1-пропілвінілну, 1-ізопропілвінілну, 4-метилпент-4-енільну, 3-метилпент-4-енільну, 2-метилпент-4-енільну, 1-метилпент-4-енільну, 4-метилпент-3-енільну, (E)-3-метилпент-3-енільну, (Z)-3-метилпент-3-енільну, (E)-2-метилпент-3-енільну, (Z)-2-метилпент-3-енільну, (E)-1-метилпент-3-енільну, (Z)-1-метилпент-3-енільну, (E)-4-метилпент-2-енільну, (Z)-4-метилпент-2-енільну, (E)-3-метилпент-2-енільну, (Z)-3-метилпент-2-енільну, (E)-2-метилпент-2-енільну, (Z)-2-метилпент-2-енільну, (E)-1-метилпент-2-енільну, (Z)-1-метилпент-2-енільну, (E)-4-метилпент-1-енільну, (Z)-4-метилпент-1-енільну, (E)-3-метилпент-1-енільну, (Z)-3-метилпент-1-енільну, (E)-2-метилпент-1-енільну, (Z)-2-метилпент-1-енільну, (E)-1-метилпент-1-енільну, (Z)-1-метилпент-1-енільну, 3-етилбут-3-енільну, 2-етилбут-3-енільну, 1-етилбут-3-енільну, (E)-3-етилбут-2-енільну, (Z)-3-етилбут-2-енільну, (E)-2-етилбут-2-енільну, (Z)-2-етилбут-2-енільну, (E)-1-етилбут-2-енільну, (Z)-1-етилбут-2-енільну, (E)-3-етилбут-1-енільну, (Z)-3-етилбут-1-енільну, 2-етилбут-1-енільну, (E)-1-етилбут-1-енільну, (Z)-1-етилбут-1-енільну, 2-пропілпроп-2-енільну, 1-пропілпроп-2-енільну, 2-ізопропілпроп-2-енільну, 1-ізопропілпроп-2-енільну, (E)-2-пропілпроп-1-енільну, (Z)-2-пропілпроп-1-енільну, (E)-1-пропілпроп-1-енільну, (Z)-1-пропілпроп-1-енільну, (E)-2-ізопропілпроп-1-енільну, (Z)-2-ізопропілпроп-1-енільну, (E)-1-ізопропілпроп-1-енільну, (Z)-1-ізопропілпроп-1-енільну, (E)-3,3-диметилпроп-1-енільну, (Z)-3,3-диметилпроп-1-енільну, 1-(1,1-диметилетил)етенільну, бута-1,3-дієнілну, пента-1,4-дієнілну, гекса-1,5-дієнілну, або метилгексадієнілну групу. Зокрема, вищезазначена група являє собою вініл або аліл.

Термін "C₂-C₆-алкініл" слід розуміти як такий, що переважно означає лінійну або розгалужену, моновалентну вуглеводневу групу, яка містить один або декілька потрійних зв'язків, і містить 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю, зокрема 2 або 3 атома вуглецю ("C₂-C₃-алкініл"). Зазначена C₂-C₆-алкінілна група являє собою, наприклад, етинільну, проп-1-інільну, проп-2-інільну, бут-1-інільну, бут-2-інільну, бут-3-інільну, пент-1-інільну, пент-2-інільну, пент-3-інільну, пент-4-інільну, гекс-1-інільну, гекс-2-інільну, гекс-3-інільну, гекс-4-інільну, гекс-5-інільну, 1-метилпроп-2-інільну, 2-метилбут-3-інільну, 1-метилбут-3-інільну, 1-метилбут-2-інільну, 3-метилбут-1-інільну, 1-етилпроп-2-інільну, 3-метилпент-4-інільну, 2-метилпент-4-інільну, 1-метилпент-4-інільну, 2-метилпент-3-інільну, 1-метилпент-3-інільну, 4-метилпент-2-інільну, 1-метилпент-2-інільну, 4-метилпент-1-інільну, 3-метилпент-1-інільну, 2-етилбут-3-інільну, 1-етилбут-3-інільну, 1-етилбут-2-інільну, 1-пропілпроп-2-інільну, 1-ізопропілпроп-2-інільну, 2,2-диметилбут-3-інільну, 1,1-диметилбут-3-інільну, 1,1-диметилбут-2-інільну, або

3,3-диметилбут-1-инільну групу. Зокрема, зазначена алкінільна група являє собою етиніл, проп-1-ініл, або проп-2-ініл.

Термін "C₃-C₆-циклоалкіл" слід розуміти як такий, що переважно означає насичене, моновалентне, моно-, або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю ("C₃-C₆-циклоалкіл"). Зазначена C₃-C₆-циклоалкільна група являє собою, наприклад, моноциклічне вуглеводневе кільце, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, або біциклічне вуглеводневе кільце. Зазначене циклоалкільне кільце необов'язково може містити один або декілька подвійних зв'язків, наприклад, може являти собою циклоалкеніл, такий як циклопропенільна, циклобутенільна, циклопентенільна або циклогексенільна група, де зв'язок між зазначеним кільцем і іншою частиною молекули може здійснюватися через будь-який атом вуглецю зазначеного кільця, будь то насичений або ненасичений атом.

Термін "гетероциклічне кільце", що використовується, наприклад, в терміні "4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- або 10-членне гетероциклічне кільце" або "4-6-членне гетероциклічне кільце" або "5-6-членне гетероциклічне кільце", який використовується у визначенні сполук загальної формули (I), як визначено в даній заявці, слід розуміти як такий, що означає насичене або частково ненасичене, моно-, бі- або полі-циклічне кільце, що містить атом азоту, причому зазначений атом азоту є точкою приєднання зазначеного гетероциклічного кільця до іншої частини молекули. Зазначене кільце, що містить атом азоту, необов'язково додатково містить 1 або 2 груп, що містять гетероатом, які вибрані з O, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, NR', у якій R' означає C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₆-циклоалкіл-, -C(=O)-(C₁-C₆-алкіл) або -C(=O)-(C₁-C₆-циклоалкіл). Зокрема, без обмеження перерахунком, зазначене кільце, що містить атом азоту, може являти собою 4-членне кільце, таке як, наприклад, азетидинільне кільце, або 5-членне кільце, таке як, наприклад, піролідинільне кільце, або 6-членне кільце, таке як, наприклад, піперидинільне, піперазинільне, морфолінільне, або тіоморфолінільне кільце, або 7-членне кільце, таке як, наприклад, діазепанільне кільце, або 8-, 9-, або 10-членне кільце, таке як, наприклад, циклогептиламінільне, циклооктиламінільне, або циклононіламінільне кільце, відповідно; при цьому слід повторити, що будь-яке із вищезазначених кілець, що містять атом азоту, може додатково містити 1 або 2 групи, що містять гетероатом, які вибрані з O, C(=O), S, S(=O), S(=O)₂, NR', у якій R' приймає визначені вище значення. Як згадувалося вище, зазначене кільце, що містить атом азоту, може бути біциклічним, таким як, без обмеження перерахунком, 5,5-членне кільце, наприклад, гексагідроциклопента[с]пірол-2(1H)-ільне кільце, або, наприклад, 5,6-членне біциклічне кільце, наприклад, гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-ільне кільце. Як згадувалося вище, зазначене кільце, що містить атом азоту, може бути частково ненасиченим, тобто воно може містити один або декілька подвійних зв'язків, як наприклад, без обмеження перерахунком, 2,5-дигідро-1H-піролідинільне, 4H-[1,3,4]тіадіазинільне, 4,5-дигідрооксазолільне або 4H-[1,4]тіазинільне кільце, або, воно може бути бензоконденсованим, таким як, наприклад, без обмеження перерахунком, дигідроізохінолінільне кільце.

Термін "3-10-членний гетероциклоалкіл" слід розуміти як такий, що переважно означає насичене або частково ненасичене, моновалентне, моно- або біциклічне вуглеводневе кільце, яке містить 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, або 9 атомів вуглецю, і одну або декілька груп, що містять гетероатом, які вибрані з C(=O), O, S, S(=O), S(=O)₂, NH, NR', де R' означає C₁-C₆-алкіл-, C₃-C₆-циклоалкіл-, -C(=O)-(C₁-C₆-алкіл) або -C(=O)-(C₁-C₆-циклоалкіл). Зокрема, зазначене кільце може містити 2, 3, 4, або 5 атомів вуглецю, і одну або декілька вищезгаданих груп, що містять гетероатом ("3-6-членний гетероциклоалкіл"), більш конкретно зазначене кільце може містити 4 або 5 атомів вуглецю, і одну або декілька вищезгаданих груп, що містять гетероатом ("5-6-членний гетероциклоалкіл"). Зазначене гетероциклоалкільне кільце, наприклад, являє собою моноциклічне гетероциклоалкільне кільце, таке як оксиранільна, оксетанільна, азиридинільна, азетидинільна, тетрагідрофуранільна, піролідинільна, імідазолідинільна, піразолідинільна, піролінільна, тетрагідропіранільна, піперидинільна, морфолінільна, дитіанільна, тіоморфолінільна, піперазинільна, тритіанільна, або хінуклідинільна група. Необов'язково, зазначене гетероциклоалкільне кільце може містити один або декілька подвійних зв'язків, наприклад, являти собою 4H-піранільну, 2H-піранільну, 3H-діазиридинільну, 2,5-дигідро-1H-піролідинільну, [1,3]діоксолільну, 4H-[1,3,4]тіадіазинільну, 2,5-дигідрофуранільну, 2,3-дигідрофуранільну, 2,5-дигідротіофенільну, 2,3-дигідротіофенільну, 4,5-дигідрооксазолільну, або 4H-[1,4]тіазинільну групу, або воно може бути бензоконденсованим.

Термін "арил" слід розуміти як такий, що переважно означає моновалентне, ароматичне або частково ароматичне, моно-, або бі- або трициклічне вуглеводневе кільце, що містить 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 атомів вуглецю ("C₆-C₁₄-арильну" групу), зокрема кільце, що містить 6 атомів вуглецю ("C₆-арильну" групу), наприклад, фенільну групу, або біфенільну групу, або

кільце, що містить 9 атомів вуглецю ("C₉-арильну" групу), наприклад, інданільну або інденільну групу, або кільце, що містить 10 атомів вуглецю ("C₁₀-арильну" групу), наприклад, тетралінільну, дигідронафтильну, або нафтильну групу, або кільце, що містить 13 атомів вуглецю ("C₁₃-арильну" групу), наприклад, флуоренільну групу, або кільце, що містить 14 атомів вуглецю ("C₁₄-арильну" групу), наприклад, антранільну групу.

Термін "гетероарил" розуміють як такий, що переважно означає моновалентну, ароматичну, моно- або біциклічну ароматичну кільцеву систему, яка містить 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14 атомів у кільці ("5-14-членна гетероарильна" група), зокрема 5 або 6 або 9 або 10 атомів, і містить принаймні один гетероатом, причому, у випадку присутності декількох гетероатомів, вони можуть бути однаковими або різними, і являти собою кисень, азот або сірку, і яка може бути моноциклічною, біциклічною, або трициклічною, і крім того, в кожному випадку може бути бензоконденсованою. Зокрема, гетероарил вибирають із тієнілу, фуранілу, піролілу, оксазолілу, тiazолілу, імідазолілу, піразолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, оксадіазолілу, триазолілу, тіадіазолілу, тіа-4Н-піразолілу і т. д., і їх бензопохідних, таких як, наприклад, бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, індазоліл, індоліл, ізоіндоліл, і т. д.; або піридили, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, триазинілу, і т. д., і їх бензопохідних, таких як, наприклад, хінолініл, хіназолініл, ізохінолініл, і т. д.; або азоцінілу, індолізинілу, пуринілу, і т. д., і їх бензопохідних; або цинолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалінілу, нафтіпіндинілу, птеридинілу, карбазолілу, акридинілу, феназинілу, фенотіазинілу, феноксазинілу, ксантенілу, або оксепінілу, і т.д. Більш конкретно, гетероарил вибирають із піридили, бензофуранілу, бензізоксазолілу, індазолілу, хіназолінілу, тієнілу, хінолінілу, бензотієнілу, піразолілу, або фуранілу.

Термін "алкілен" розуміють як такий, що переважно означає необов'язково заміщений вуглеводневий ланцюг (або "лінкер"), що містить 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю, тобто необов'язково заміщену -CH₂- ("метилен" або "одночленний лінкер" або, наприклад, -C(Me)₂-), -CH₂-CH₂- ("етилен", "диметилен", або "двочленний лінкер"), -CH₂-CH₂-CH₂- ("пропілен", "триметилен", або "тричленний лінкер"), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("бутилен", "тетраметилен", або "чотиричленний лінкер"), -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("пентилен", "пентаметилен" або "п'ятичленний лінкер"), або -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- ("гексилен", "гексаметилен", або "шестичленний лінкер") групу. Зокрема, зазначений алкіленовий лінкер містить 1, 2, 3, 4, або 5 атомів вуглецю, більш конкретно 1 або 2 атома вуглецю.

Термін "C₁-C₆", що використовується за всім обсягом даного тексту, наприклад, в контексті визначення "C₁-C₆-алкілу", "C₁-C₆-галогеналкілу", "C₁-C₆-алкокси", або "C₁-C₆-галогеналкокси", слід розуміти як такий, що означає алкільну групу, що має кінцеве число атомів вуглецю від 1 до 6, тобто 1, 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Слід також розуміти, що зазначений термін "C₁-C₆" потрібно інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад, C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; зокрема C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; більш конкретно C₁-C₄; у випадку "C₁-C₆-галогеналкілу" або "C₁-C₆-галогеналкокси", ще більш конкретно, C₁-C₂.

Подібним чином, в даному контексті, термін "C₂-C₆", що використовується за всім обсягом даного тексту, наприклад, в контексті визначень "C₂-C₆-алкенілу" і "C₂-C₆-алкінілу", слід розуміти як такий, що означає алкенільну групу або алкінільну групу, що має кінцеве число атомів вуглецю від 2 до 6, тобто 2, 3, 4, 5, або 6 атомів вуглецю. Слід також розуміти, що зазначений термін "C₂-C₆" потрібно інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад, C₂-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₂-C₃, C₂-C₄, C₂-C₅; зокрема C₂-C₃.

Більше того, в даному контексті, термін "C₃-C₆", що використовується за всім обсягом даного тексту, наприклад, в контексті визначення "C₃-C₆-циклоалкілу", слід розуміти як такий, що означає циклоалкільну групу, що має кінцеве число атомів вуглецю від 3 до 6, тобто 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю. Слід також розуміти, що зазначений термін "C₃-C₆" потрібно інтерпретувати як будь-який піддіапазон, що міститься в ньому, наприклад, C₃-C₆, C₄-C₅, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₅-C₆; зокрема C₃-C₆.

В даному контексті, термін "відхідна група" відноситься до атома або групи атомів, який(-а) витісняється в хімічній реакції у вигляді стабільних частинок, захоплюючи з собою зв'язуючі електрони. Переважно, відхідну групу вибирають із групи, що включає: галоген, зокрема хлор, бром або йод, метансульфонілокси, п-толуолсульфонілокси, трифторметансульфонілокси, нонафторбутансульфонілокси, (4-бром-бензол)сульфонілокси, (4-нітро-бензол)сульфонілокси, (2-нітро-бензол)-сульфонілокси, (4-ізопропіл-бензол)сульфонілокси, (2,4,6-три-ізопропіл-бензол)-сульфонілокси, (2,4,6-триметил-бензол)сульфонілокси, (4-трет-бутил-бензол)сульфонілокси, бензолсульфонілокси, і (4-метокси-бензол)сульфонілокси.

В даному контексті, термін "один або декілька разів", наприклад, у визначенні замісників сполук загальних формул даного винаходу, слід розуміти як такий, що означає "один, два, три,

чотири або п'ять разів, зокрема один, два, три або чотири рази, більш конкретно один, два або три рази, ще більш конкретно один або два рази”.

У випадках, де в даному документі використовується форма множини слів сполуки, солі, поліморфи, гідрати, сольвати і т. п., маються на увазі також і одна сполука, сіль, поліморф, ізомер, гідрат, сольват або подібне.

Сполуки даного винаходу можуть містити один або декілька асиметричних центрів, залежно від розташування і природи різних необхідних замісників. Асиметричні атоми вуглецю можуть бути присутніми в (R) або (S) конфігурації, що приводить до рацемічних сумішей у випадку одного асиметричного центру, і діастереоізомерних сумішей у випадку декількох асиметричних центрів. У певних випадках, асиметрія також може мати місце внаслідок обмеженого обертання навколо даного зв'язку, наприклад, центрального зв'язку, що з'єднує два заміщених ароматичних кільця зазначених сполук.

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

Кращими є сполуки, які викликають більш бажану біологічну активність. Розділені, чисті або частково очищені ізомери і стереоізомери або рацемічні або діастереоізомерні суміші сполук даного винаходу також включені в обсяг даного винаходу. Очищення і розділення таких речовин можна виконати за допомогою стандартних методик, відомих в даній галузі.

Оптичні ізомери можна одержати шляхом розділення рацемічних сумішей відповідно до звичайних способів, наприклад, шляхом утворення діастереоізомерних солей з використанням оптично активної кислоти або основи, або утворення ковалентних діастереомерів. Прикладами придатних кислот є винна, діацетилвинна, дитолоуїлвинна і камфорсульфонова кислота. Суміші діастереоізомерів можуть бути розділені на їх окремі діастереомери на основі їх фізичних і/або хімічних розходжень за допомогою методів, відомих в даній галузі, наприклад, за допомогою хроматографії або фракційної кристалізації. Оптично активні основи або кислоти потім вивільняють із відділених діастереоізомерних солей. Інший спосіб розділення оптичних ізомерів включає використання хіральної хроматографії (наприклад, хіральних ВЕРХ колонок), з звичайною дериватизацією або без неї, оптимально вибраної для максимального розділення енантіомерів. Придатні хіральні ВЕРХ колонки виробляє, серед багатьох інших, що зазвичай вибирають, фірма Diacel, наприклад, Chiracel OD і Chiracel OJ. Також придатні методи ферментативного розділення, з дериватизацією або без неї. Оптично активні сполуки даного винаходу також можна одержати за допомогою хірального синтезу, що використовує оптично активні вихідні речовини.

З метою розмежувати один від одного різні типи ізомерів, дається посилання на правила ІЮПАК, розділ E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

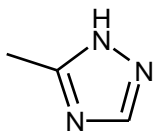
Винахід також включає всі придатні ізотопні варіанти сполуки винаходу. Ізотопний варіант сполуки винаходу визначається як варіант, у якому принаймні один атом замінений на атом, який має той же самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, яка звичайно або переважно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути введені в сполуку винаходу, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, бромі і 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 і ^{131}I , відповідно. Визначені ізотопні варіанти сполуки винаходу, наприклад, варіанти, в які введені один або декілька радіоактивних ізотопів, таких як ^3H або ^{14}C , є придатними для досліджень розподілення лікарського засобу і/або субстрату в тканині. Мічені ізотопами - тритієм і вуглецем-14, тобто, ^{14}C , сполуки, зокрема, є кращими відносно їх легкості одержання і здатності до виявлення. Більш того, заміщення ізотопами, такими як дейтерій, може давати визначені терапевтичні переваги в результаті більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшеного періоду напіввиведення *in vivo*, або скорочення необхідного дозування і, відповідно, може бути кращим у деяких випадках. Ізотопні варіанти сполуки винаходу звичайно можуть бути одержані за допомогою звичайних методик, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, за допомогою ілюстративних методів або за допомогою методик, описаних в прикладах нижче, при використанні придатних ізотопних варіантів придатних реагентів.

Даний винахід включає всі можливі стереоізомери сполук даного винаходу у вигляді окремих стереоізомерів, або у вигляді будь-якої суміші зазначених стереоізомерів, в будь-якому співвідношенні. Виділення одного стереоізомера, наприклад, одного енантіомера або одного діастереомера, сполуки даного винаходу може бути досягнуто будь-яким придатним методом рівня техніки, таким як, наприклад, хроматографія, особливо, хіральна хроматографія.

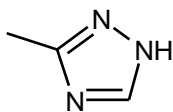
Більш того, сполуки даного винаходу можуть існувати у вигляді таутомерів. Наприклад,

будь-яка сполука даного винаходу, яка містить, наприклад, піразольний фрагмент як гетероарильну групу, може існувати у вигляді 1Н таутомера, або 2Н таутомера, або навіть суміші будь-яких кількостей двох таутомерів, або, наприклад, триазольний фрагмент, може існувати у вигляді 1Н таутомера, 2Н таутомера, або 4Н таутомера, або навіть суміші будь-яких кількостей зазначених 1Н, 2Н і 4Н таутомерів, а саме:

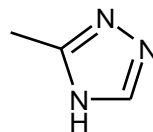
5



1Н-таутомер



2Н-таутомер



4Н-таутомер

Даний винахід включає всі можливі таутомери сполук даного винаходу у вигляді окремих таутомерів, або у вигляді будь-якої суміші зазначених таутомерів, в будь-якому співвідношенні.

10

Більш того, сполуки даного винаходу можуть існувати у вигляді N-оксидів, які визначаються тим, що принаймні один азот сполук даного винаходу окислений. Даний винахід включає всі такі можливі N-оксиди.

Даний винахід також стосується придатних форм сполук, розкритих в даній заявці, таких як метаболіти, гідрати, сольвати, проліки, солі, зокрема, фармацевтично прийнятні солі, і продукти сумісного осадження.

15

Сполуки даного винаходу можуть існувати у вигляді гідрату, або у вигляді сольвату, де сполуки даного винаходу містять полярні розчинники, зокрема воду, метанол або етанол, наприклад, як структурний елемент кристалічних ґраток сполук. Кількість полярних розчинників, зокрема води, може бути включена в стехіометричному або нестехіометричному співвідношенні. У випадку стехіометричних сольватів, наприклад, гідрату, можливі гемі-, (напів-), моно-, сескві-, ди-, три-, тетра-, пента- і т. д. сольвати або гідрати, відповідно. Даний винахід включає всі такі гідрати або сольвати.

20

Більш того, сполуки даного винаходу можуть існувати в вільному вигляді, наприклад, у вигляді вільної основи, або у вигляді вільної кислоти, або у вигляді цвіттеріону, або можуть існувати у вигляді солі. Зазначена сіль може бути будь-якою сіллю, або органічною або неорганічною сіллю приєднання, зокрема будь-якою фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною сіллю приєднання, звичайно використовуваною в фармацевтичній справі.

25

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується відносно нетоксичної солі приєднання неорганічної або органічної кислоти до сполуки даного винаходу. Наприклад, див. S. M. Berge, і інш. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

30

Придатна фармацевтично прийнятна сіль сполук даного винаходу може являти собою, наприклад, сіль приєднання кислоти до сполуки даного винаходу, що несе атом азоту, наприклад, в ланцюгу або в кільці, який є досить основним, таку як сіль приєднання з неорганічною кислотою, такою як, наприклад, соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, бісірчана, фосфорна, або азотна кислота, або з органічною кислотою, такою як, наприклад, мурашина, оцтова, ацетооцтова, піровиноградна, трифтороцтова, пропіонова, масляна, гексанова, гептанова, ундеканова, лауринова, бензойна, саліцилова, 2-(4-гідроксибензоїл)-бензойна, камфорна, корична, циклопентанпропіонова, диглюконова, 3-гідрокси-2-нафтоїна, нікотинова, памоева, пектинова, надсірчана, 3-фенілпропіонова, пікринова, півалева, 2-гідроксіетансульфонова, ітаконова, сульфамінова, трифторметансульфонова, додецилсірчана, етансульфонова, бензолсульфонова, паратолуолсульфонова, метансульфонова, 2-нафталінсульфонова, нафталіндисульфорова, камфорсульфонова кислота, лимонна, винна, стеаринова, молочна, щавелева, малінова, янтарна, яблучна, адипінова, альгінова, малеїнова, фумарова, D-глюконова, міндальна, аскорбінова, глюкогептанова, гліцерофосфорна, аспарагінова, сульфосаліцилова, гемісірчана, або тіоціанова кислота.

35

40

45

Більш того, інша придатна фармацевтично прийнятна сіль сполук даного винаходу, які є в достатній мірі кислими, являє собою сіль лужного металу, наприклад, сіль натрію або калію, сіль лужноземельного металу, наприклад, сіль кальцію або магнію, сіль амонію або сіль з органічною основою, яку дає фізіологічно прийнятний катіон, наприклад, сіль з N-метил-глюкаміном, диметил-глюкаміном, етил-глюкаміном, лізином, дициклогексиламіном, 1,6-гексadiaміном, етаноламіном, глюкозаміном, саркозином, серином, трис-гідрокси-метил-амінометаном, амінопропандіолом, Sovak-основою, 1-аміно-2,3,4-бутантріолом. Крім того, групи, які містять основний азот, можуть бути кватернізовані такими реагентами, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил, етил, пропіл, і бутилхлориди, броміди і йодиди; діалкілсульфати,

50

55

подібні диметил, діетил, і дибутилсульфату; і діамілсульфати; довголанцюгові галогеніди, такі як децил, лаурил, міристил і стеарилхлориди, броміди і йодиди, аралкілгалогеніди, подібні бензил і фенетилбромідам, і інші.

Спеціалісти в даній галузі техніки далі визнають, що солі приєднання кислот до заявлених сполук можуть бути одержані за реакцією сполук з придатною неорганічною або органічною кислотою за допомогою будь-якого із ряду відомих способів. Альтернативно, солі лужних і лужноземельних металів з кислими сполуками винаходу одержують за реакцією сполук винаходу з придатною основою за допомогою множини відомих методів.

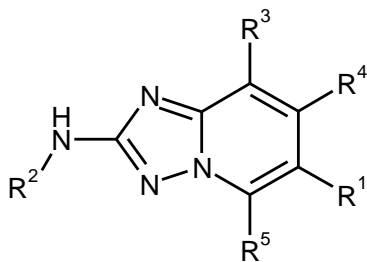
Даний винахід включає всі можливі солі сполук даного винаходу у вигляді окремих солей, або у вигляді будь-якої суміші зазначених солей, в будь-якому співвідношенні.

В даному контексті, термін “здатний гідролізуватися *in vivo* складний ефір” слід розуміти як такий, що означає здатний гідролізуватися *in vivo* складний ефір сполуки даного винаходу, що містить карбоксильну або гідроксильну групу, наприклад, фармацевтично прийнятний складний ефір, який гідролізується в організмі людини або тварини з одержанням вихідної кислоти або спирту. Придатні фармацевтично прийнятні складні ефіри у випадку карбоксильної групи включають, наприклад, алкілові, циклоалкілові і необов'язково заміщені фенілалкілові, зокрема, бензилові складні ефіри, C₁-C₆ алкоксиметиліові складні ефіри, наприклад, метоксиметиліові, C₁-C₆ алканойлоксиметиліові складні ефіри, наприклад, півалоїлоксиметиліові, фталідиліові складні ефіри, C₃-C₈ циклоалкокси-карбонілокси-C₁-C₆ алкілові складні ефіри, наприклад, 1-циклогексилкарбонілоксіетиліові; 1,3-діоксолен-2-онілметиліові складні ефіри, наприклад, 5-метил-1,3-діоксолен-2-онілметиліові; і C₁-C₆-алкоксикарбонілоксіетиліові складні ефіри, наприклад, 1-метоксикарбонілоксіетиліові, і можуть бути утворені з залученням будь-якої карбоксильної групи у сполуках даного винаходу.

Здатні гідролізуватися *in vivo* складні ефіри сполуки даного винаходу, що містить гідроксильну групу, включають неорганічні складні ефіри, такі як складні ефіри фосфорної кислоти, і [альфа]-ацилоксіалкілові ефіри і споріднені сполуки, які в результаті *in vivo* гідролізу складноефірної групи розщеплюються з одержанням вихідної гідроксильної групи. Приклади [альфа]-ацилоксіалкілових ефірів включають ацетоксиметокси і 2,2-диметилпропіонілоксиметокси. Вибір груп, що утворюють здатний гідролізуватися *in vivo* складний ефір у випадку гідрокси, включає алканойл, бензоїл, фенілацетил і заміщений бензоїл і фенілацетил, алкоксикарбоніл (з одержанням алкілкарбонатних складних ефірів), діалкілкарбамоїл і N-(діалкіламіноетил)-N-алкілкарбамоїл (з одержанням карбаматів), діалкіламіноацетил і карбоксіацетил. Даний винахід охоплює всі такі складні ефіри.

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

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



(I)

в якій:

R¹ означає фенільну або піридилну групу

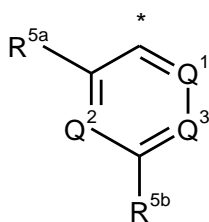
- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

R⁶-(C₁-C₆-алкокси)-, R⁶-O-, -C(=O)R⁶, -C(=O)O-R⁶, -N(H)C(=O)R⁶,
-N(H)C(=O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, -C(=O)N(H)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, R⁶-S-, R⁶-S(=O)₂-,
-N(H)S(=O)₂R⁶, -S(=O)₂N(H)R⁶; і

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, нітро-, C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, гідроксі-C₁-C₆-алкілу-,
-N(H)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -N(H)S(=O)₂R⁸;

R² означає



групу;

де * показує точку приєднання вищевказаної групи до іншої частини молекули;

Q¹ означає групу, вибрану з: N, CH, C-(C₁-C₆-алкілу), C-(C₁-C₆-алкокси), C-галогену;

Q² означає групу, вибрану з: N, CH, CR^{5b};

5 Q³ означає групу, вибрану з: N, CH, CR^{5b};

R^{5a} означає групу, вибрану з:

галогену-, нітро-, C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, галоген-C₁-C₆-алкокси-, гідроксі-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, R⁸-(C₁-C₆-алкокси)-, R⁸-O-, -NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, (C₃-C₆-циклоалкіл)-(CH₂)_n-O-;

10 R^{5b} означає групу, вибрану з:

галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, галоген-C₁-C₆-алкокси-, гідроксі-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, R⁸-(C₁-C₆-алкілу)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-алкокси)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу)-, R⁸-(C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -NR⁷R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

20 R³ означає атом водню, атом галогену, групу гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-, C₁-C₄-алкіл-, галоген-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкокси-, галоген-C₁-C₄-алкокси-, гідроксі-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, галоген-C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, галоген-C₂-C₆-алкеніл-, галоген-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₆-циклоалкіл-, або галоген-C₃-C₆-циклоалкіл-;

25 R⁴ означає атом водню, атом галогену, групу гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-, C₁-C₄-алкіл-, галоген-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкокси-, галоген-C₁-C₄-алкокси-, гідроксі-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, галоген-C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, галоген-C₂-C₆-алкеніл-, галоген-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₆-циклоалкіл-, або галоген-C₃-C₆-циклоалкіл-;

R⁵ означає атом водню;

30 R⁶ означає групу, вибрану із C₃-C₆-циклоалкілу-, 3-10-членного гетероциклілу-, арилу-, гетероарилу-, -(CH₂)_q-(C₃-C₆-циклоалкілу), -(CH₂)_q-(3-10-членного гетероциклілу), -(CH₂)_q-арилу, або -(CH₂)_q-гетероарилу,

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

35 галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, галоген-C₁-C₆-алкокси-, гідроксі-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, R⁸-(C₁-C₆-алкілу)-,

40 R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R⁸-(C₁-C₆-алкокси)-, R⁸-(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R⁸-(C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу)-, R⁸-(C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл)-O-, арилу-, R⁸-O-, -C(=O)R⁸, -C(=O)O-R⁸, -OC(=O)-R⁸, -N(H)C(=O)R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁸, -N(H)C(=O)NR⁸R⁷, -N(R⁷)C(=O)NR⁸R⁷, -NR⁸R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S-, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -N(H)S(=O)R⁸, -N(R⁷)S(=O)R⁸, -S(=O)N(H)R⁸, -S(=O)NR⁸R⁷, -N(H)S(=O)₂R⁸, -N(R⁷)S(=O)₂R⁸, -S(=O)₂N(H)R⁸, -S(=O)₂NR⁸R⁷, -S(=O)(=NR⁸)R⁷, -S(=O)(=NR⁷)R⁸, -N=S(=O)(R⁸)R⁷;

45 R⁷ означає атом водню, C₁-C₆-алкільну- або C₃-C₆-циклоалкільну- групу;

R⁸ означає атом водню або C₁-C₆-алкільну- або C₃-C₆-циклоалкільну- групу,

де зазначена C₁-C₆-алкільна- або C₃-C₆-циклоалкільна- група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

50 галогену-, гідрокси-, -NHR⁷, -NR⁷R⁷, -N(C₁-C₃-алкіл)-C(=O)R⁷, -N(C₁-C₃-алкіл)-C(=O)OR⁷, C₁-C₃-алкілу-, R⁷-S(=O)₂-, C₁-C₃-алкокси-, галоген-C₁-C₃-алкокси-;

n, m, p

означають, незалежно один від одного, ціле число 0, 1, 2 або 3;

i

q означає ціле число 0, 1, 2 або 3.

Як визначено вище, R^1 означає заміщену фенільну або піридилну групу. Переважно, R^1 означає заміщену фенільну групу.

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

R^1 означає фенільну групу

5 - яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

R^6 -(C_1 - C_6 -алкокси)-, R^6 -O-, -C(=O) R^6 , -C(=O)O- R^6 , -N(H)C(=O) R^6 ,
-N(H)C(=O)NR⁶ R^7 , -NR⁶ R^7 , -C(=O)N(H) R^6 , -C(=O)NR⁶ R^7 , R^6 -S-, R^6 -S(=O)₂-,
-N(H)S(=O)₂ R^6 , -S(=O)₂N(H) R^6 ; і

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником,

10 вибраним із:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, -N(H)C(=O) R^8 , -C(=O)N(H) R^8 .

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

R^1 означає фенільну групу

15 - яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

R^6 -(C_1 - C_6 -алкокси)-, R^6 -O-, -N(H)C(=O) R^6 , -N(H)C(=O)NR⁶ R^7 ,
-C(=O)N(H) R^6 , -C(=O)NR⁶ R^7 ; і

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником,

вибраним із:

галогену-, гідрокси-, нітро-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, гідроксі- C_1 - C_6 -алкілу-, -

20 N(H)C(=O) R^8 , -N(H)C(=O)NR⁸ R^7 , -C(=O)N(H) R^8 , -N(H)S(=O)₂ R^8 .

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

R^1 означає фенільну групу

25 - яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

R^6 -(C_1 - C_6 -алкокси)-, R^6 -O-, -N(H)C(=O) R^6 ,
-N(H)C(=O)NR⁶ R^7 , -C(=O)N(H) R^6 , -C(=O)NR⁶ R^7 ; і

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником,

вибраним із:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, -N(H)C(=O) R^8 , -C(=O)N(H) R^8 .

30 В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^1 означає фенільну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

-N(H)C(=O) R^6 , -C(=O)N(H) R^6 ; і

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником,

35 вибраним із:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, -N(H)C(=O) R^8 , -C(=O)N(H) R^8 .

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

R^1 означає фенільну групу

40 - яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

R^6 -(C_1 - C_6 -алкокси)-, R^6 -O-, -N(H)C(=O) R^6 , -N(H)C(=O)NR⁶ R^7 , -C(=O)N(H) R^6 , -C(=O)NR⁶ R^7 ; і

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником,

вибраним із:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-.

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

45 R^1 означає фенільну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

-N(H)C(=O) R^6 , -C(=O)N(H) R^6 ; і

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником,

вибраним із:

50 галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-.

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

R^1 означає фенільну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником -N(H)C(=O) R^6 ,

і

55 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником,

вибраним із:

галогену-, гідрокси-, нітро-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, гідроксі- C_1 - C_6 -алкілу-, -

N(H)C(=O) R^8 , -N(H)C(=O)NR⁸ R^7 , -C(=O)N(H) R^8 , -N(H)S(=O)₂ R^8 .

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

60 R^1 означає фенільну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником $-C(=O)N(H)R^6$,
i
- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:
5 галогену-, гідрокси-, нітро-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, гідроксі- C_1-C_6 -алкілу-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$.
В кращому варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), де:
 R^1 означає фенільну групу
- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником $-N(H)C(=O)R^6$,
10 i
- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:
галогену-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-.
В кращому варіанті здійснення, винахід відноситься до сполук формули (I), де:
15 R^1 означає фенільну групу
- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником $-C(=O)N(H)R^6$,
i
- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:
20 галогену-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-.
В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:
 R^1 означає фенільну групу
- яка заміщена, в пара-положенні до місця приєднання фенільної групи до іншої частини молекули, за допомогою
25 $-N(H)C(=O)R^6$; i
- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:
галогену-, гідрокси-, нітро-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, гідроксі- C_1-C_6 -алкілу-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$.
30 В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:
 R^1 означає фенільну групу
- яка заміщена, в пара-положенні до місця приєднання фенільної групи до іншої частини молекули, за допомогою
35 $-C(=O)N(H)R^6$; i
- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:
галогену-, гідрокси-, нітро-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, гідроксі- C_1-C_6 -алкілу-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(H)C(=O)NR^8R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-N(H)S(=O)_2R^8$.
40 В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:
 R^1 означає фенільну групу, яка заміщена в пара-положенні по відношенню до місця приєднання фенільної групи до іншої частини молекули, як показано у формулі (I), замісником, вибраним із:
 $R^6-(C_1-C_6\text{-алкокси})$ -, R^6-O -, $-C(=O)R^6$, $-C(=O)O-R^6$, $-N(H)C(=O)R^6$,
45 $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, R^6-S -, $R^6-S(=O)_2$ -,
 $-N(H)S(=O)_2R^6$, $-S(=O)_2N(H)R^6$; i
- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:
галогену-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$.
50 В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:
 R^1 означає фенільну групу, яка заміщена в пара-положенні по відношенню до місця приєднання фенільної групи до іншої частини молекули, як показано у формулі (I), замісником, вибраним із:
 $R^6-(C_1-C_6\text{-алкокси})$ -, R^6-O -, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$; i
55 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:
галогену-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$.
В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:
 R^1 означає фенільну групу, яка заміщена в пара-положенні по відношенню до місця приєднання фенільної групи до іншої частини молекули, як показано у формулі (I), замісником,
60 вибраним із:

-N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R⁶; і

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, -N(H)C(=O)R⁸, -C(=O)N(H)R⁸.

5 В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹ означає фенільну групу, яка заміщена в пара-положенні по відношенню до місця приєднання фенільної групи до іншої частини молекули, як показано у формулі (I), замісником, вибраним із:

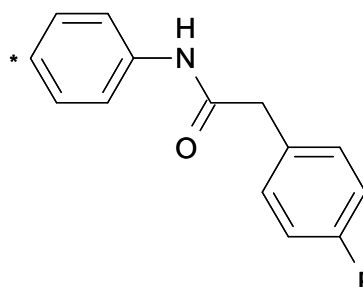
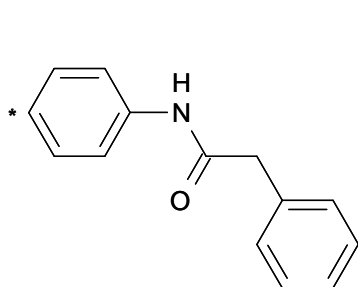
-N(H)C(=O)R⁶, -C(=O)N(H)R⁶; і

10 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

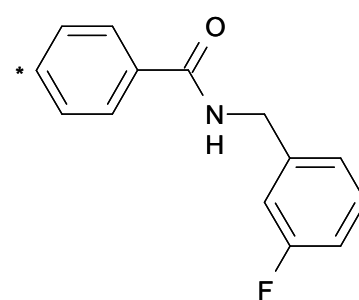
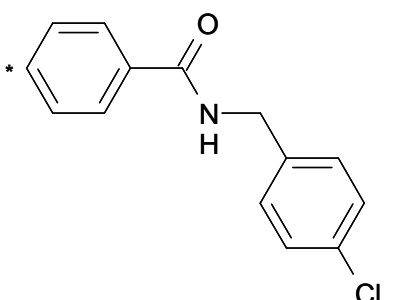
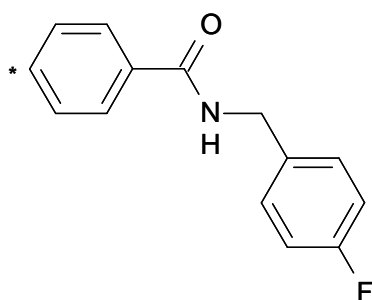
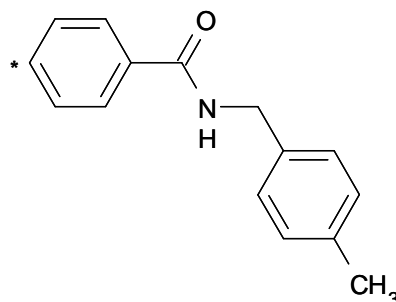
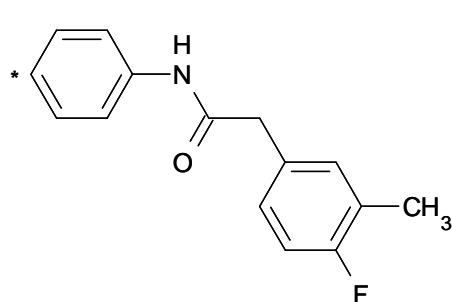
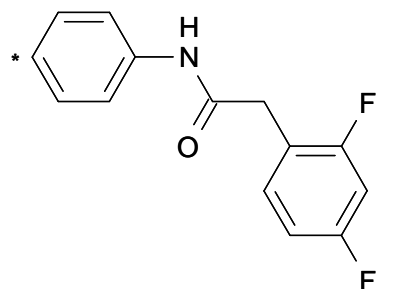
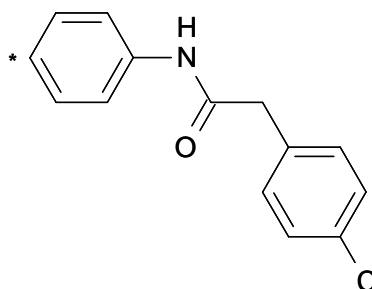
галогену-, C₁-C₆-алкіл-, C₁-C₆-алкокси-.

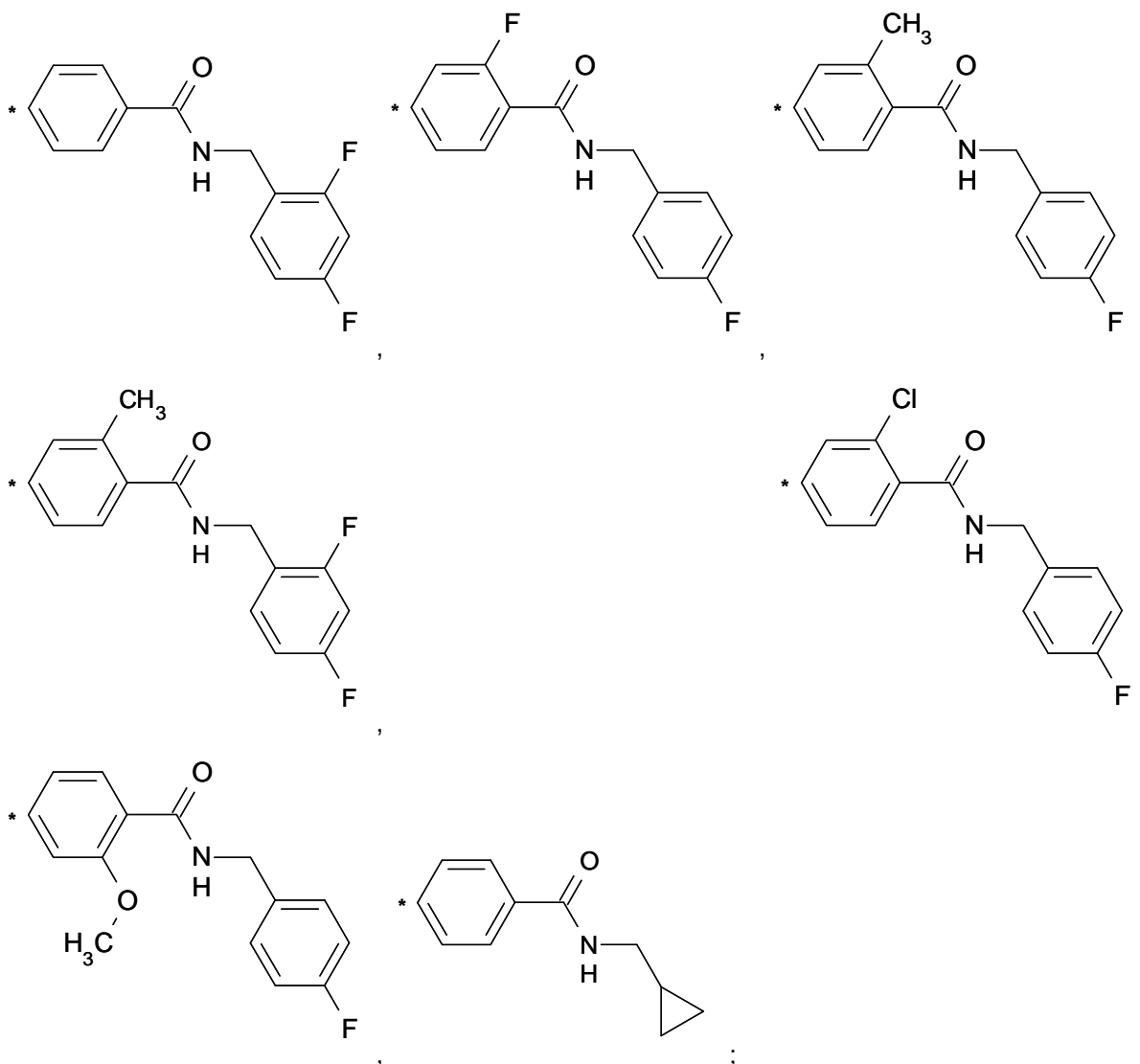
В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R¹ означає групу, вибрану з:



15





де * показує точку приєднання вищевказаної групи до іншої частини молекули.

В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:
 Q^1 означає групу, вибрану з: CH, C-(C₁-C₆-алкілу), C-(C₁-C₆-алкокси), C-галогену.
 Переважно, Q^1 означає CH.

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

Q^2 означає групу, вибрану з: N, CH, C-R^{5c};

де R^{5c} вибирають із групи, що складається з:

галогену-, ціано-, C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, -N(H)C(=O)R⁷, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸.

Переважає, Q^2 означає CH.

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

Q^3 означає групу, вибрану з: N, CH, C-R^{5c};

де R^{5c} вибирають із групи, що складається з:

галогену-, ціано-, C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, -N(H)C(=O)R⁷, -N(R⁷)C(=O)R⁷, -C(=O)N(H)R⁸, -C(=O)NR⁸R⁷, R⁸-S(=O)-, R⁸-S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷)R⁸.

Переважає, Q^3 означає CH або N.

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

Q^1 і Q^2 означають CH, і Q^3 означає CH або N.

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

R³ означає атом водню, атом галогену, групу гідрокси-, C₁-C₄-алкіл-, галоген-C₁-C₄-алкіл-, або C₁-C₄-алкокси-.

Переважає, R³ означає атом водню.

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

R⁴ означає атом водню, атом галогену, групу C₁-C₆-алкіл-, галоген-C₁-C₆-алкіл- або C₁-C₆-

алкокси-.

Переважно, R^4 означає атом водню.

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

R^3 і R^4 означають атом водню.

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

R^{5a} означає групу, вибрану з:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, гідроксі- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-, R^8 -(C_1 - C_6 -алкокси)-, R^8 -O-, R^8 -S-, R^8 -S(=O)₂-, (C_3 - C_6 -циклоалкіл)-(CH₂)_n-O-.

Переважно, R^{5a} вибирають з:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-, (C_3 - C_6 -циклоалкіл)-(CH₂)_n-O-.

Більш переважно, R^{5a} вибирають з:

F-, метилу-, метокси-, етокси-, н-пропокси-, ізопропокси-, циклопропіл-O-, циклопропіл-CH₂-O-, CH₃-O-CH₂CH₂-O-, CHF₂-O-, CF₃-O-, CF₃CH₂-O-.

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

R^{5a} означає групу C_1 - C_6 -алкокси-.

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

R^{5a} означає групу C_1 - C_3 -алкокси-.

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

R^{5a} означає групу галоген- C_1 - C_6 -алкокси-.

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

R^{5a} означає групу галоген- C_1 - C_3 -алкокси-.

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

R^{5a} означає групу (C_3 - C_6 -циклоалкіл)-(CH₂)_n-O-.

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

R^{5b} означає групу, вибрану з:

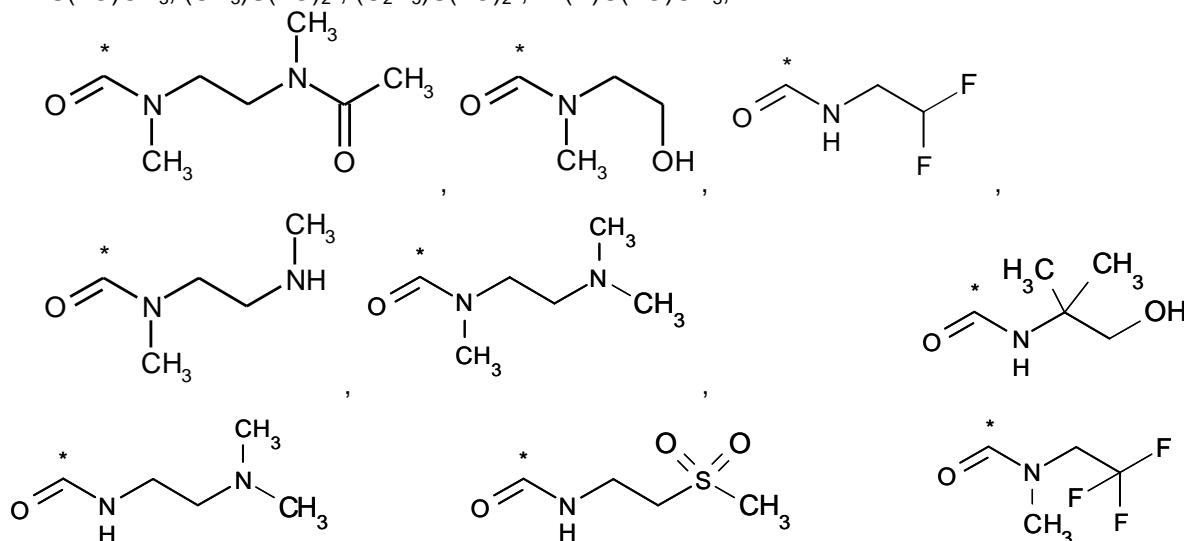
галогену-, ціано-, нітро-, C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкілу-, гідроксі- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, R^8 -O-, -C(=O) R^8 , -C(=O)O- R^8 , -N(H)C(=O) R^8 , -N(R^7)C(=O) R^8 , -N(H)S(=O)₂ R^8 , -NR⁷ R^7 , -NR⁷ R^7 , -C(=O)N(H) R^8 , -C(=O)NR⁸ R^7 , R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷) R^8 .

Переважно, R^{5b} вибирають з:

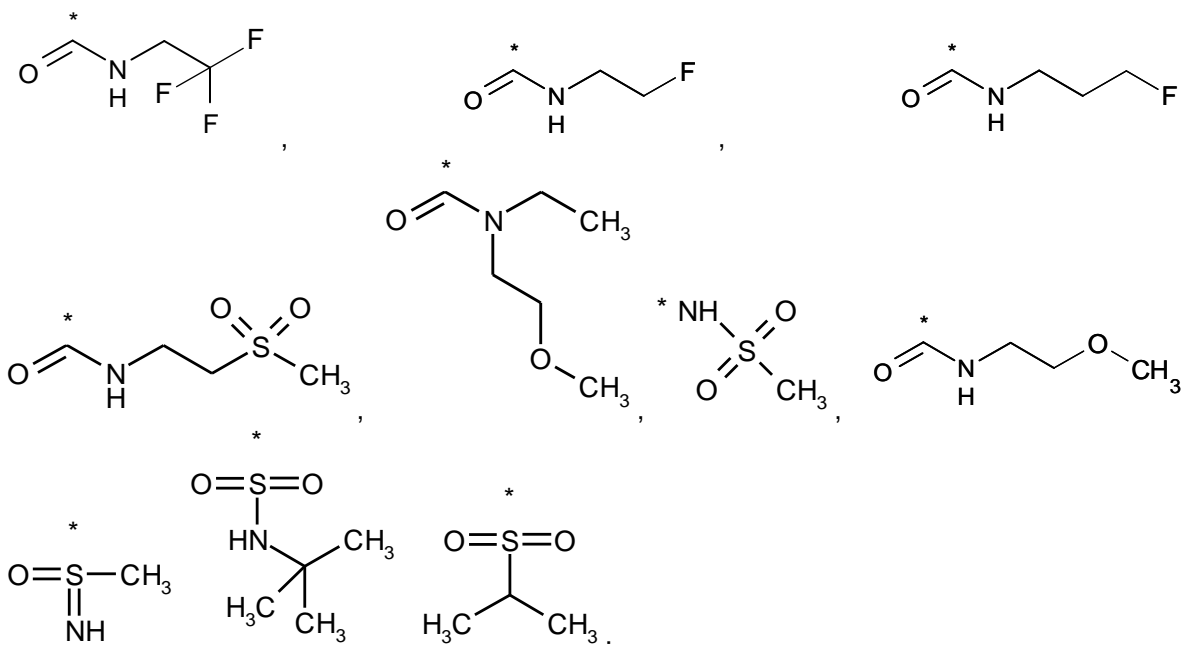
галогену-, ціано-, -NR⁷ R^7 , C_1 - C_6 -алкокси-, -N(H)C(=O) R^8 , -N(R^7)C(=O) R^8 , -C(=O)N(H) R^8 , -C(=O)NR⁸ R^7 , R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, -S(=O)(=NR⁷) R^8 , гідроксі- C_1 - C_6 -алкілу-, -N(H)S(=O)₂ R^8 .

Більш переважно, R^{5b} вибирають з:

фтор-, ціано-, метокси-, -CH₂-OH, -C(OH)(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -C(=O)NH₂, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)N(C₂H₅)₂, -C(=O)N(CH₃)(C₂H₅), -C(=O)NH(C₂H₅), -C(=O)NH(CH₃), -C(=O)NH(C(CH₃)₃), -C(=O)NH(CH₂CH₂OH), -C(=O)NH(CH₂CH₂F), -C(=O)NH(CH₂CH₂OCH₃), -C(=O)NH(CH₂CH₂OCH₂CH₃), -C(=O)NH(C(CH₃)₂CH₂OH), -C(=O)NH(CH₂C(CH₃)₂OH), -C(=O)NH(CH₂CF₃), -S(=O)CH₃, (CH₃)S(=O)₂-, (C₂H₅)S(=O)₂-, -N(H)C(=O)CH₃,



45



де * показує точку приєднання вищевказаної групи до іншої частини молекули.

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

R^{5b} означає групу, вибрану з:

$-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$.

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

R^{5b} означає групу $-C(=O)N(H)R^8$.

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

R^{5b} означає групу $-C(=O)NR^8R^7$.

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

R^{5b} означає групу $R^8-S(=O)-$.

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

R^{5b} означає групу $R^8-S(=O)_2-$.

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

R^{5b} означає групу $-S(=O)(=NR^7)R^8$.

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

R^{5b} означає групу $-C(=O)N(H)R^7$.

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

R^{5b} означає групу $R^7-S(=O)_2-$.

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

R^6 означає групу, вибрану з:

C_3 - C_6 -циклоалкілу-, 3-10-членного гетероциклілу-, арилу-, гетероарилу-, $-(CH_2)_q$ -(C_3 - C_6 -циклоалкілу), $-(CH_2)_q$ -(3-10-членного гетероциклілу), $-(CH_2)_q$ -арилу, або $-(CH_2)_q$ -гетероарилу;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C_1 - C_6 -алкілу-,

галоген- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, гідрокси- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -

алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-;

де q означає 1 або 2.

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

R^6 означає групу, вибрану з:

$-(CH_2)_q$ -(C_3 - C_6 -циклоалкілу), $-(CH_2)_q$ -(3-10-членного гетероциклілу),

$-(CH_2)_q$ -арилу, або $-(CH_2)_q$ -гетероарилу;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-;

де q означає 0 або 1.

C_3 - C_6 -Циклоалкільна- група переважно означає циклопропілну- групу; арильна- група переважно означає фенільну- групу; гетероарильна- група переважно означає піридиньну- групу.

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

R^6 означає групу, вибрану з:

$-(CH_2)-(C_3-C_6\text{-циклоалкілу})$, $-(CH_2)\text{-арилу}$;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, $C_1-C_6\text{-алкілу}$ -,

галоген- $C_1-C_6\text{-алкілу}$ -, $C_1-C_6\text{-алкокси}$ -, галоген- $C_1-C_6\text{-алкокси}$ -, гідрокси- $C_1-C_6\text{-алкілу}$ -, $C_1-C_6\text{-алкокси-}C_1-C_6\text{-алкілу}$ -, галоген- $C_1-C_6\text{-алкокси-}C_1-C_6\text{-алкілу}$ -.
 $C_3-C_6\text{-Циклоалкільна}$ - група переважно означає циклопропілну- групу; арильна- група

переважно означає фенільну- групу.

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

R^6 означає групу, вибрану з:

$-CH_2-(C_3-C_6\text{-циклоалкілу})$ або $-CH_2\text{-арилу}$;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, $C_1-C_6\text{-алкілу}$ -, галоген- $C_1-C_6\text{-алкілу}$ -, галоген- $C_1-C_6\text{-алкокси}$ -.
 $C_3-C_6\text{-Циклоалкільна}$ - група переважно означає циклопропілну- групу; арильна- група

переважно означає фенільну- групу.

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

R^6 означає групу, вибрану з:

$-(CH_2)-(C_3-C_6\text{-циклоалкілу})$, $-(CH_2)\text{-арилу}$;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, $C_1-C_6\text{-алкілу}$ -.
 $C_3-C_6\text{-Циклоалкільна}$ - група переважно означає циклопропілну- групу; арильна- група

переважно означає фенільну- групу.

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

R^6 означає групу, вибрану з:

$-(CH_2)\text{-арилу}$;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, $C_1-C_6\text{-алкілу}$ -.
 Арильна- група переважно означає фенільну- групу.

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

R^6 означає групу, вибрану з:

$-(CH_2)-(C_3-C_6\text{-циклоалкілу})$;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, $C_1-C_6\text{-алкілу}$ -.
 $C_3-C_6\text{-Циклоалкільна}$ - група переважно означає циклопропілну- групу.

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

R^6 означає групу, вибрану з:

$-(CH_2)\text{-фенілу}$, $-(CH_2)\text{-циклопропілу}$;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, $C_1-C_6\text{-алкілу}$;

де q означає 0 або 1.

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

R^7 означає атом водню, або $C_1-C_6\text{-алкіл}$ -.
 R^7 означає атом водню, або $C_3-C_6\text{-циклоалкілну}$ - групу.

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

R^7 означає атом водню, або $C_3-C_6\text{-циклоалкілну}$ - групу.

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

R^8 означає атом водню або $C_1-C_6\text{-алкілну}$ - групу,

де зазначена $C_1-C_6\text{-алкільна}$ - група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-алкіл})-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-алкіл})-C(=O)OR^7$, $C_1-C_3\text{-алкілу}$ -, $R^7-S(=O)_2$ -, $C_1-C_3\text{-алкокси}$ -, галоген- $C_1-C_3\text{-алкокси}$ -.
 В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^8 означає атом водню або $C_3-C_6\text{-циклоалкілну}$ - групу,

де зазначена $C_3-C_6\text{-циклоалкільна}$ - група необов'язково заміщена, один або декілька разів,

однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-алкіл})-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-алкіл})-C(=O)OR^7$, $C_1-C_3\text{-алкіл-}$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3\text{-алкокси-}$, галоген- $C_1-C_3\text{-алкокси-}$.

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

5 R^8 означає атом водню або $C_1-C_6\text{-алкілну-}$ групу,

де зазначена $C_1-C_6\text{-алкілну-}$ група необов'язково заміщена, один або декілька разів,

однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, $C_1-C_3\text{-алкіл-}$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3\text{-алкокси-}$, галоген- $C_1-C_3\text{-алкокси-}$.

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

10 R^8 означає атом водню або $C_3-C_6\text{-циклоалкілну-}$ групу,

де зазначена $C_3-C_6\text{-циклоалкілну-}$ група необов'язково заміщена, один або декілька разів,

однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, $C_1-C_3\text{-алкілу-}$, $R^7-S(=O)_2-$, $C_1-C_3\text{-алкокси-}$, галоген- $C_1-C_3\text{-алкокси-}$.

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

15 R^8 означає атом водню або $C_1-C_6\text{-алкілну-}$ групу,

де зазначена $C_1-C_6\text{-алкілну-}$ група необов'язково заміщена, один або декілька разів,

однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-.

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

20 n означає ціле число 0, 1 або 2.

Переважно, n означають 0 або 1.

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

q означає ціле число 0, 1 або 2.

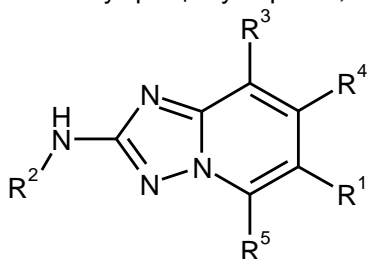
Переважно, q означає 1 або 2.

25 Більш переважно, $q = 1$.

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

Деякі приклади комбінацій наведені нижче. Однак, даний винахід не обмежується такими комбінаціями.

30 В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I):



(I)

в якій:

R^1 означає фенільну групу

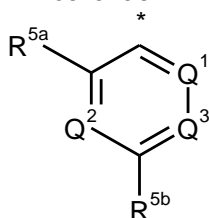
35 - яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

$R^6-(C_1-C_6\text{-алкокси-})$, R^6-O- , $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$; і

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, $C_1-C_6\text{-алкілу-}$, $C_1-C_6\text{-алкокси-}$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$;

40 R^2 означає



групу;

де * показує точку приєднання вищевказаної групи до іншої частини молекули;

R^{5a} означає групу, вибрану з:

45 галогену-, $C_1-C_6\text{-алкілу-}$, $C_1-C_6\text{-алкокси-}$, галоген- $C_1-C_6\text{-алкокси-}$, гідрокси- $C_1-C_6\text{-алкілу-}$, $C_1-C_6\text{-алкокси-}$, $C_1-C_6\text{-алкілу-}$, галоген- $C_1-C_6\text{-алкокси-}$, $C_1-C_6\text{-алкілу-}$, $R^8-(C_1-C_6\text{-алкокси-})$, R^8-O- , R^8-S- , $R^8-S(=O)_2-$, $(C_3-C_6\text{-циклоалкіл})-(CH_2)_n-O-$;

R^{5b} означає групу, вибрану з:
галогену-, ціано-, нітро-, C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, R^8 -O-, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)O-R^8$,

5 $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-NR^8R^7$, $-NR^7R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$,
 $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

Q^1 означає групу, вибрану з: CH, C-(C_1 - C_6 -алкілу),

C-(C_1 - C_6 -алкокси), C-галогену;

Q^2 означає групу, вибрану з: N, CH, C- R^{5c} ;

де R^{5c} вибирають із групи, що складається з:

10 галогену-, ціано-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, $-N(H)C(=O)R^7$,
 $-N(R^7)C(=O)R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$,
 $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

Q^3 означає групу, вибрану з: N, CH, C- R^{5c} ;

де R^{5c} вибирають із групи, що складається з:

15 галогену-, ціано-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, $-N(H)C(=O)R^7$,
 $-N(R^7)C(=O)R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$,
 $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

R^3 означає атом водню, атом галогену, групу гідрокси-, C_1 - C_4 -алкіл-, галоген- C_1 - C_4 -алкіл-, або C_1 - C_4 -алкокси-;

20 R^4 означає атом водню, атом галогену, групу C_1 - C_6 -алкіл-, галоген- C_1 - C_6 -алкіл- або C_1 - C_6 -алкокси-;

R^5 означає атом водню.

R^6 означає групу, вибрану з:

25 C_3 - C_6 -циклоалкілу-, 3-10-членного гетероциклілу-, арилу-, гетероарилу-,
 $-(CH_2)_q$ -(C_3 - C_6 -циклоалкілу), $-(CH_2)_q$ -(3-10-членного гетероциклілу), $-(CH_2)_q$ -арилу, або $-(CH_2)_q$ -гетероарилу;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

30 галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-,
галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, гідроксі- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-;

R^7 означає атом водню, C_1 - C_6 -алкільну- або C_3 - C_6 -циклоалкільну- групу;

R^8 означає атом водню або C_1 - C_6 -алкільну- або C_3 - C_6 -циклоалкільну- групу,

35 де зазначена C_1 - C_6 -алкільна- або C_3 - C_6 -циклоалкільна- група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-алкіл})-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-алкіл})-C(=O)OR^7$, C_1 - C_3 -алкіл-, $R^7-S(=O)_2-$, C_1 - C_3 -алкокси-, галоген- C_1 - C_3 -алкокси-;

n означає ціле число 0, 1 або 2; i

q означає ціле число 0, 1 або 2.

40 В іншому кращому варіанті, винахід відноситься до сполук формули (I), де:

R^1 означає фенільну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

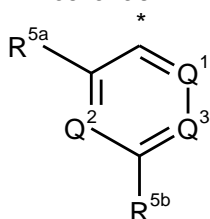
$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; i

- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником,

45 вибраним із:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-;

R^2 означає



групу;

де * показує точку приєднання вищевказаної групи до іншої частини молекули;

50 Q^1 означає CH;

Q^2 означає CH;

Q^3 означає CH або N;

R^{5a} означає групу, вибрану з:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, $(C_3$ - C_6 -циклоалкіл)- $(CH_2)_n$ -O-

;

R^{5b} означає групу, вибрану з:

галогену-, ціано-, C_1 - C_6 -алкокси-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$,
 $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

5 R^3 , R^4 , і R^5 означають атом водню;

R^6 означає групу, вибрану з:

$-(CH_2)-(C_3-C_6$ -циклоалкілу) або $-(CH_2)$ -арилу;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

10 галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, гідрокси- C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_6 -алкілу-;

R^7 означає атом водню, C_1 - C_6 -алкільну- або C_3 - C_6 -циклоалкільну- групу;

R^8 означає атом водню або C_1 - C_6 -алкільну- або C_3 - C_6 -циклоалкільну- групу,

15 де зазначена C_1 - C_6 -алкільна- або C_3 - C_6 -циклоалкільна- група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3$ -алкіл)- $C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3$ -алкіл)- $C(=O)OR^7$, C_1 - C_3 -алкілу-, $R^7-S(=O)_2-$, C_1 - C_3 -алкокси-, галоген- C_1 - C_3 -алкокси-;

n означає ціле число 0, 1 або 2;

20 q означає ціле число 1 або 2.

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

R^1 означає фенільну групу

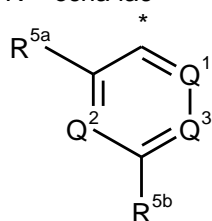
- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; і

25 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-;

R^2 означає



групу;

30 де * показує точку приєднання вищевказаної групи до іншої частини молекули;

Q^1 означає CH ;

Q^2 означає CH ;

Q^3 означає CH або N ;

R^{5a} означає групу, вибрану з:

35 галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, $(C_3-C_6$ -циклоалкіл)- $(CH_2)_n$ -O-

;

R^{5b} означає групу, вибрану з:

галогену-, ціано-, C_1 - C_6 -алкокси-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$,
 $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)-$, $R^8-S(=O)_2-$, $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

40 R^3 , R^4 і R^5 означають атом водню;

R^6 означає групу, вибрану з:

$-CH_2$ -(циклопропілу) або $-CH_2$ -(фенілу);

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

45 галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкілу-,

галоген- C_1 - C_6 -алкокси-;

R^7 означає атом водню, C_1 - C_6 -алкільну- або C_3 - C_6 -циклоалкільну- групу;

R^8 означає атом водню або C_1 - C_6 -алкільну- або C_3 - C_6 -циклоалкільну- групу,

50 де зазначена C_1 - C_6 -алкільна- або C_3 - C_6 -циклоалкільна- група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3$ -алкіл)- $C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3$ -алкіл)- $C(=O)OR^7$, C_1 - C_3 -алкілу-, $R^7-S(=O)_2-$, C_1 - C_3 -алкокси-, галоген- C_1 - C_3 -алкокси-;

n означає ціле число 0 або 1; і

q означає ціле число 1.

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

R^1 означає фенільну групу

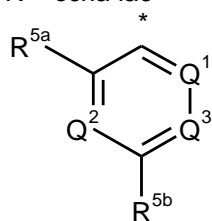
- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

-N(H)C(=O) R^6 , -C(=O)N(H) R^6 ; і

5 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-;

R^2 означає



групу;

10 де * показує точку приєднання вищевказаної групи до іншої частини молекули;

Q^1 означає CH;

Q^2 означає CH;

Q^3 означає CH або N;

R^{5a} означає групу, вибрану з:

15 галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, C_1 - C_6 -алкокси-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-, (C_3 - C_6 -циклоалкіл)-(CH_2) n -O-

;

R^{5b} означає групу, вибрану з:

галогену-, ціано-, C_1 - C_6 -алкокси-, -N(H)C(=O) R^8 , -N(R^7)C(=O) R^8 ,

-C(=O)N(H) R^8 , -C(=O)NR R^7 , R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O) $_2$ -, -S(=O)(=NR R^7) R^8 ;

20 R^3 , R^4 і R^5 означають атом водню;

R^6 означає групу, вибрану з:

-CH $_2$ -(C_3 - C_6 -циклоалкілу) або -CH $_2$ -арилу;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

25 галогену-, C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкілу-, галоген- C_1 - C_6 -алкокси-;

R^7 означає атом водню, C_1 - C_6 -алкілну- або C_3 - C_6 -циклоалкілну- групу;

R^8 означає атом водню або C_1 - C_6 -алкілну- або C_3 - C_6 -циклоалкілну- групу,

де зазначена C_1 - C_6 -алкілну- або C_3 - C_6 -циклоалкілну- група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

30 галогену-, гідрокси-, -NHR R^7 , -NR R^7 , -N(C_1 - C_3 -алкіл)-C(=O) R^7 , -N(C_1 - C_3 -алкіл)-C(=O)OR R^7 , C_1 - C_3 -алкілу-, R^7 -S(=O) $_2$ -, C_1 - C_3 -алкокси-, галоген- C_1 - C_3 -алкокси-;

n означає ціле число 0 або 1; і

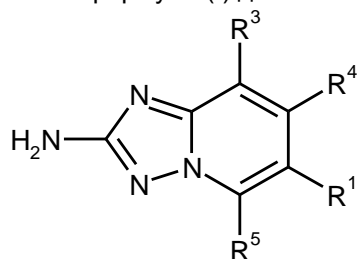
q означає ціле число 1.

35 Слід розуміти, що даний винахід відноситься до будь-якої підкомбінації в рамках будь-якого варіанту здійснення даного винаходу - сполук загальної формули (I), як зазначено вище.

Однак, більш конкретно, даний винахід охоплює сполуки загальної формули (I), які розкриваються в розділі "Приклади" даного тексту, який наведений нижче.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід охоплює способи одержання сполук даного винаходу, які включають стадії, описані в експериментальній частині даної заявки.

40 В кращому варіанті здійснення, даний винахід відноситься до способу одержання сполук загальної формули (I) даного винаходу, у якому проміжну сполуку загальної формули (5):



(5)

45 у якій R^1 , R^3 , R^4 , і R^5 приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I), як зазначено вище,

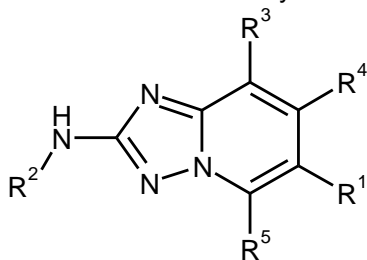
вводять в реакцію з арилгалогенідом загальної формули (5a):

R²-Y

(5a)

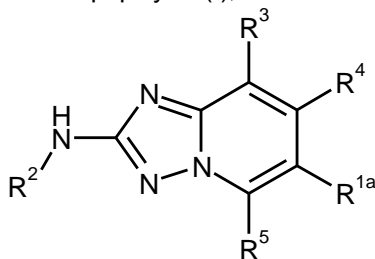
у якій R² приймає значення, визначені для сполук загальної формули (I), як зазначено вище,
і Y означає атом галогену,

5 таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I):



(I)

В іншому кращому варіанті, даний винахід відноситься до способу одержання сполук загальної формули (I), як зазначено вище, у якому проміжну сполуку загальної формули (7):



(7)

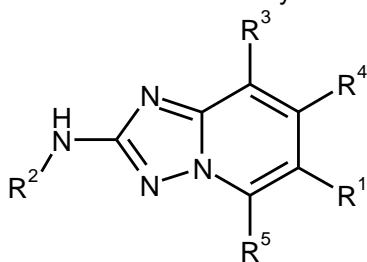
у якій R², R³, R⁴, і R⁵ приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I), як зазначено вище, і R^{1a} означає арильну групу, до якої приєднаний замісник -NH₂,
вводять в реакцію зі сполукою загальної формули:

R^{1b}-X

(7a)

у якій R^{1b} означає -C(=O)R⁶, -C(=O)NR⁶R⁷, -S(=O)R⁶, або -S(=O)₂R⁶, (R⁶ і R⁷ приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I), як зазначено вище), і X означає придатну функціональну групу (наприклад, -OH, -O-C₁-C₆-алкільну групу, або атом галогену), за допомогою якої R^{1b} сполуки R^{1b}-X (7a) може сполучатися, за допомогою реакції сполучення, такої як, наприклад, реакція амідного сполучення, з -NH₂ замісником, приєднаним до арильної групи R^{1a} сполуки (7), тим самим заміщаючи зазначений X зазначеним R^{1a},

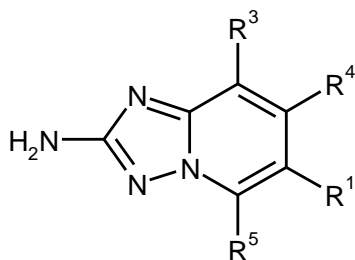
таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I):



(I)

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює проміжні сполуки, які придатні для одержання сполук даного винаходу загальної формули (I), зокрема, в способі, описаному в даній заявці. Зокрема, даний винахід охоплює:

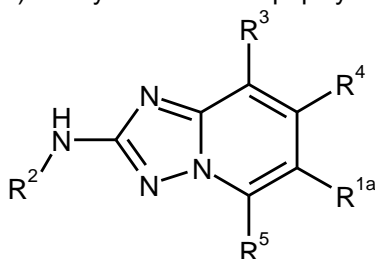
а) сполуки загальної формули (5):



(5)
у якій R^1 , R^3 , R^4 , і R^5 приймають значення, визначені для сполуки загальної формули (I), як зазначено вище ;

5

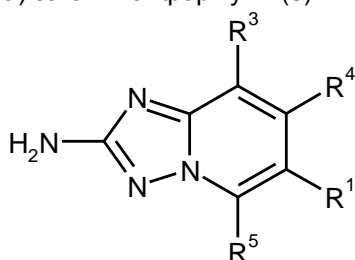
і
b) сполуки загальної формули (7):



(7)
у якій R^2 , R^3 , R^4 , і R^5 приймають значення, визначені для сполуки загальної формули (I), як зазначено вище, і R^{1a} означає арильну групу, до якої приєднаний замісник $-NH_2$.

10

Відповідно до ще одного аспекту, даний винахід охоплює застосування проміжної сполуки:
а) загальної формули (5):

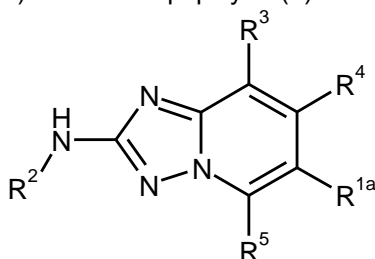


(5)
у якій R^1 , R^3 , R^4 , і R^5 приймають значення, визначені для сполуки загальної формули (I), як зазначено вище, як визначено у формулі винаходу,

15

або

b) загальної формули (7):



(7)
у якій R^2 , R^3 , R^4 , і R^5 приймають значення, визначені для сполуки загальної формули (I), як зазначено вище, і R^{1a} означає арильну групу, до якої приєднаний замісник $-NH_2$,
для одержання сполук загальної формули (I).

20

25 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

У наступній таблиці перераховані скорочення, які використовуються у цьому параграфі і в розділі "Приклади". Форми ЯМР піків вказані, як вони виглядають в спектрах, можливі ефекти вищого порядку не розглянуті.

Назви сполук генерували з використанням надбудови Autonom 2000 програми ISIS/Draw

[MDL Information Systems Inc. (Elsevier MDL)] або засобу ICS naming tool 12.01 програми ACD labs. У деяких випадках використовували загальноприйняті назви доступних для придбання реагентів.

Скорочення	Значення
Ac	ацетил
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
Boc	трет-бутилоксикарбоніл
br	широкий
Brett-Phos	2-(дициклогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл
c-	цикло-
D	дублет
Dd	дублет дублетів
ДХМ	дихлорметан
DMAP	N,N-диметилпіридин-4-амін
DME	1,2-диметоксіетан
DIEA	N,N-діізопропілетиламін
DIPEA	N,N-діізопропілетиламін
ДМФА	N,N-диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
Dppf	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
Екв.	еквівалент
ESI	іонізація електророзпиленням
год.	година або години
HATU	гексафторфосфат N-[(диметиламіно)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метиле]-N-метилметанамінію
основа Х'юніга	N,N-діізопропілетиламін
LiHMDS	біс(триметилсиліл)амід літію (альтернативна назва: літію гексаметилдисилазид)
m	мультиплет
т.пл.	температура плавлення в °C
МС	мас-спектрометрія
М	молекулярна маса
NaOtBu	трет-бутилат натрію; 2-метилпропан-2-олят натрію
NMP	N-метилпіролідинон
ЯМР	ядерна магнітно-резонансна спектроскопія: хімічні зсуви (δ) наведені в м.д.
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II)
Pd(dba) ₂	комплекс біс-(добензиліденацетон)-паладій(0)
Pd ₂ (dba) ₃	комплекс трис-(добензиліденацетон)-дипаладій(0) - хлороформ
Pd(dppf)Cl ₂	дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)
Pd(dppf)Cl ₂ • CH ₂ Cl ₂	аддукт дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) - дихлорметан
Pd-Brett-Phos-pre-cat	хлор[2-(дициклогексилфосфіно)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл][2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II)
Pd-tBu-X-Phos-pre-cat	хлор(2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II)
Pd-X-Phos-pre-cat	аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір
PPh ₃	трифенілфосфін
P(oTol) ₃	три-о-толілфосфін
q	квартет
Quin	квінтуплет
Рац.	рацемічний(-а)
Кт.	кімнатна температура
к.т.	кімнатна температура
Ч.У.	час утримання в хвиликах
s	синглет
sept	септет

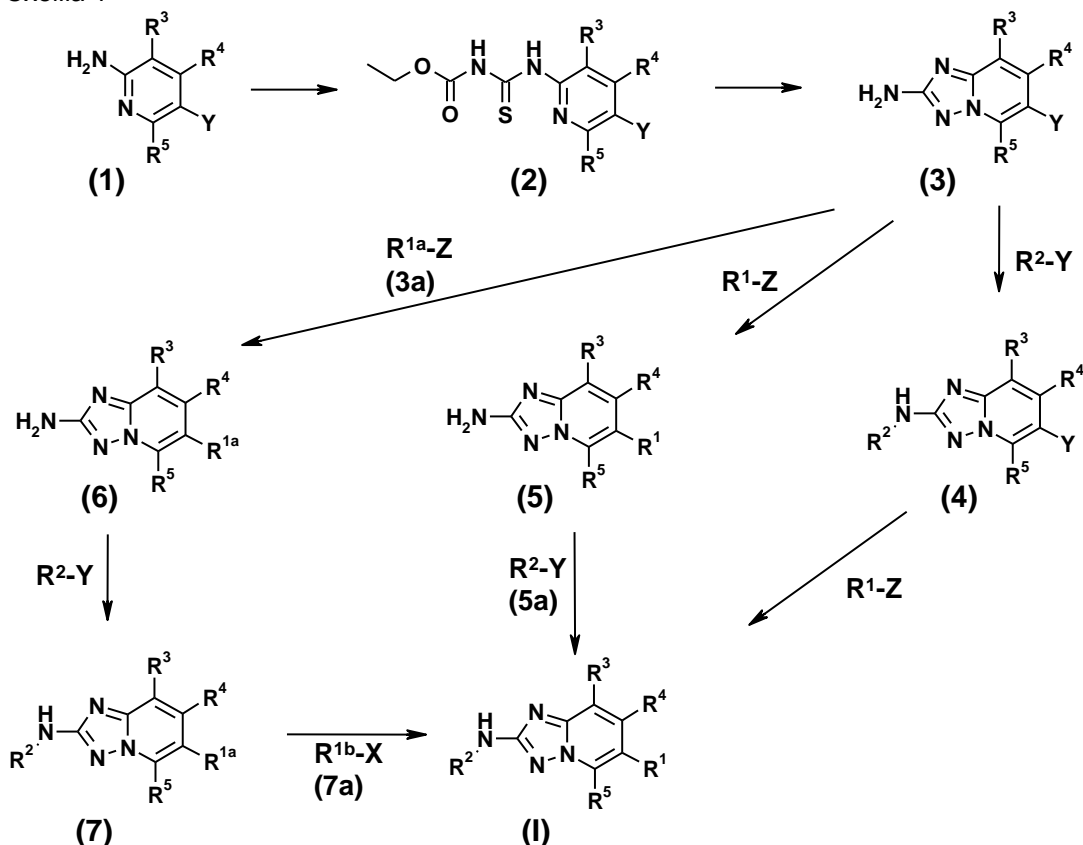
t	триплет
TBTU	тетрафторборат N-[(1H-бензотриазол-1-ілокси)(диметиламіно)метилєн]-N-метилметанамінію
TEA	триетиламін
ТФО	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
Ts	пара-толуолсульфоніл; (тозил)
НЕРХ	надефективна рідинна хроматографія
X-Phos	2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл

Схеми і методики, описані нижче, ілюструють загальні шляхи синтезу сполук загальної формули (I) винаходу, і не призначені для обмеження. Для спеціаліста в даній галузі техніки є очевидним, що порядок перетворень, проілюстрований на схемах, може бути модифікований різними шляхами. Таким чином, порядок перетворень, проілюстрований на схемах, не призначений для обмеження. Крім того, взаємоперетворенням будь-яких замісників, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 або R^8 , можна виконати перед і/або після ілюстративних перетворень. Ці модифікації можуть бути такими, як введення захисних груп, відщеплення захисних груп, відновлення або окислення функціональних груп, галогенування, металування, заміщення або інші реакції, відомі спеціалісту в даній галузі техніки. Такі реакції включають перетворення, які вводять функціональності, які дозволяють подальші взаємоперетворення замісників. Придатні захисні групи і методи їх введення і відщиплення добре відомі спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в Protective Groups in Organic Synthesis, 3^є видання, Wiley 1999). Окремі приклади описуються в наступних параграфах.

Перша реакційна схема представлена нижче:

Синтез сполук загальної формули (I) даного винаходу

Схема 1



де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення, визначені для сполук формули (I), як зазначено вище, Y означає атом галогену, як визначено вище, і Z означає придатну функціональну групу, за допомогою якої R^1-Z сполуки R^1-Z може сполучатися, шляхом реакції сполучення, з атомом вуглецю, що несе Y , сполуки (4), тим самим заміщаючи зазначений Y зазначеним фрагментом R^1 . Багато які з арилгалогенідів формули R^2-Y можуть бути придбані. Реагенти загальної структури $R^{1a}-Z$ і R^1-Z , наприклад, можуть являти собою арилборонові кислоти або складні ефіри арилборонових кислот. Багато які з таких реагентів загальних структур $R^{1a}-Z$ і R^1-Z також

доступні для придбання. Реагенти загальних структур R^{1a} -Z і R^1 -Z можна одержати із арилгалогенідів [див., наприклад, K.L. Billingslay, T.E. Barde, S.L. Buchwald, *Angew. Chem.* 2007, 119, 5455 або T. Graening, *Nachrichten aus der Chemie*, Jan 2009, 57, 34].

R^{1a} можна перетворити на R^1 в одну або декілька стадій. Типово, R^{1a} може бути захищеним ариламином, особливо -арил-NH-Вос, або арил-карбоною кислотою, [-арил-C(O)OH] або -арил-карбоною кислоти складним ефіром [-арил-C(O)O-алкіл]. Наприклад, коли R^{1a} означає арильну групу, до якої приєднаний замісник $-NH_2$, його можна ввести в реакцію зі сполукою загальної формули R^{1b} -X (7a), у якій R^{1b} означає $-C(=O)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$, $-S(=O)R^6$, або $-S(=O)_2R^6$, (R^6 і R^7 приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I) даного винаходу, визначених в формулі винаходу), і X означає придатну функціональну групу (наприклад, $-OH$, $-O-C_1-C_6$ -алкільну групу, або атом галогену), за допомогою якої R^{1b} сполуки R^{1b} -X (7a) може сполучатися, за допомогою реакції сполучення, такої як реакція амідного сполучення наприклад, з $-NH_2$ замісником, приєднаним до арильної групи R^{1a} сполуки (7), тим самим заміщаючи зазначений X зазначеним R^{1a} , таким чином забезпечуючи сполуку загальної формули (I) даного винаходу.

Сполуки загальної формули (I) можна синтезувати відповідно до методик, що зображені на схемі 1.

Спеціаліст в даній галузі техніки визнає, що існує багато відомих способів синтезу придатних 3,4,6-заміщених 5-галоген-піридин-2-іламінів загальної формули (1); деякі 3,4,6-заміщені 5-галоген-піридин-2-іламіни можуть бути придбані.

Відповідним чином заміщену 5-галоген-піридин-2-іламінну проміжну сполуку загальної формули (1) перетворюють на відповідну проміжну сполуку загальної формули (2) за реакцією з придатним оксикарбонілізотіоціанатом, таким як, наприклад, етоксикарбонілізотіоціанат, при температурі в межах від кімнатної температури до температури кипіння розчинника, переважно при кімнатній температурі [див., наприклад, M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, *Synthesis* 2003, 1643 - 1652].

Проміжні сполуки загальної формули (2) можна перетворити на 6-галоген-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іламініні проміжні сполуки загальної формули (3) за реакцією з придатним реагентом, наприклад, гідрохлоридом гідроксиламіну, за присутності придатної основи, такої як, наприклад, DIPEA в придатній системі розчинників, таких як, наприклад, метанол, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол або суміші таких розчинників при підвищених температурах, наприклад, 60°C. [див., наприклад, M. Nettekoven, B. Püllmann, S. Schmitt, *Synthesis* 2003, 1643 - 1652].

Проміжні сполуки загальної формули (3) можуть вступати в реакцію з придатними арилгалогенідами, переважно арилбромідами, за присутності придатної основи, такої як, наприклад, NaOtBu або карбонат цезію, і придатної каталітичної/лігандної системи, такої як, наприклад, $Pd_2(dba)_3$ /рац-BINAP, в придатному розчиннику, такому як ТГФ, толуол, DME, або NMP, або суміші таких розчинників, при температурі в межах від кімнатної температури до 200°C, з одержанням сполуки загальної формули (4). Спеціаліст в даній галузі техніки визнає, що придатний вибір реакційних умов, таких як температура, вибір розчинника і каталітичної системи має вирішальне значення для відповідної дериватизації за аміногрупою проміжних сполук загальної формули (3). Проміжні сполуки загальної формули (4) можна перетворити на сполуки загальної формули (I) за реакцією з придатним реагентом, подібним, наприклад, похідній боронової кислоти, за присутності придатної каталітичної системи, подібної, наприклад, $Pd(OAc)_2$ і $P(oTol)_3$, або $PdCl_2(PPh_3)_2$ і PPh_3 , і придатної основи, подібної, наприклад, водному карбонату калію, в придатному розчиннику, подібному, наприклад, ТГФ, DME, етанолу або 1-пропанолу, або сумішам таких розчинників, при температурі в межах від кімнатної температури до 200°C, переважно, при температурі кипіння використовуваного розчинника.

В альтернативному шляху синтезу сполук загальної формули (I), проміжні сполуки загальної формули (3) можуть вступати в реакцію з придатним реагентом, подібним, наприклад, производній боронової кислоти, за присутності придатної каталітичної системи, подібної, наприклад, $Pd(OAc)_2$ і $P(oTol)_3$, або $PdCl_2(PPh_3)_2$ і PPh_3 , і придатної основи, подібної, наприклад, водному карбонату калію, в придатному розчиннику, подібному, наприклад, ТГФ, DME, етанолу або 1-пропанолу, або суміші таких розчинників, при температурі в межах від кімнатної температури до 200°C, переважно, при температурі кипіння використовуваного розчинника, з одержанням проміжних сполук загальної формули (5).

Проміжні сполуки загальної формули (5) можна перетворити на сполуки загальної формули (I) за реакцією з придатними арилгалогенідами формули (5a), як визначено в даній заявці, переважно арилбромідами, або арилтрифторметилсульфонатами або арилнонафторбутилсульфонатами, наприклад, необов'язково за присутності придатної основи, такої як, наприклад, NaOtBu або карбонат цезію, і придатної каталітичної/лігандної системи,

такої як, наприклад, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{рац-BINAP}$, в придатному розчиннику, такому як, наприклад, ТГФ, толуол, DME, або NMP, або суміші таких розчинників, при температурі в межах від кімнатної температури до 200°C .

Також, як показано на схемі 1, існує додатковий, альтернативний шлях синтезу сполук загальної формули (I): Проміжні сполуки загальної формули (3) можна перетворити на проміжні сполуки загальної формули (6) шляхом реакції сполучення, як описано вище для синтезу проміжної сполуки загальної формули (5), тим самим заміщаючи зазначений Y зазначеним фрагментом R^{1a} .

Проміжні сполуки загальної формули (6) потім можна перетворити на проміжні сполуки загальної формули (7) шляхом реакції сполучення, як описано вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4).

Проміжні сполуки загальної формули (7) потім можна перетворити на сполуки загальної формули (I) за допомогою одного або декількох подальших перетворень. Це можуть бути модифікації, такі як відщеплення захисних груп, відновлення або окислення функціональних груп, галогенування, металування, заміщення або інші реакції, відомі спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, утворення амідного зв'язку, утворення сечовини, або утворення сульфонамідів.

Кожна із схем 2 - 7, наведених нижче, ілюструє конкретні перетворення для синтезу деяких вибраних сполук відповідно до загальної формули (I).

Схема 2: Синтез сполук загальної формули (11)

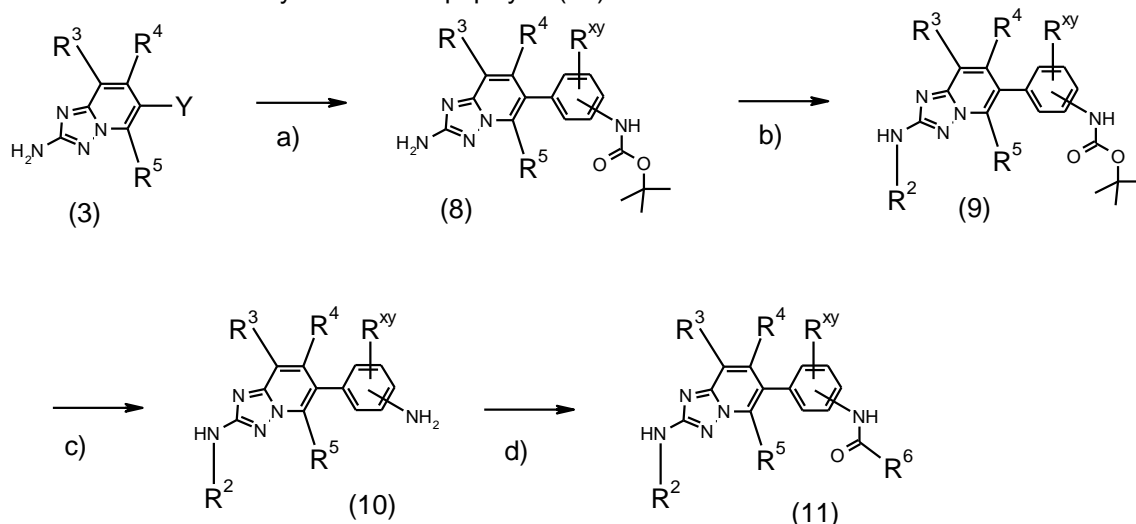


Схема 2: Синтез сполук загальної формули (11), де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I), як зазначено вище. Y означає галоген, як визначено у визначеннях. R^{xy} означає галоген, гідрокси або $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл. а) Реакція сполучення з використанням умов, описаних вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (5); б) реакція сполучення з використанням умов, описаних вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4); в) видалення Вос-захисної групи з використанням умов, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в Protective Groups in Organic Synthesis, 3^{-е} видання, Wiley 1999); д) умови для утворення амідного зв'язку, наприклад, з використанням реагентів сполучення, подібних HATU або TBTU, і основи, подібної карбонату калію або DIPEA, в інертному розчиннику, подібному ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP.

Схема 3: Синтез сполук загальної формули (12)

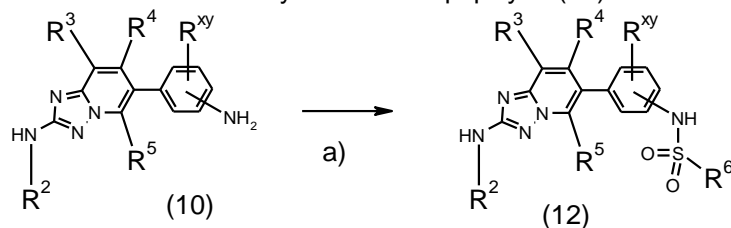


Схема 3: Синтез сполук загальної формули (12), де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I), як зазначено вище. R^{xy} означає галоген, гідрокси або $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл. а) Умови для утворення сульфонамідів, наприклад, з використанням сульфонілхлориду і основи, подібної DIPEA, в інертному розчиннику, подібному, наприклад, ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP, при температурі в межах від кімнатної температури до 70°C .

Схема 4: Синтез сполук загальної формули (13)

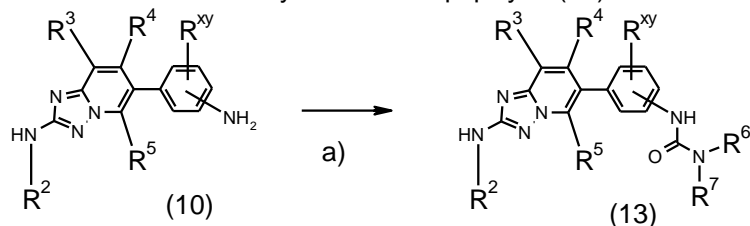


Схема 4: Синтез сполук загальної формули (13), де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 і R^7 приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I), як зазначено вище. R^{xy} означає галоген, гідрокси або C_1 - C_6 -алкіл. а) Умови для утворення сечовини, наприклад, з використанням ізоціанату в інертному розчиннику, подібному, наприклад, ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP, при температурі в межах від кімнатної температури до 70°C . Альтернативно, можна використовувати двостадійну методику, яка включає реакцію 4-нітрофенілхлороформіату в інертному розчиннику, подібному, наприклад, ТГФ або ДХМ, і основи, подібної піридину, при температурі в межах від 0°C до кімнатної температури, з наступною реакцією з аміном в інертному розчиннику, подібному ТГФ або ДХМ, при температурі в межах від 0°C до 40°C .

Схема 5: Синтез сполук загальної формули (15)

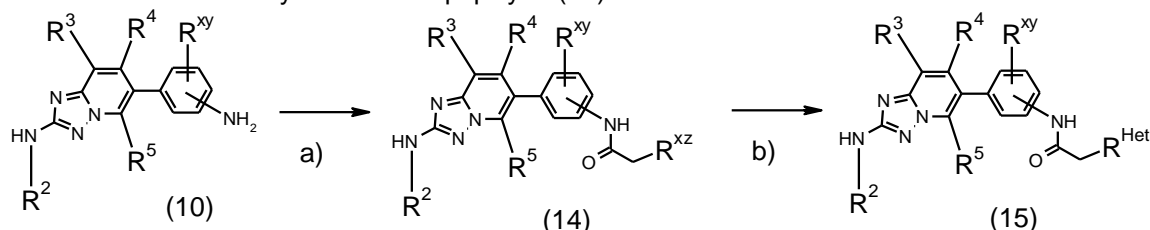


Схема 5: Синтез сполук загальної формули (15), де R^2 , R^3 , R^4 , і R^5 приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I), як зазначено вище. R^{xy} означає галоген, гідрокси або C_1 - C_6 -алкіл. R^{xz} означає відхідну групу, наприклад, галоген. R^{Het} означає 3-10-членний гетероциклі, як визначено вище. а) Умови для утворення амідного зв'язку, наприклад, з використанням реагентів сполучення, подібних, наприклад, HATU або TBTU, і основи, подібної, наприклад, карбонату калію або DIPEA, в інертному розчиннику, подібному, наприклад, ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP. Альтернативно, хлорангідрид кислоти і основу, подібну, наприклад, піридину, можна використовувати в інертному розчиннику, подібному, наприклад, ТГФ або ДХМ. б) Реакція з гетероциклічним аміном, подібним, наприклад, піперидину, в полярному розчиннику, подібному, наприклад, ДМФА або NMP, з використанням основи, подібної, наприклад, карбонату калію, і необов'язково з використанням каталітичної кількості йодиду калію.

Схема 6: Синтез сполук загальної формули (11)

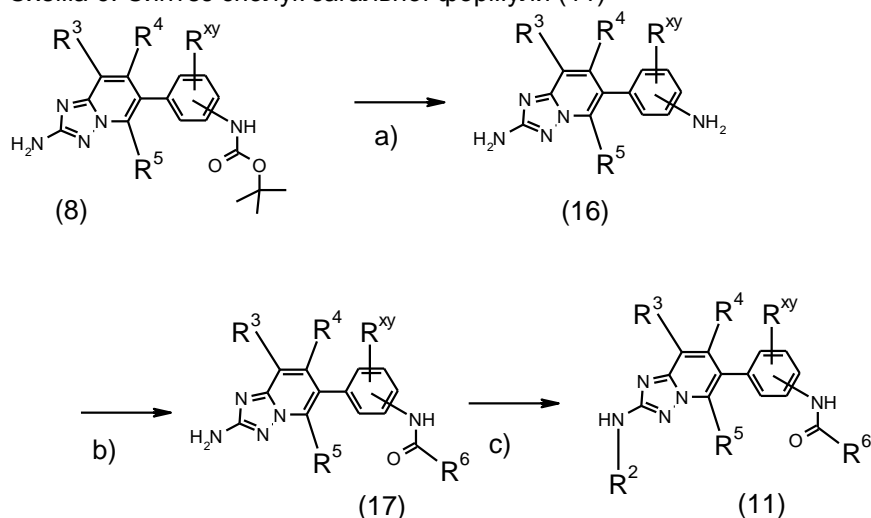


Схема 6: Синтез сполук загальної формули (11), де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 і R^6 приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I), як зазначено вище. R^{xy} означає галоген, гідрокси або C_1 - C_6 -алкіл. а) Видалення Вос-захисної групи з використанням умов, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в Protective Groups in Organic

Synthesis, 3^е видання, Wiley 1999); b) Умови для утворення амідного зв'язку, наприклад, з використанням реагентів сполучення, подібних наприклад HATU або TBTU, і основи, подібної, наприклад, карбонату калію або DIPEA, в інертному розчиннику, подібному, наприклад, ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP; c) Реакція сполучення з використанням умов, описаних вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4).

5

Схема 7: Синтез сполук загальної формули (22)

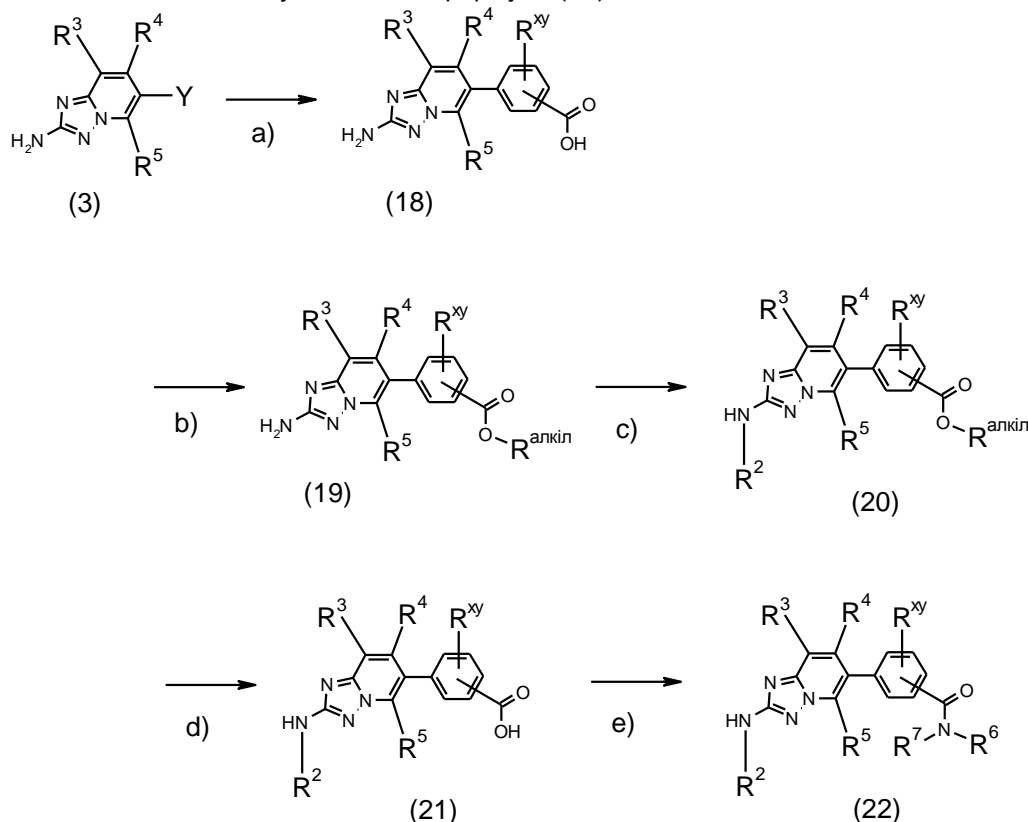


Схема 7: Синтез сполук загальної формули (21), де R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 і R^7 приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I), як зазначено вище. R^{xy} означає галоген, гідрокси або C_1 - C_6 -алкіл. $R^{алк\tilde{л}}$ означає C_1 - C_6 -алкіл. а) Реакція сполучення з використанням умов, описаних вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (5); b) утворення складного ефіру з використанням умов, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в Protective Groups in Organic Synthesis, 3^е видання, Wiley 1999), наприклад, з використанням тіонілхлориду в придатному спирті, при температурі в межах від кімнатної температури до 100°C; c) реакція сполучення з використанням умов, описаних вище для синтезу проміжних сполук загальної формули (4); d) гідроліз складного ефіру з використанням умов, відомих спеціалісту в даній галузі техніки (див., наприклад, T.W. Greene і P.G.M. Wuts в Protective Groups in Organic Synthesis, 3^е видання, Wiley 1999), наприклад, гідроксиду натрію в суміші ТГФ, метанолу і води при к. т.; e) умови для утворення амідного зв'язку, наприклад, використання реагентів сполучення, подібних наприклад HATU або TBTU і основи, подібної, наприклад, карбонату калію або DIPEA, в інертному розчиннику, подібному, наприклад, ТГФ, ДМФА, ДХМ або NMP.

10

15

20

Сполуки і проміжні сполуки, одержані відповідно до способів винаходу, можуть вимагати очищення. Очищення органічних сполук добре відоме спеціалісту в даній галузі техніки і може існувати декілька шляхів очищення однієї і тієї ж сполуки. У деяких випадках, очищення може бути непотрібним. У деяких випадках, сполуки можна очищати за допомогою кристалізації. У деяких випадках, домішки можна видалити з використанням придатного розчинника. У деяких випадках, сполуки можна очищати за допомогою хроматографії, зокрема флеш-хроматографії, з використанням, наприклад, попередньо укомплектованих картриджів з силікагелем, наприклад, від Separtis, таким як силікагель Isolute® Flash (хроматографія на силікагелі) або силікагель Isolute® Flash NH2 (хроматографія на силікагелі з амінофазою) в комбінації з придатною хроматографічною системою, такою як система Flashmaster II (Separtis) або система Isolera (Biotage), і елюентами, такими як, наприклад, градієнти гексан/етилацетат або ДХМ/метанол. У деяких випадках, сполуки можна очищати за допомогою препаративної ВЕРХ з використанням, наприклад, автоочисного обладнання Waters з детектором на діодній матриці і/або мас-

30

35

спектрометром з онлайн іонізацією електророзпиленням в комбінації з придатною попередньо укомплектованою колонкою з оберненою фазою і елюентами, такими як, наприклад, градієнти води і ацетонітрилу, який може містити добавки, такі як трифтороцтова кислота, мурашина кислота або водний аміак.

5 Аналітичну HEPX-МС здійснювали наступним чином:

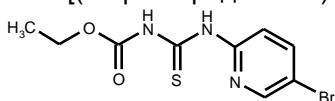
Метод А: Система: HEPX Acquity (Waters) з PDA детектором і Waters ZQ мас-спектрометром; Колонка: Acquity BEH C18 1.7 мкм 2,1x50 мм; Температура: 60°C; Розчинник А: вода + 0,1 % мурашина кислота; Розчинник В: ацетонітрил; Градієнт: 99 % А → 1 % А (1,6 хв.) → 1 % А (0,4 хв.); Потік: 0,8 мл/хв.; Інжектований об'єм: 1,0 мкл (концентрація зразка 0,1мг-1мг/мл); Детектування: PDA, діапазон сканування 210-400 нм - фіксований і ESI (+), діапазон сканування 170-800 m/z.

Назви сполук генерували з використанням ACD/Name Batch ver. 12.00 або ACD/Name Batch ver. 12.01. Назви сполук в табличному форматі генерували з використанням ACD/Name Batch ver. 12.00.

15 Синтез проміжних сполук

Приклад проміжної сполуки Int1.1

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



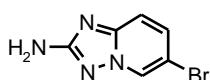
20 Етоксикарбонілізотіоціанат (16,7 г) додавали до перемішаного розчину 2-аміно-5-бромпіридину (20 г) в діоксані (200 мл). Суміш перемішували впродовж 2 год. при к. т. Осаджувалася біла тверда речовина. Додавали гексан (20 мл) і білу тверду речовину збирали шляхом фільтрування.

Вихід: 30,4 г зазначеної в заголовку сполуки.

25 ¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1,22 (t, 3H), 4,19 (q, 2H), 8,08 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,57 (br. d, 1H), 11,37 - 12,35 (m, 2H).

Приклад проміжної сполуки Int1.2

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



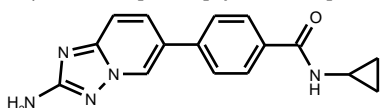
30 Хлорид гідроксиламонію (39,8 г) суспендували в метанолі (200 мл) і етанолі (190 мл) і при к. т. додавали основу Х'юніга (59 мл). Суміш нагрівали до 60°C, порціями додавали Int1.1 (30 г), і суміш перемішували при 60°C впродовж 2 год. Розчинник видаляли у вакуумі і додавали воду (150 мл). Тверду речовину збирали шляхом фільтрування і промивали водою і сушили у вакуумі.

Вихід: 19,3 г зазначеної в заголовку сполуки.

35 ¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 6,10 (s, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 8,88 (dd, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int2.1

4-(2-аміно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-циклопропіл-бензамід

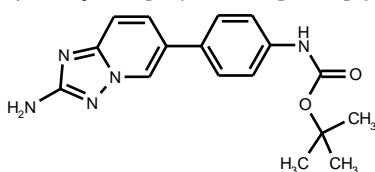


40 До перемішаного розчину 426 мг (2 ммоль) Int1.2 в ТГФ (30 мл) додавали 615 мг (3 ммоль, 1,5 екв.) [4-[(циклопропіламіно)карбоніл]феніл]-боронової кислоти, 163 мг (0,2 ммоль, 0,1 екв.) Pd(dppf)Cl₂ і 6 мл розчину карбонату калію (1М у воді, 3 екв.) при к.т. в мікрохвильовому реакторі. Розчин нагрівали при 150 °С впродовж 120 хв. при мікрохвильовому опроміненні. Після охолодження, розчин фільтрували і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою з одержанням 49,9 мг (8,5 %) зазначеної в заголовку сполуки.

45 HEPX-МС: год.у. = 0,69 хв.; m/z (ES+) 294,3 [M⁺]; необхідна М = 293,3.

Приклад проміжної сполуки Int3.1

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

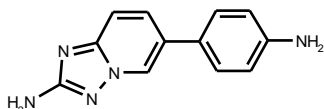


До перемішаного розчину Int1.2 (5,82 г) в 1-пропанолі (400 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (41 мл), {4-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]феніл}боронову кислоту (8,6 г), трифенілфосфін (150 мг) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,9 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 4 год., розчинник видаляли у вакуумі, додавали воду (150 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (500 мл). Органічну фазу сушили (сульфат натрію), фільтрували через целіт і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з ДХМ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки в вигляді білої твердої речовини. Вихід: 7,2 г.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1,37 - 1,55 (m, 9H), 5,99 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 8,78 (dd, 1H), 9,44 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int3.2

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

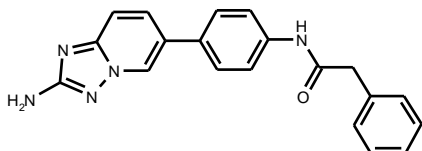


До перемішаної суспензії Int3.1 (7,05 г) в ДХМ (210 мл) додавали ТФО (66 мл). Суміш перемішували при к. т. впродовж 1 год. Суміш концентрували у вакуумі. До досягнення значення рН 10 додавали насичений розчин карбонату калію, і суміш три рази екстрагували за допомогою ДХМ і метанолу (10:1). Органічну фазу сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 4,6 г зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 5,26 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,64 (d, 2H), 7,29 - 7,45 (m, 3H), 7,64 (dd, 1H), 8,60 - 8,70 (m, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int3.3

N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-фенілацетамід

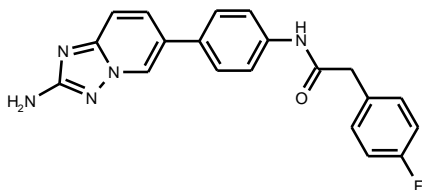


До перемішаної суспензії Int3.2 (1,09 г) в ДМФА (45 мл) додавали карбонат калію (3,3 г), фенілоцтову кислоту (791 мг) і TBUTU (3,1 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 24 год. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 870 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3,67 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 7,22 - 7,28 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 4H), 7,40 (dd, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 4H), 7,74 (dd, 1H), 8,84 (dd, 1H), 10,31 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int3.4

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

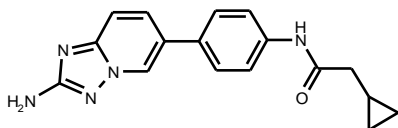


До перемішаного розчину Int3.2 (8,80 г) в ТГФ (475 мл) додавали основу Х'юніга (7,4 мл), (4-фторфеніл)оцтову кислоту (6,62 г), і НАТУ (16,3 г). Суміш перемішували при к. т. впродовж 16 год. Додавали воду, і суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали метанолом і діетиловим ефіром, і сушили у вакуумі з одержанням 10,6 г зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3,63 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 7,03 - 7,19 (m, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 3H), 7,58 - 7,79 (m, 5H), 8,80 (dd, 1H), 10,26 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int3.5

N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-циклопропілацетамід



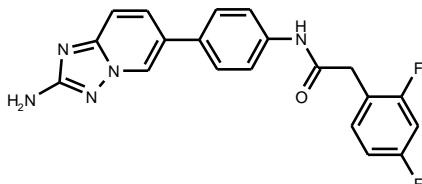
До перемішаного розчину Int3.2 (3,0 г) в ТГФ (95 мл) додавали основу Х'юніга (2,75 мл),

циклопропілоцтову кислоту (1,65 г) і НАТУ (6,1 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Додавали воду, і суміш перемішували при к.т. впродовж 20 хвилин. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою і метанолом, і сушили у вакуумі з одержанням 3.08 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0,12 - 0,21 (m, 2H), 0,39 - 0,50 (m, 2H), 0,93 - 1,15 (m, 1H), 2,19 (d, 2H), 6,00 (br. s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,56 - 7,78 (m, 5H), 8,80 (d, 1H), 9,88 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int3.6

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



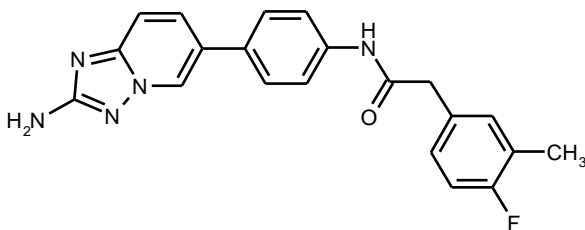
До перемішаного розчину Int3.2 (1.50 г) в ДМФА (135 мл) додавали карбонат калію (4.6 г), (2,4-дифторфеніл)оцтову кислоту (2,29 г), і НАТУ (5,06 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 72 год. Додавали воду, і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали метанолом і діетиловим ефіром і сушили у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою з наступною препаративною ВЕРХ з оберненою фазою давала 692 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.71 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 7,03 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,31 - 7,50 (m, 2H), 7,57 - 7,77 (m, 5H), 8,81 (d, 1H), 10,29 (s, 1H).

Виходячи з Int3.2, проміжні сполуки Int3.7 і Int3.8 одержували аналогічно до методик, що описані вище.

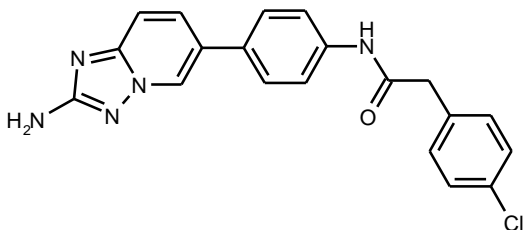
Приклад проміжної сполуки Int3.7.

N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фтор-3-метилфеніл)ацетамід



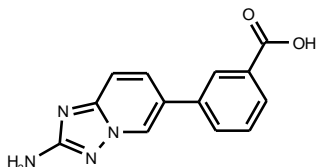
Приклад проміжної сполуки Int3.8.

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



Приклад проміжної сполуки Int4.1

3-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)бензойна кислота



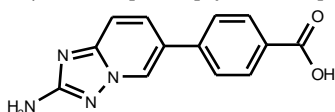
До перемішаного розчину Int1.2 (7,0 г) в 1-пропанолі (480 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (48 мл), 3-карбоксифеніл-боронову кислоту (10,7 г), трифенілфосфін (177 мг) і PdCl₂(PPh₃)₂ (2,26 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 15 год. Додавали воду (1000 мл) і суміш промивали етилацетатом (1000 мл). До досягнення значення pH 5 до водної фази додавали 4 н. розчин соляної кислоти. Осаджену білу тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою і етанолом і сушили у вакуумі. Вихід: 7,3 г зазначеної в

заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 6.11 (br. s., 2H), 7.45 (d, 1H), 7.56 - 7.68 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.90 - 8.04 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.88 - 9.07 (m, 1H), 13.13 (br. s., 1H).

Приклад проміжної сполуки Int5.1

5 4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)бензойна кислота

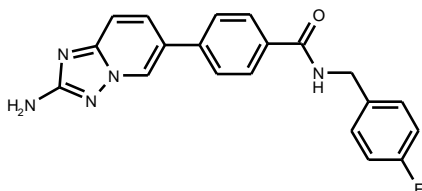


До перемішаного розчину Int1.2 (10,0 г) в 1-пропанолі (470 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (70 мл), 4-карбоксифенілборонову кислоту (10,3 г), трифенілфосфін (1,23 г) і PdCl₂(PPh₃)₂ (3,30 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Додавали воду (1,0 л) і суміш екстрагували етилацетатом (2 x 400 мл). До досягнення значення pH 5 до водної фази додавали 1 н. соляну кислоту. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою і етанолом і сушили у вакуумі з одержанням 9.55 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 6.12 (br. s., 2H), 7.42 (d, 1H), 7.76 - 7.87 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.98 (d, 1H), 12.99 (br. s., 1H).

Приклад проміжної сполуки Int5.2

15 4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід

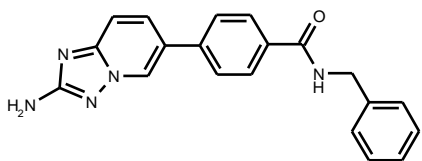


20 Суспензію Int5.1 (1,0 г) в ДМСО (20 мл) і ДМФА (20 мл) перемішували при 50°C впродовж 2 год. При 50°C до перемішаної суспензії додавали карбонат калію (2,72 г), 1-(4-фторфеніл)метанамін (0,66 г) і TBUTU (1,77 г). Суміш перемішували при 50°C впродовж 1 год. Додавали воду (600 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою і етанолом і гексаном і сушили у вакуумі з одержанням 1.29 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 4.44 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 3H), 7.97 (d, 2H), 8.91 - 8.99 (m, 1H), 9.16 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int5.3

25 4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)-N-бензилбензамід

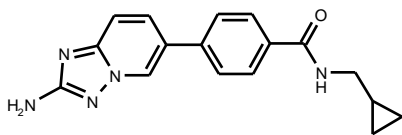


30 До перемішаного розчину Int5.1 (4.0 г) в 1-пропанолі (280 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (28 мл), [4-(бензилкарбамоїл)феніл]боронову кислоту (6.2 г), трифенілфосфін (0.25 г) і PdCl₂(PPh₃)₂ (0.66 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Суміш концентрували у вакуумі, додавали воду (100 мл) і етилацетат (100 мл), і суміш перемішували при к. т. впродовж 15 хвилин. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою і етанолом і сушили у вакуумі з одержанням 6.09 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 4.47 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 4H), 7.41 (dd, 1H), 7.75 - 8.02 (m, 5H), 8.97 (dd, 1H), 9.10 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int5.4

40 4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)-N-(циклопропілметил)бензамід

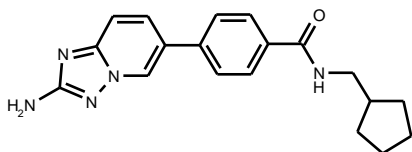


До перемішуваної суспензії Int5.1 (3.0 г) в ТГФ (80 мл) додавали основу Х'юніга (2.42 мл), 1-циклопропілметанамін (1.03 г) і TBUTU (4.55 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 72 год. Додавали воду, і суміш перемішували при к. т. впродовж 20 хвилин. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою і метанолом, і сушили у вакуумі з

зодержанням 1.45 г зазначеної в заголовку сполуки.
¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.14 - 0.26 (m, 2H), 0.32 - 0.47 (m, 2H), 0.91 - 1.10 (m, 1H), 3.13 (t, 2H), 6.02 - 6.13 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 7.87 - 7.99 (m, 2H), 8.59 (t, 1H), 8.96 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int5.5

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(циклопентилметил)бензамід

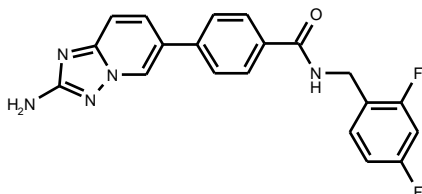


До перемішуваної суспензії Int5.1 (5.0 г) в ДМФА (100 мл) додавали карбонат калію (13.6 г), гідрохлорид 1-циклопентилметанаміну (5.4 г) і НАТУ (12.7 г). Суміш перемішували при к. т. впродовж 16 год. Суміш концентрували у вакуумі. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували сумішшю ДХМ і метанолу (10:1). Органічну фазу сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала тверду речовину, яку перекристалізовували із етилацетату. Вихід: 3.9 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.22 (dd, 2H), 1.36 - 1.74 (m, 6H), 2.03 - 2.21 (m, 1H), 3.17 (t, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.71 - 7.96 (m, 5H), 8.51 (t, 1H), 8.96 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int5.6

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(2,4-дифторбензил)бензамід

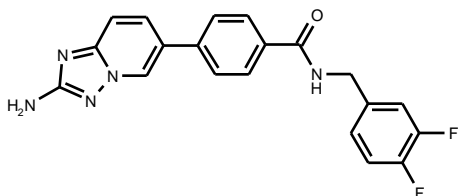


Виходячи з Int5.1 і 2,4-дифторбензиламіну, приклад проміжної сполуки Int5.6 одержували аналогічно до методики одержання прикладу проміжної сполуки Int5.5.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 4.50 (d, 13H), 6.12 (s, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.19 - 7.28 (m, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 7.82 - 7.90 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 9.01 (d, 1H), 9.11 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int5.7

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(3,4-дифторбензил)бензамід

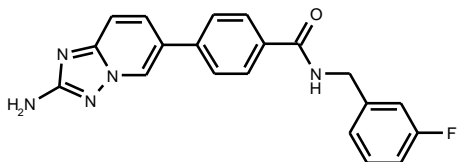


Виходячи з Int5.1 і 3,4-дифторбензиламіну, приклад проміжної сполуки Int5.7 одержували аналогічно до методики одержання прикладу проміжної сполуки Int5.5.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 4.48 (d, 2H), 6.08 - 6.14 (m, 2H), 7.18 (ddd, 1H), 7.34 - 7.48 (m, 3H), 7.81 - 7.92 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 9.01 (d, 1H), 9.16 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int5.8

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(3-фторбензил)бензамід



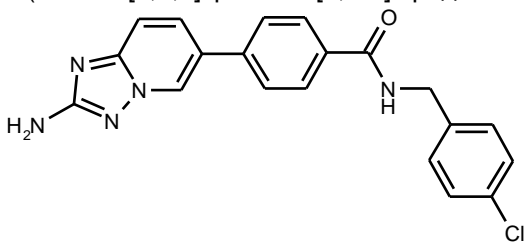
Виходячи з Int5.1 і 3-фторбензиламіну, приклад проміжної сполуки Int5.8 одержували аналогічно до методики одержання прикладу проміжної сполуки Int5.5.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 4.51 (d, 6H), 6.12 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.81 - 7.92 (m, 3H), 8.03 (d, 2H), 9.01 (s, 1H), 9.29 (t, 1H).

Виходячи з Int5.1 проміжні сполуки Int5.9 і Int5.10 одержували аналогічно до методик, що описані вище.

Приклад проміжної сполуки Int5.9.

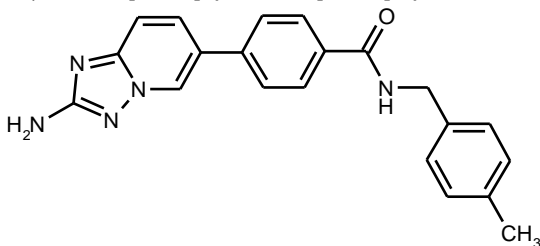
4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-хлорбензил)бензамід



10

Приклад проміжної сполуки Int5.10.

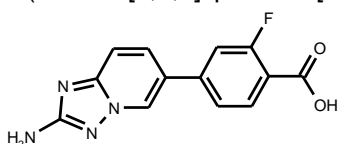
4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-метилбензил)бензамід



15

Приклад проміжної сполуки Int6.1

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-2-фторбензойна кислота



До перемішуваного розчину Int1.2 (4.45 г) в 1-пропанолі (150 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (31 мл), 4-карбокси-3-фторфенілборонову кислоту (3.92 г), трифенілфосфін (0.55 г) і PdCl₂(PPh₃)₂ (1.50 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Додавали воду (800 мл), і суміш екстрагували етилацетатом (2 x 500 мл). До досягнення значення рН 3 до водної фази додавали 1 н. соляну кислоту. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою, етанолом і ефіром, і сушили у вакуумі з одержанням 3.10 г зазначеної в заголовку сполуки.

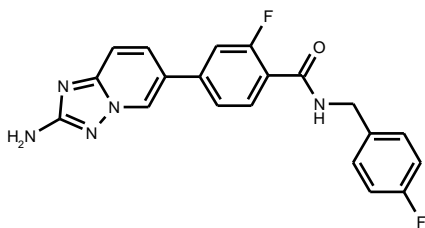
25

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 6.13 (s, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.59 - 7.96 (m, 4H), 9.06 (s, 1H), 13.24 (br. s., 1H).

Приклад проміжної сполуки Int6.2

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-2-фтор-N-(4-фторбензил)бензамід

30

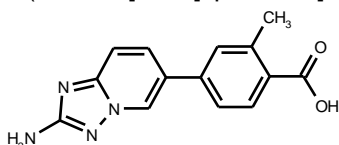


До перемішуваної суспензії Int6.1 (1.6 г) в ДМФА (60 мл) додавали молекулярні сита (4А) і суміш перемішували впродовж 1.5 год. До перемішуваної суміші додавали карбонат калію (4.1 г), 1-(4-фторфеніл)метанамін (1.14 г) і НАТУ (3.35 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. Тверді речовини видаляли шляхом фільтрування. Суміш концентрували у вакуумі. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували сумішшю ДХМ і метанолу (10:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Розтирання залишку з гарячим етанолом давало 0.55 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 4.43 (d, 2H), 6.11 (s, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.64 - 7.78 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.84 - 8.91 (m, 1H), 9.03 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int7.1

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-2-метилбензойна кислота

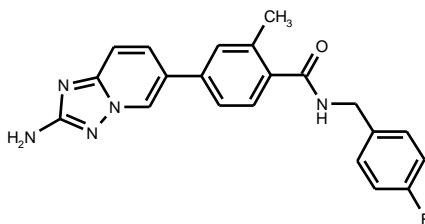


До перемішуваного розчину Int1.2 (1.45 г) в 1-пропанолі (65 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (10 мл), 4-карбокси-3-метилфенілборонову кислоту (1.22 г), трифенілфосфін (0.17 г) і PdCl₂(PPh₃)₂ (0.35 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Додавали воду (200 мл), і суміш екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). До досягнення значення pH 5 до водної фази додавали 1 н. соляну кислоту. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою, етанолом і ефіром, і сушили у вакуумі з одержанням 0.8 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 2.57 (s, 3H), 6.37 (br. s., 2H), 7.52 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H), 12.87 (br. s., 1H).

Приклад проміжної сполуки Int7.2

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)-2-метилбензамід



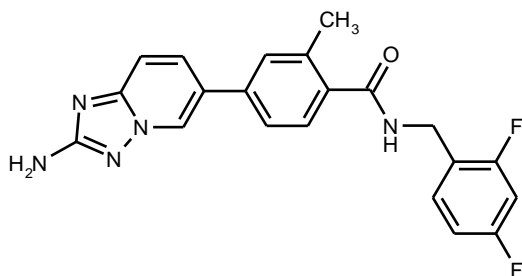
До перемішуваної суспензії Int7.1 (0.425 г) в ДМФА (12 мл) додавали карбонат калію (1.1 г), 1-(4-фторфеніл)метанамін (0.31 г) і НАТУ (1.21 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 60 год. Додавали насичений розчин бікарбонату натрію, суміш перемішували при к.т. впродовж 20 хвилин, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Розтирання залишку з гарячим етанолом давало 0.58 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 2.37 (s, 3H), 4.39 (d, 2H), 6.05 (s, 2H), 7.14 (t, 2H), 7.28 - 7.46 (m, 4H), 7.50 - 7.66 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 8.74 - 8.99 (m, 2H).

Виходячи з Int7.1 проміжну сполуку Int7.3 одержували аналогічно до методик, що описані вище.

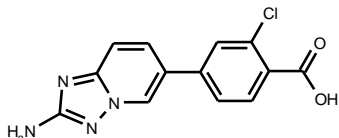
Приклад проміжної сполуки Int7.3.

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метилбензамід



Приклад проміжної сполуки Int8.1

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-2-хлорбензойна кислота



5

До перемішуваного розчину Int1.2 (2.0 г) в 1-пропанолі (100 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (15 мл), 4-карбокси-3-хлорфенілборонову кислоту (1.92 г), трифенілфосфін (0.25 г) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.66 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Додавали воду (200 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). До досягнення значення pH 5 до водної фази додавали 1 н. соляну кислоту. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою, етанолом і ефіром, і сушили у вакуумі з одержанням 1.6 г зазначеної в заголовку сполуки.

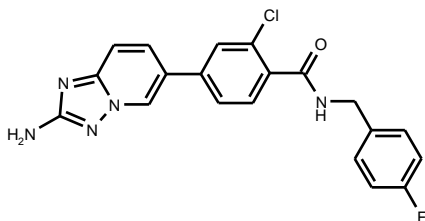
10

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 6.13 (br. s., 2H), 7.41 (d, 1H), 7.73 - 7.88 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 13.37 (br. s., 1H).

15

Приклад проміжної сполуки Int8.2

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-2-хлор-N-(4-фторбензил)бензамід



До перемішуваної суспензії Int8.1 (0.425 г) в ДМФА (12 мл) додавали карбонат калію (1.1 г), 1-(4-фторфеніл)метанамін (0.38 г) і НАТУ (1.40 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 24 год. Додавали додатковий 1-(4-фторфеніл)метанамін (95 мг) і НАТУ (280 г), і суміш перемішували при к. т. впродовж 16 год. Тверді речовини видаляли шляхом фільтрування. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, суміш перемішували при к.т. впродовж 20 хвилин, і суміш екстрагували сумішшю ДХМ і метанолу (10:1). Органічну фазу сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Розтирання залишку з гарячим етанолом давало 0.38 г зазначеної в заголовку сполуки.

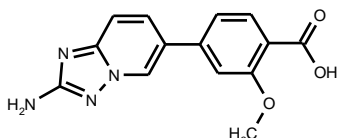
20

25

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 4.42 (d, 2H), 6.10 (br. s, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.77 (ddd, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.94 - 9.06 (m, 2H).

Приклад проміжної сполуки Int9.1

4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-2-метоксибензойна кислота



До перемішуваного розчину Int1.2 (0.52 г) в 1-пропанолі (24 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (3.6 мл), 4-карбокси-3-метоксифенілборонову кислоту (0.48 г), трифенілфосфін (63 мг) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (170 мг). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Додавали воду (200 мл), і суміш екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). До досягнення значення pH 4 до водної фази додавали 2 н. соляну кислоту. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою, етанолом і ефіром, і сушили у вакуумі з

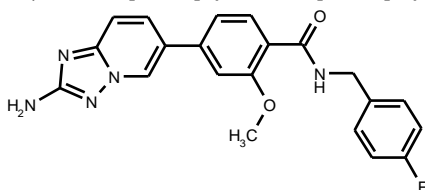
35

одержанням 466 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆, детектовані сигнали): δ [м.д.] = 3.98 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.47 (m, 5H), 7.75 - 7.88 (m, 2H), 8.72 (t, 1H), 9.03 (dd, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int9.2

5 4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)-2-метоксибензамід



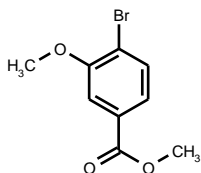
До перемішуваної суспензії Int9.1 (0.30 г) в ДМФА (8.5 мл) додавали карбонат калію (0.73 г), 1-(4-фторфеніл)метанамін (0.20 г) і НАТУ (0.80 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Тверді речовини видаляли шляхом фільтрування. Розчинник видаляли у вакуумі. Додавали

10 дихлорметан і метанол (10:1) і напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш перемішували при к. т. впродовж 20 хвилин. Суміш екстрагували сумішшю ДХМ і метанолу (10:1). Органічну фазу сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Розтирання залишку з гарячим етанолом давало 0.36 г зазначеної в заголовку сполуки.

15 ¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.98 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 6.08 (s, 2H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.47 (m, 5H), 7.75 - 7.88 (m, 2H), 8.72 (t, 1H), 9.03 (dd, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int10.1

метил 4-бром-3-метоксибензоат

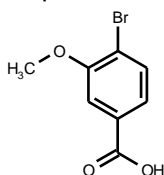


20 До перемішуваного розчину метил 4-бром-3-гідроксибензоату (10.0 г) в ДМФА (50 мл) додавали карбонат калію (17.9 г) і йодметан (9.2 мг). Суміш перемішували при к. т. впродовж 2 год. Додавали етилацетат і суміш промивали водою. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 10 г зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували без додаткового очищення.

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.67 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int10.2

4-бром-3-метоксибензойна кислота



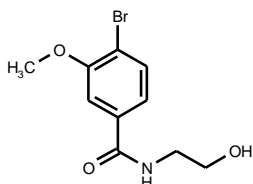
30 До перемішуваного розчину метил 4-бром-3-метоксибензоату (11.2 г) в ТГФ (130 мл), метанолі (45 мл) і воді (45 мл) додавали 1М розчин гідроксиду літію у воді (140 мл). Суміш перемішували при к. т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Додавали воду і до досягнення значення рН 4 додавали 1 н. соляну кислоту при охолодженні на льодяній бані. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою і сушили у

35 вакуумі з одержанням 10.1 г зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.87 (s, 3H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 13.21 (br. s., 1H).

Приклад проміжної сполуки Int10.3

40 4-бром-N-(2-гідроксіетил)-3-метоксибензамід



До перемішуваної суспензії 4-бром-3-метоксибензойної кислоти (1.65 г) в ДХМ (50 мл) додавали ДМФА (0.5 мл) і оксалілхлорид (0.98 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ТГФ (40 мл). Додавали основу Х'юніга (3.7

мл) і 2-аміноетанол (0.65 г), і суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали суміш етилацетату і метанолу (100:1), і реакційну суміш промивали напівнасиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на

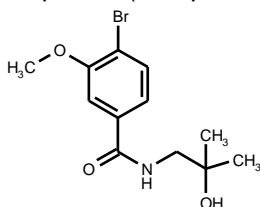
силікагелі давала 1.87 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ [м.д.] = 2.75 (br. s., 1H), 3.56 - 3.67 (m, 2H), 3.75 - 3.89

(m, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.74 (br. s., 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int10.4

4-бром-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-метоксибензамід



До перемішуваної суспензії 4-бром-3-метоксибензойної кислоти (1.5 г) в ДХМ (30 мл) додавали ДМФА (0.5 мл) і оксалілхлорид (1.05 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ДХМ (40 мл). Додавали 1-аміно-2-метилпропан-2-ол (1.7 г), і суміш перемішували впродовж 3 год. при к.т. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на

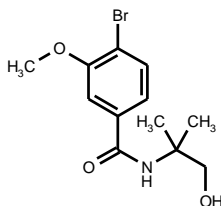
силікагелі з амінофазою давала 1.45 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.06 (s, 6H), 3.17 - 3.24 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.52 (s,

1H), 7.36 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.34 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int10.5

4-бром-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-метоксибензамід



До перемішуваного розчину 4-бром-3-метоксибензойної кислоти (1.7 г) в ДХМ (22 мл) і ДМФА (1.0 мл) при 0°C додавали оксалілхлорид (1.19 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 0.5 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ (30 мл) і додавали 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (1.93 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 3 год. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала 1.90 г зазначеної в

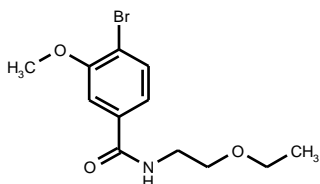
заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.27 (s, 6H), 3.48 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.85 (t, 1H), 7.30

(dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 2H).

Приклад проміжної сполуки Int10.6

4-бром-N-(2-етоксіетил)-3-метоксибензамід



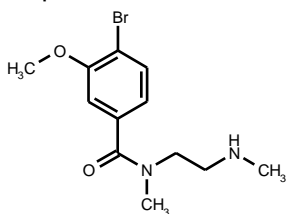
До перемішуваної суспензії 4-бром-3-метоксибензойної кислоти (1.55 г) в ДХМ (40 мл) додавали ДМФА (0.5 мл) і оксалілхлорид (0.92 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ТГФ (40 мл). Додавали основу Х'юніга (3.4

мл) і 2-етоксіетанамін (0.89 г), і суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали етилацетат, і суміш промивали напівнасиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Перекристалізація залишку із діізопропілового ефіру і циклогексану давала 1.8 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ [м.д.] = 1.22 (t, 3H), 3.54 (q, 2H), 3.58 - 3.68 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 6.53 (br. s., 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.58 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int10.7

4-бром-3-метокси-N-метил-N-[2-(метиламіно)етил]бензамід

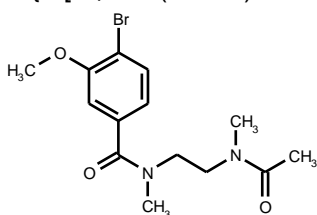


До перемішуваної суспензії 4-бром-3-метоксибензойної кислоти (2.0 г) в ДХМ (150 мл) додавали ДМФА (0.5 мл) і оксалілхлорид (1.4 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ДХМ (40 мл). Цю суміш при 0°C повільно додавали до розчину N,N'-диметилетан-1,2-діаміну (2.24 г) в ДХМ (40 мл), і суміш перемішували при к. т. впродовж 1 год. Додавали 4 н. водну соляну кислоту (100 мл), і суміш промивали за допомогою ДХМ. До досягнення значення рН 8 до водної фази додавали водний розчин гідроксиду натрію, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.25 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 2.28 (br. s., 3H), 2.69 (br. s., 2H), 2.96 (s, 3H), 3.05 (br. s., 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 6.91 (dd, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.61 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int10.8

N-{2-[ацетил(метил)аміно]етил}-4-бром-3-метокси-N-метилбензамід

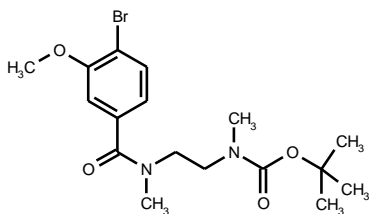


До перемішуваного розчину Int10.7 (720 мг) в ДХМ (15 мл) додавали піридин (580 мкл) і ацетилхлорид (340 мкл). Суміш перемішували при к. т. впродовж 1 год. Додавали етилацетат, і суміш промивали напівнасиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.94 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆, 80°C, вибрані сигнали): δ [м.д.] = 3.90 (s, 3H), 6.87 (dd, 1H), 7.07 (br. s., 1H), 7.62 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int10.9

трет-бутил {2-[(4-бром-3-метоксибензоїл)(метил)аміно]етил}метилкарбамат

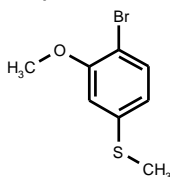


До перемішаного розчину Int10.7 (890 мг) в ДХМ (35 мл) додавали основу Х'юніга (1.5 мл) і ди-трет-бутил дикарбонат (775 мг). Суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.0 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆, 80°C): δ [м.д.] = 1.37 (s, 9H), 2.70 (br. s., 3H), 2.95 (s, 3H), 3.35 (br. s., 2H), 3.48 (br. s., 2H), 3.88 (s, 3H), 6.85 (dd, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.59 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int10.10

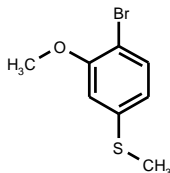
1-бром-2-метокси-4-(метилсульфаніл)бензол



До перемішаного розчину 1-бром-4-фтор-2-метоксибензолу (4.0 г) в ДМФА (40 мл) додавали метантиолят натрію (2.76 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 30 хвилин і при 85°C впродовж 2 год. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 280 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 2.46 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.74 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

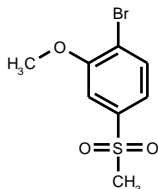
1-бром-2-метокси-4-(метилсульфаніл)бензол



До перемішаного розчину 1-бром-4-фтор-2-метоксибензолу (10.0 г) в ДМФА (100 мл) додавали метантиолят натрію (4.44 г). Суміш перемішували при 65°C впродовж 2 год. Суміш охолоджували до 0°C і додавали метилйодид (4.55 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год., і додавали додатковий метантиолят натрію (4.44 г). Суміш перемішували при 65°C впродовж 1 год. Суміш охолоджували до 0°C і додавали метилйодид (4.55 мл). Суміш перемішували при к. т. впродовж 1 год. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 6.2 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді 2:1 суміші з вихідною речовиною. Суміш використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад проміжної сполуки Int10.11

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



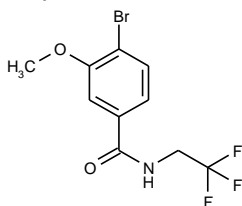
До перемішаного розчину Int10.10 (265 мг) в хлороформі (10 мл) додавали 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту (mCPBA) (890 мг). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 252 мг зазначеної

в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.22 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.39 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int10.12

5 4-бром-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід

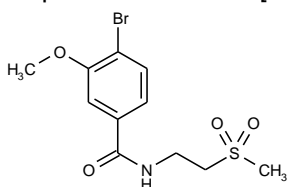


До перемішуваної суспензії 4-бром-3-метоксибензойної кислоти (2.0 г) в ТГФ (100 мл) додавали 2,2,2-трифторетиламін (1.26 г), НАТУ (3,87 г), і DIEA (1.7 мл). Суміш перемішували при к. т. впродовж 12 год. Додавали воду (350 мл) і насичений розчин бікарбонату натрію (350 мл). Органічну фазу відокремлювали, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 2.57 г зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.92 (s, 3H), 4.11 (qd, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 9.19 (t, 1H).

15 Приклад проміжної сполуки Int10.13

4-бром-3-метокси-N-[2-(метилсульфоніл)етил]бензамід

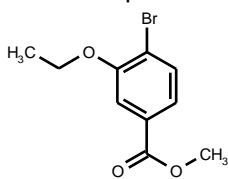


До перемішуваної суспензії 4-бром-3-метоксибензойної кислоти (1.0 г) в ТГФ (50 мл) додавали гідрохлорид 2-(метилсульфоніл)етанаміну (1.09 г), НАТУ (1.97 г), і DIEA (0.89 мл). Суміш перемішували при к. т. впродовж 12 год. Додавали воду (350 мл) і насичений розчин бікарбонату натрію (350 мл). Органічну фазу відокремлювали, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 809 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.04 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.63 - 3.72 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.84 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.1

метил 4-бром-3-етоксибензоат

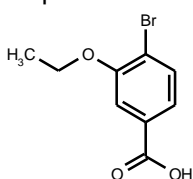


До перемішуваного розчину метил 4-бром-3-гідроксибензоату (6.4 г) в ДМФА (35 мл) додавали карбонат калію (11.5 г) і йодетан (6.48 мг). Суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали етилацетат, і суміш промивали водою. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Розтирання залишку з гарячим етанолом давало 5.7 г зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.34 (t, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.14 (q, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.70 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.2

4-бром-3-етоксибензойна кислота

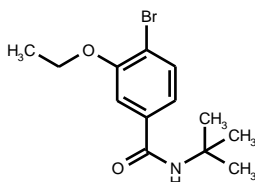


До перемішуваного розчину метил 4-бром-3-етоксибензоату (17.3 г) в ТГФ (180 мл), метанолі (60 мл) і воді (60 мл) додавали 1М розчин гідроксиду літію у воді (200 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Додавали воду і до досягнення значення рН 4 додавали 1 н. соляну кислоту. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою. Тверду речовину розчиняли в ДХМ і метанолі (10:1). Розчин промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Розтирання залишку з ефіром давало 15.4 г зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.34 (t, 3H), 4.13 (q, 2H), 7.40 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 13.17 (br. s., 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.3

4-бром-N-трет-бутил-3-етоксибензамід

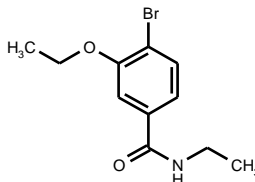


До перемішуваної суспензії 4-бром-3-етоксибензойної кислоти (2.5 г) в ДХМ (25 мл) додавали ДМФА (0.8 мл) і оксалілхлорид (1.42 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ТГФ (50 мл). Додавали основу Х'юніга (5.3 мл) і 2-метилпропан-2-амін (1.13 г), і суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали суміш ДХМ і метанолу (100:1), і реакційну суміш промивали напівнасиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу промивали напівнасиченим розчином бікарбонату натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Перекристалізація залишку із ізопропанолу давала 2.4 г зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (300МГц, CHLOROFORM-d): δ [м.д.] = 1.38 - 1.54 (m, 12H), 4.15 (q, 2H), 5.94 (br. s., 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.52 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.4

4-бром-3-етоксі-N-етилбензамід 101,3

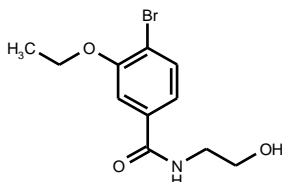


До перемішуваної суспензії 4-бром-3-етоксибензойної кислоти (3.0 г) в ДХМ (35 мл) додавали ДМФА (0.1 мл) і оксалілхлорид (2.0 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ДХМ (30 мл). Додавали етанамін (1.6 г), і суміш перемішували при к.т. впродовж 3 год. Додавали етилацетат, і суміш промивали напівнасиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 2.7 г зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.08 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 3.17 - 3.29 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.51 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.5

4-бром-3-етокси-N-(2-гідроксіетил)бензамід



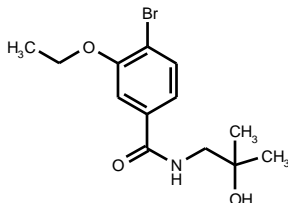
До перемішуваної суспензії 4-бром-3-етоксибензойної кислоти (1.65 г) в ДХМ (50 мл) додавали ДМФА (0.5 мл) і оксалілхлорид (1.45 г). Суміш перемішували при к. т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ТГФ (50 мл). Додавали основу Х'юніга (3.5 мл) і 2-аміноетанол (0.62 г), і суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали етилацетат, і суміш промивали напівнасиченим розчином бікарбонату

натрію і насиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.3 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.34 (t, 3H), 3.20 - 3.33 (m, 2H), 3.40 - 3.53 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.50 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.6

4-бром-3-етокси-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)бензамід

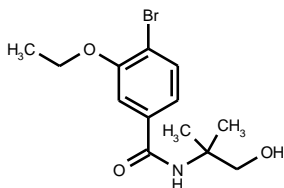


До перемішуваної суспензії 4-бром-3-етоксибензойної кислоти (1.8 г) в ДХМ (25 мл) додавали ДМФА (0.1 мл) і оксалілхлорид (1.19 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ДХМ (25 мл). Додавали 1-аміно-2-метилпропан-2-ол (1.93 г), і суміш перемішували при к. т. впродовж 3 год. Додавали етилацетат, і суміш промивали напівнасиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.8 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.06 (s, 6H), 1.34 (t, 3H), 3.21 (d, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.51 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.32 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.7

4-бром-3-етокси-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)бензамід

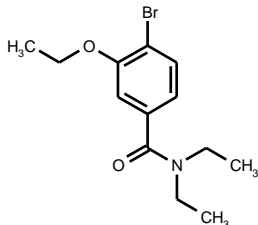


До перемішуваної суспензії 4-бром-3-етоксибензойної кислоти (1.7 г) в ДХМ (50 мл) додавали ДМФА (0.5 мл) і оксалілхлорид (1.50 г). Суміш перемішували при к. т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ТГФ (50 мл). Додавали основу Х'юніга (3.6 мл) і 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (0.98 г), і суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали етилацетат і метанол (100:1), і суміш промивали напівнасиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.66 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.27 (s, 6H), 1.34 (t, 3H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.84 (t, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.57 (br. s, 1H), 7.59 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.8

4-бром-3-етокси-N,N-діетилбензамід

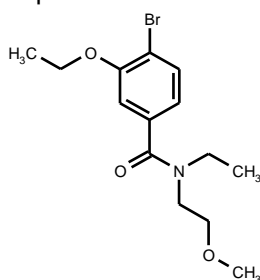


До перемішуваного розчину 4-бром-3-етоксибензойна кислота (1.0 г) в ТГФ (50 мл) додавали основу Х'юніга (0.82 мл), діетиламін (0.50 мл) і НАТУ (1.83 г). Суміш перемішували при к. т. впродовж 16 год. Додавали суміш етилацетату і гексану (3:1), і реакційну суміш промивали напівнасиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 850 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ [м.д.] = 0.98 - 1.34 (m, 6H), 1.47 (t, 3H), 3.10 - 3.67 (m, 4H), 4.11 (q, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.54 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.9

4-бром-3-етокси-N-етил-N-(2-метоксіетил)бензамід

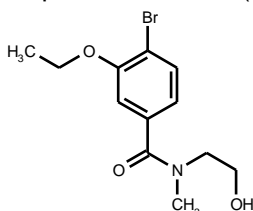


До перемішаного розчину 4-бром-3-етоксибензойної кислоти (0.83 г) в ТГФ (25 мл) додавали основу Х'юніга (0.68 мл), 2-етоксі-N-етилетанамін (0.50 мл) і НАТУ (1.51 г). Суміш перемішували при к. т. впродовж 16 год. Додавали етилацетат, і суміш промивали напівнасиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала 870 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 0.90 - 1.15 (m, 3H), 1.31 (t, 3H), 3.09 - 3.59 (m, 9H), 4.09 (q, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.02 (br. d, 1H), 7.57 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.10

4-бром-3-етокси-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід

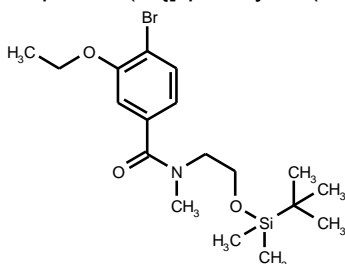


До перемішаної суспензії 4-бром-3-етоксибензойної кислоти (1.5 г) в ДХМ (45 мл) додавали ДМФА (0.1 мл) і оксалілхлорид (1.01 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ДХМ (25 мл). Додавали 2-(метиламіно)етанол (1.38 г), і суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. Додавали етилацетат, і суміш промивали напівнасиченим розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з наступною хроматографією на силікагелі з амінофазою давала 1.3 г зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.32 (t, 3H), 2.82 - 2.98 (m, 3H), 3.15 - 3.63 (m, 4H), 4.02 - 4.14 (m, 2H), 4.71 - 4.84 (m, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.98 - 7.13 (m, 1H), 7.51 - 7.63 (m, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.11

4-бром-N-(2-{трет-бутил(диметил)силіл}оксі)етил)-3-етокси-N-метилбензамід

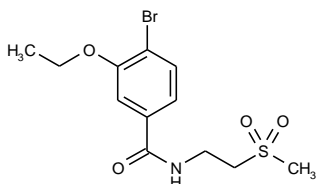


До перемішаного розчину Int10.10 (1.3 г) в ТГФ (15 мл) додавали основу Х'юніга (0.88 мл), імідазол (30 мг) і трет-бутил(хлор)диметилсилан (0.78 г). Суміш перемішували при к. т. впродовж 16 год. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.45 г зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = -0.13 - 0.11 (m, 6H), 0.81 (d, 9H), 1.31 (t, 3H), 2.92 (br. s., 3H), 3.29 - 3.82 (m, 4H), 4.08 (q, 2H), 6.75 - 6.90 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.48 - 7.66 (m, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.12

4-бром-3-етокси-N-[2-(метилсульфоніл)етил]бензамід

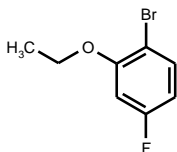


До перемішуваної суспензії 4-бром-3-етоксибензойної кислоти (1.1 г) в ТГФ (53 мл) додавали гідрохлорид 2-(метилсульфоніл)етанаміну (1.13 г), НАТУ (2.05 г), і DIEA (0.92 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 12 год. Додавали воду (350 мл) і насичений розчин бікарбонату натрію (350 мл). Органічну фазу відокремлювали, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 808 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.38 (t, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.61 - 3.71 (m, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.82 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.13

1-бром-2-етокси-4-фторбензол

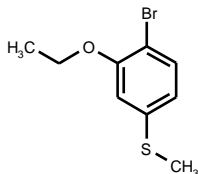


До перемішуваного розчину 2-бром-5-фторфенолу (5.0 г) в ДМФА (30 мл) додавали карбонат калію (10.8 г) і йодетан (6.12 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Додавали воду, і суміш екстрагували сумішшю етилацетату і гексану (3:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі, з одержанням 5.06 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді сирого продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.31 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.71 (td, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.14

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

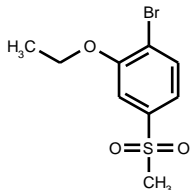


До перемішуваного розчину 1-бром-2-етокси-4-фторбензолу (2.0 г) в ДМФА (20 мл) додавали метантиолят натрію (1.66 г). Суміш перемішували впродовж 2 год. при 65°C. Суміш охолоджували до к.т. і додавали етильодид (1.3 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.65 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.24 - 1.36 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.15

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



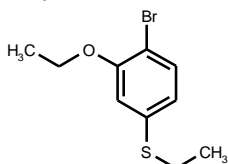
До перемішуваного розчину Int11.14 (1.65 г) в хлороформі (65 мл) додавали 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту (mCPBA) (4.49 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. При охолодженні на льодяній бані додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію і 0.2M розчин тіосульфату натрію, суміш перемішували впродовж 30 хвилин, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.35 г

зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.35 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.16

5 1-бром-2-етоксі-4-(етилсульфаніл)бензол

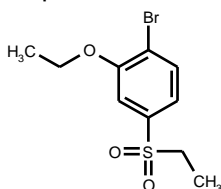


До перемішуваного розчину 1-бром-4-фтор-2-етоксибензолу (2.0 г) в ДМФА (19 мл) додавали етантіолат натрію (1.66 г). Суміш перемішували при 65°C впродовж 2 год. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 2.02 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.20 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.96 (q, 2H), 4.08 (q, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.44 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int11.17

15 1-бром-2-етоксі-4-(етилсульфоніл)бензол

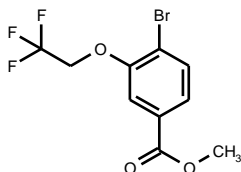


До перемішуваного розчину Int11.16 (2.0 г) в хлороформі (75 мл) додавали 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту (mCPBA) (5.15 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. При охолодженні на льодяній бані додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію і 0.2M розчин тіосульфату натрію, суміш перемішували впродовж 30 хвилин, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.71 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.07 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 3.31 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.33 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.85 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int12.1

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

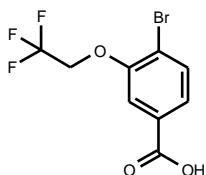


До перемішуваного розчину метил 4-бром-3-гідроксибензоату (2.5 г) в ацетонітрилі (0.5 мл) і ДМФА (10 мл) в пробірці для мікрохвильової печі додавали карбонат калію (2.93 г) і 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (2.79 г). Суміш нагрівали до 150°C в мікрохвильовій печі впродовж 30 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали етилацетат і суміш промивали водою. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Перекристалізація залишку з етанолу давала 1.2 г зазначеної в заголовку сполуки. Маточний розчин концентрували у вакуумі і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з амінофазою з наступною перекристалізацією із метанолу і води з одержанням додаткових 0.64 г зазначеної в заголовку сполуки.

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

Приклад проміжної сполуки Int12.2

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



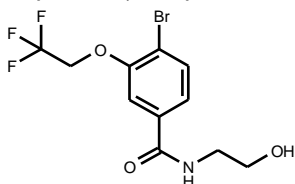
До перемішаного розчину Int12.1 (1.83 г) в ТГФ (30 мл), метанолі (10 мл) і воді (10 мл) додавали 1М розчин гідроксиду літію у воді (18 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Додавали воду і до досягнення значення рН 4 додавали 2 н. соляну кислоту. Осаджену

тверду речовину збирали шляхом фільтрування, промивали водою. Тверду речовину суспендували з толуолом і концентрували у вакуумі. Розтирання залишку з гексаном давало 1.6 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 4.95 (q, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 13.29 (br. s., 1H).

Приклад проміжної сполуки Int12.3

4-бром-N-(2-гідроксietил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

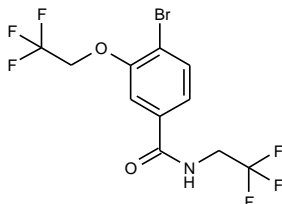


До перемішаної суспензії Int12.2 (1.53 г) в ДХМ (35 мл) додавали ДМФА (0.4 мл) і оксалілхлорид (0.97 г). Суміш перемішували при к. т. впродовж 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ТГФ (25 мл). Додавали основу Х'юніга (2.7 мл) і 2-аміноетанол (0.47 г), і суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали етилацетат, і суміш промивали напівнасиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином хлориду амонію. Органічну фазу сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.50 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.24 - 3.35 (m, 2H), 3.42 - 3.52 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 4.89 (q, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.50 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int12.4

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

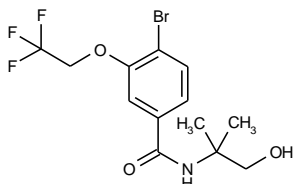


До перемішаної суспензії 4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)бензойної кислоти (2.0 г) в ТГФ (100 мл) додавали 2,2,2-трифторетиламін (0.99 г), НАТУ (3.05 г), і DIEA (1.03 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 12 год. Додавали воду (350 мл) і насичений розчин бікарбонату натрію (350 мл). Органічну фазу відокремлювали, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 2.42 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 4.13 (qd, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 9.17 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int12.5

4-бром-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід



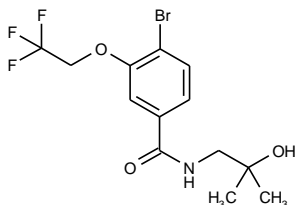
До перемішаної суспензії 4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)бензойної кислоти (1.8 г) в ТГФ (70 мл) додавали 1-аміно-2-метилпропан-2-ол (0.85 г), НАТУ (2.75 г), і DIEA (1.23 мл). Суміш

перемішували при к.т. впродовж 12 год. Додавали воду (350 мл) і насичений розчин бікарбонату натрію (350 мл). Органічну фазу відокремлювали, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.97 г зазначеної в заголовку сполуки.

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.31 (s, 6H), 3.52 (d, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.94 (q, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int12.6

4-бром-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

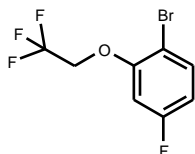


10 До перемішуваної суспензії 4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)бензойної кислоти (1.8 г) в ТГФ (70 мл) додавали 2-аміно-2-метилпропан-1-ол (0.85 г), НАТУ (2.75 г), і DIEA (1.23 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 12 год. Додавали воду (350 мл) і насичений розчин бікарбонату натрію (350 мл). Органічну фазу відокремлювали, і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 2.2 г зазначеної в заголовку сполуки.

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.10 (s, 6H), 3.26 (d, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.36 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int12.7

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

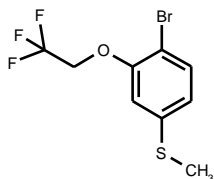


20 До перемішуваного розчину 2-бром-5-фторфенолу (1.5 г) в ацетонітрилі (0.5 мл) і ДМФА (8.5 мл) в пробірці для мікрохвильової печі додавали карбонат калію (2.1 г) і 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (2.37 г). Суміш нагрівали до 150 °C в мікрохвильовій печі впродовж 30 хвилин. У другій пробірці для мікрохвильової печі цю ж реакцію повторювали. Обидві суміші поєднували. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали етилацетат і гексан (1:1), і суміш промивали водою. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 4.0 г зазначеної в заголовку сполуки.

30 ^1H -ЯМР (300 МГц, CHLOROFORM-d): δ [м.д.] = 4.39 (q, 2H), 6.62 - 6.78 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int12.8

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

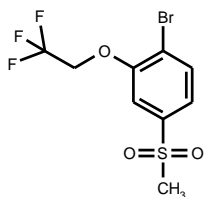


35 До перемішуваного розчину Int12.7 (4.0 г) в ДМФА (15 мл) додавали метантиолят натрію (1.0 г). Суміш перемішували впродовж 2 год. при 60 °C. Суміш охолоджували до к.т. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 3.8 г зазначеної в заголовку сирової сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

40 ^1H -ЯМР (300 МГц, CHLOROFORM-d): δ [м.д.] = 2.48 (s, 3H), 4.39 (q, 2H), 6.78 - 6.88 (m, 2H), 7.46 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int12.9

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

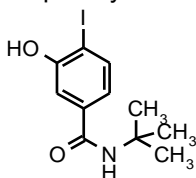


До перемішаного розчину Int12.8 (3.8 г) в хлороформі (100 мл) додавали 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту (mCPBA) (8.48 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. При охолодженні на льодяній бані додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію і 0.2M розчин тіосульфату натрію, суміш перемішували впродовж 30 хвилин, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали 0.2M розчином тіосульфату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала тверду речовину, яку розтирали з ефіром з одержанням 2.1 г зазначеної в заголовку сполуки.

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

Приклад проміжної сполуки Int13.1

N-трет-бутил-3-гідрокси-4-йодбензамід

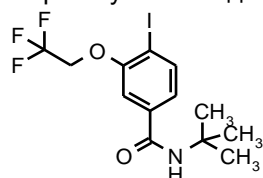


3-Гідрокси-4-йодбензойну кислоту (WO2006/18325) (3.00 г) розчиняли в ТГФ (50 мл) і додавали трет-бутиламін (997 мг), N-етил-діізопропіламін (1.76 г), і НАТУ (5.18 г). Суміш перемішували впродовж ночі при к. т. Потім її розбавляли етилацетатом (400 мл) і промивали насич. водним розчином бікарбонату натрію, розчином хлориду амонію, буферним розчином (рН 2), і розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали. Залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент: циклогексан / етилацетат, градієнт від 4:1 до 1:1) з одержанням 2.5 г (вихід 60 %, чистота 88 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.35 (s, 9H), 7.00 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.68 - 7.72 (m, 2H), 10.49 (br. s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int13.2

N-трет-бутил-4-йод-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

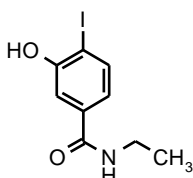


N-трет-бутил-3-гідрокси-4-йодбензамід (Int13.1) (1.20 г) розчиняли в ДМФА (7.8 мл) і ацетонітрилі (0.3 мл), і додавали карбонат калію (1.04 г) і 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (916 мг). Суміш нагрівали впродовж 30 хв. в мікрохвильовій печі до 150 °С. Потім реакційну суміш розбавляли водою і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари три рази промивали водним розчином хлориду амонію, потім насич. водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі. Суміш сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали з одержанням 1.43 г (93 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білих кристалів.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.38 (s, 9H), 4.91 (q, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.87 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int14.1

N-етил-3-гідрокси-4-йодбензамід

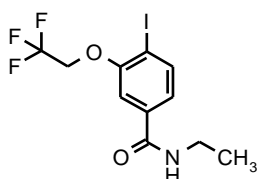


3-Гідрокси-4-йодбензойну кислоту (WO2006/18325) (3.00 г) розчиняли в ТГФ (50 мл) і додавали етиламін (2М розчин в ТГФ, 6.8 мл), N-етил-діізопропіламін (1.76 г), і НАТУ (5.18 г). Суміш перемішували впродовж ночі при к.т. Потім її розбавляли етилацетатом (200 мл) і промивали ½ насич. водним розчином хлориду амонію, насич. водним розчином бікарбонату натрію, і розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали. Залишок розтирали з ДХМ, і осад збирали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням з одержанням 1.67 г (вихід 49 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.10 (t, 3H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 7.04 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 10.52 (br. s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int14.2

N-етил-4-йод-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

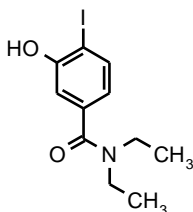


N-етил-3-гідрокси-4-йодбензамід (Int14.1) (1.00 г) розчиняли в ДМФА (7.1 мл) і ацетонітрилі (0.29 мл), і додавали карбонат калію (950 мг) і 2,2,2-трифторетил трифторметансульфонат (837 мг). Суміш нагрівали впродовж 30 хв. в мікрохвильовій печі до 150 °С. Потім реакційну суміш розбавляли водою і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари три рази промивали водним розчином хлориду амонію, потім насич. водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали з одержанням 1.25 г (98 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.13 (t, 3H), 3.25 - 3.33 (m, 2H), 4.89 (q, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.51 (t, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int15.1

N,N-діетил-3-гідрокси-4-йодбензамід

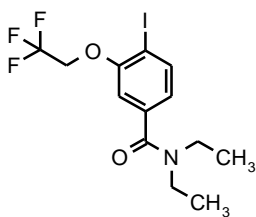


3-Гідрокси-4-йодбензойну кислоту (WO2006/18325) (10.0 г) розчиняли в суміші ДХМ (75 мл) і ДМФА (50 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали оксалілхлорид (7.21 г), і суміш перемішували впродовж 10 хв. Потім додавали діетиламін (6.93 г), і суміш нагрівали до к.т. і перемішували впродовж 1.5 год. Реакційну суміш потім розбавляли водою і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали водним буферним розчином (pH 2), насич. розчином бікарбонату натрію, і розчином солі, потім сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали. Зазначену в заголовку сполуку (8.40 г, 66 %) одержували у вигляді масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.07 (br. s, 6H), 3.16 (br. s, 2H), 3.39 (br. s, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 10.56 (br. s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int15.2

N,N-діетил-4-йод-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

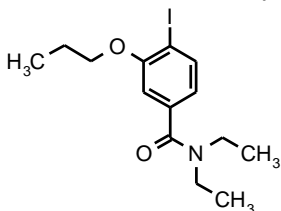


N,N-Діетил-3-гідрокси-4-йодбензамід (Int15.1) (1.00 г) розчиняли в ДМФА (6.5 мл) і ацетонітрилі (0.26 мл), і додавали карбонат калію (866 мг) і 2,2,2-трифторетилтрифторметансульфонат (764 мг). Суміш нагрівали впродовж 30 хв. в мікрохвильовій печі до 150 °С. Потім реакційну суміш розбавляли водою і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари три рази промивали водним розчином хлориду амонію, потім насич. водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі. Суміш сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали з одержанням 1.25 г (99 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.99 - 1.18 (m, 6H), 3.11 - 3.22 (m, 2H), 3.36 - 3.47 (m, 2H), 4.89 (q, 2H), 6.79 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.86 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int15.3

N,N-діетил-4-йод-3-пропоксибензамід

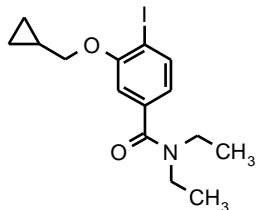


N,N-Діетил-3-гідрокси-4-йодбензамід (Int15.1) (630 мг) розчиняли в ДМФА (4.2 мл) і ацетонітрилі (0.17 мл), і додавали карбонат калію (546 мг) і 1-йодпропан (352 мг). Суміш нагрівали впродовж 30 хв. в мікрохвильовій печі до 150 °С. Потім реакційну суміш розбавляли водою і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари три рази промивали водним розчином хлориду амонію, потім насич. водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі. Суміш сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали з одержанням 670 мг (94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.00 - 1.18 (m, 6H), 1.03 (t, 3H), 1.69 - 1.80 (m, 2H), 3.10 - 3.25 (m, 2H), 3.35 - 3.47 (m, 2H), 4.02 (t, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int15.4

3-(циклопропілметокси)-N,N-діетил-4-йодбензамід

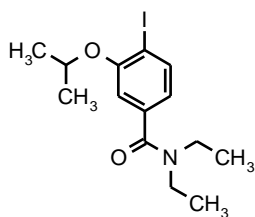


N,N-Діетил-3-гідрокси-4-йодбензамід (Int15.1) (618 мг) розчиняли в ДМФА (2.7 мл) і ацетонітрилі (0.1 мл), і додавали карбонат калію (535 мг) і 1-(бромметил)циклопропан (275 г). Суміш нагрівали впродовж 30 хв. в мікрохвильовій печі до 150 °С. Потім реакційну суміш розбавляли водою і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари три рази промивали водним розчином хлориду амонію, потім насич. водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі. Суміш сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали з одержанням 498 мг (63 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.34 - 0.40 (m, 2H), 0.54 - 0.60 (m, 2H), 0.99 - 1.08 (m, 3H), 1.09 - 1.16 (m, 3H), 1.17 - 1.28 (m, 1H), 3.09 - 3.23 (m, 2H), 3.35 - 3.45 (m, 2H), 3.94 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int15.5

N,N-діетил-4-йод-3-ізопропоксибензамід

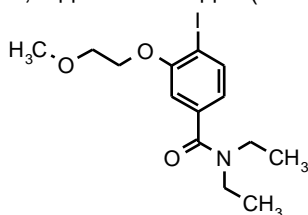


N,N-Діетил-3-гідрокси-4-йодбензамід (Int15.1) (400 мг) розчиняли в ДМФА (2.7 мл) і ацетонітрилі (0.10 мл), і додавали карбонат калію (346 мг) і 2-йодпропан (224 мг). Суміш нагрівали впродовж 30 хв. в мікрохвильовій печі до 150 °С. Потім реакційну суміш розбавляли водою і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари три рази промивали водним розчином хлориду амонію, потім насич. водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі. Суміш сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали з одержанням 425 мг (92 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.00 - 1.18 (m, 6H), 1.29 (d, 6H), 3.11 - 3.25 (m, 2H), 3.34 - 3.47 (m, 2H), 4.72 (spt, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int15.6

N,N-діетил-4-йод-3-(2-метоксіетокси)бензамід

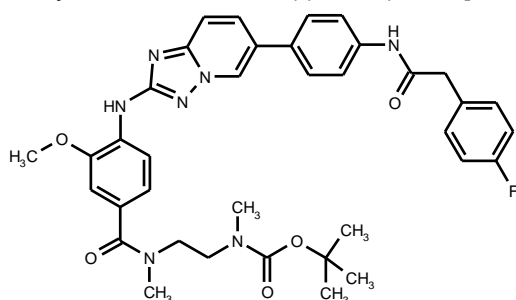


N,N-Діетил-3-гідрокси-4-йодбензамід (Int15.1) (423 мг) розчиняли в ДМФА (2.8 мл) і ацетонітрилі (0.11 мл), і додавали карбонат калію (266 мг) і 1-бром-2-метоксіетан (193 мг). Суміш нагрівали впродовж 30 хв. в мікрохвильовій печі до 150 °С. Після цього додавали додатковий 1-бром-2-метоксіетан (193 мг), і суміш нагрівали впродовж додаткових 30 хв. Потім реакційну суміш розбавляли водою і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари три рази промивали водним розчином хлориду амонію, потім насич. водним розчином бікарбонату натрію і розчином солі. Суміш сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали з одержанням 470 мг (94 %) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.98 - 1.19 (m, 6H), 3.10 - 3.24 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 2H), 3.68 - 3.71 (m, 2H), 4.17 - 4.20 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.81 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int16.1

трет-бутил {2-[(4-{[6-(4-{[(4-фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]аміно}-3-метоксибензоїл)(метил)аміно]етил}метилкарбамат

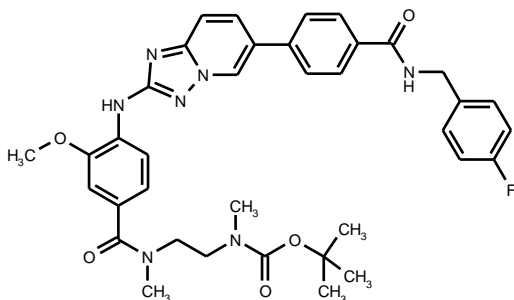


Виходячи з проміжної сполуки Int3.4 і трет-бутил {2-[(4-бром-3-метоксибензоїл)(метил)аміно]етил}метилкарбамату (Int10.9), приклад проміжної сполуки Int16.1 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 11.2.

¹H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.34 - 1.43 (m, 9H), 2.71 (br. s., 3H), 3.00 (s, 3H), 3.34 - 3.43 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 6.97 - 7.04 (m, 2H), 7.09 - 7.16 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.86 - 7.95 (m, 2H), 8.30 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 10.03 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int16.2

трет-бутил {2-[(4-{[6-(4-{[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]аміно}-3-метоксибензоїл)(метил)аміно]етил}метилкарбамат

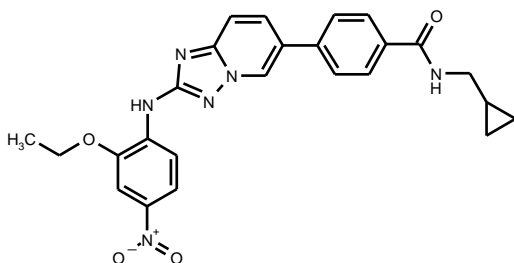


Виходячи з проміжної сполуки Int5.2 і трет-бутил {2-[(4-бром-3-метоксибензоїл)-(метил)аміно]етил}метилкарбамату (Int10.9), приклад проміжної сполуки Int16.2 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 2.5.

5 ^1H -ЯМР (500МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.32 - 1.43 (m, 9H), 2.72 (br. s., 3H), 3.00 (s, 3H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 6.97 - 7.05 (m, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 2H), 7.94 - 8.04 (m, 4H), 8.30 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 9.15 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int16.3

10 N-(циклопропілметил)-4-{2-[(2-етокси-4-нітрофеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}бензамід



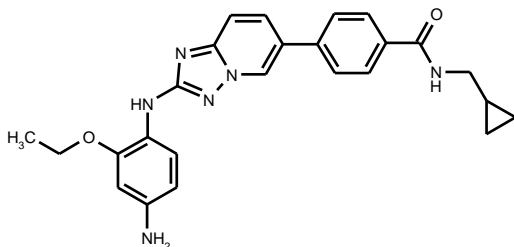
15 До перемішуваної суспензії Int5.4 (103 мг) в толуолі (3.0 мл) і NMP (0.3 мл) в герметичній посудині додавали 1-бром-2-етокси-4-нітробензол (124 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (28 мг), X-Phos (16 мг), і трет-бутилат натрію (161 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали до 130°C на масляній бані впродовж 2 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували сумішшю ДХМ і метанолу (100:1).

20 Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 150 мг зазначеної в заголовку сполуки.

25 ^1H -ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 0.11 - 0.28 (m, 2H), 0.33 - 0.47 (m, 2H), 0.93 - 1.10 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.74 (dd, 2H), 7.85 - 8.00 (m, 5H), 8.05 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int16.4

4-{2-[(4-аміно-2-етоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл}-N-(циклопропілметил)бензамід

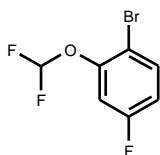


30 До перемішуваного розчину Int16.3 (210 мг) в етанолі (100 мл) і ДХМ (60 мл) додавали нікель Ренія (3.0 мг) і суміш перемішували в атмосфері водню при к.т. впродовж 20 год. Каталізатор видаляли шляхом фільтрування і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала 31 мг зазначеної в заголовку сполуки.

М: 442,52; МС (ESI) знайдено: [M+1] 443.

35 Приклад проміжної сполуки Int17.1

1-Бром-2-(дифторметокси)-4-фторбензол

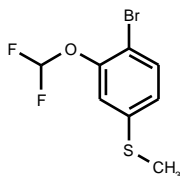


До перемішаного розчину 2-бром-5-фторфенолу (21.0 г) в ДМФА (600 мл) додавали карбонат цезію (107.5 г), хлордифторацетат натрію (52.3 г) і воду (29.4 мл). Суміш перемішували при 100 °С впродовж 2 год. Суміш фільтрували і одержуваний розчин екстрагували пентаном (4 x 400 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 7.14 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді сирого продукту. Хроматографія на силікагелі давала 3.2 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 7.10 - 7.16 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int17.2

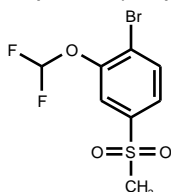
1-бром-2-(дифторметокси)-4-(метилсульфаніл)бензол



До перемішаного розчину Int17.1 (1.0 г) в ДМФА (9.5 мл) додавали метантиолят натрію (460 мг). Суміш перемішували впродовж 1 год. при 60 °С. Суміш охолоджували до к.т., додавали воду (150 мл), і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 850 мг зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад проміжної сполуки Int17.3

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

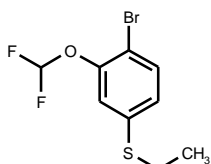


До перемішаного розчину Int17.2 (812 мг) в ДХМ (10 мл) при 0 °С додавали 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту (mCPBA) (2.23 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. Потім реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл), двічі промивали водним розчином сульфату натрію (10 %), і розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 633 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.29 (s, 3H), 7.46 (t, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.06 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int17.4

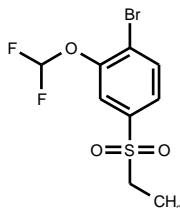
1-бром-2-(дифторметокси)-4-(етилсульфаніл)бензол



До перемішаного розчину Int17.1 (500 мг) в ДМФА (4.75 мл) додавали етантиолят натрію (276 мг). Суміш перемішували впродовж 1 год. при 60 °С. Суміш охолоджували до к. т., додавали воду (150 мл) і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 302 мг зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад проміжної сполуки Int17.5

1-бром-2-(дифторметоксі)-4-(етилсульфоніл)бензол

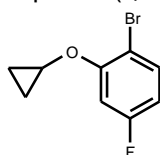


До перемішаного розчину Int17.4 (285 мг) в ДХМ (2.8 мл) при 0 °С додавали 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту (mCPBA) (625 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. Потім реакційну суміш розбавляли за допомогою ДХМ (20 мл), двічі промивали водним розчином сульфату натрію (10 %), і розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 275 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.12 (t, 3H), 3.38 (q, 2H), 7.26 - 7.66 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.07 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int18.1

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

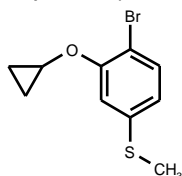


До перемішаного розчину 2-бром-5-фторфенолу (1.0 г) в ДМФА (15 мл) в пробірці для мікрохвильової печі додавали карбонат цезію (5.0 г), йодид калію (130 мг) і бромциклопропан (1.82 г). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі до 180° С впродовж 1 год., до 200° С впродовж 1 год. і до 220° С впродовж 1 год. Додавали етилацетат, і суміш промивали водою. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.14 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.62 - 0.88 (m, 4H), 3.90 - 4.00 (m, 1H), 6.77 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.48 - 7.63 (m, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int18.2

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

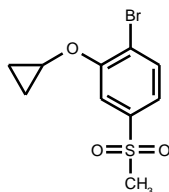


До перемішаного розчину Int18.1 (1.4 г) в ДМФА (12 мл) додавали метантиолят натрію (546 мг). Суміш нагрівали впродовж 2 год. при 90 °С. Суміш охолоджували до к.т., додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.17 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.59 - 0.85 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.95 (tt, 1H), 6.77 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

Приклад проміжної сполуки Int18.3

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



До перемішаного розчину Int18.2 (1.15 г) в хлороформі (45 мл) додавали 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту (mCPBA) (2.98 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. При охолодженні на льодяній бані додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію і 0.2M розчин тіосульфату натрію, суміш перемішували впродовж 30 хвилин, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили

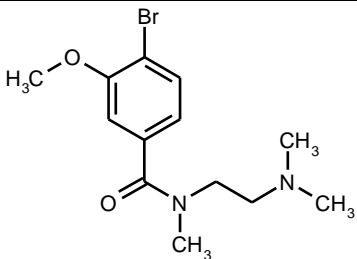
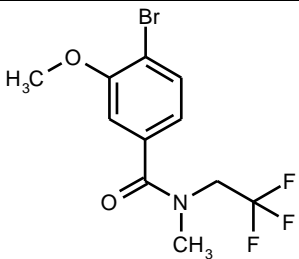
(сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 0.91 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.66 - 0.93 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 4.09 (tt, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.84 (d, 1H).

5

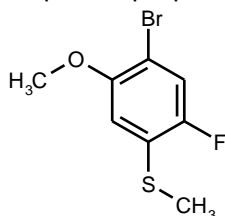
Виходячи з Int10.2 наступні проміжні сполуки одержували аналогічно до методик, що описані вище.

Проміжна сполука	Структура	Назва
Int10.14		4-бром-N-етил-3-метокси-N-метилбензамід
Int10.15		4-бром-N-(2-фторетил)-3-метоксибензамід
Int10.16		4-бром-3-метокси-N-(2-метоксіетил)бензамід
Int10.17		4-бром-N-(3-фторпропіл)-3-метоксибензамід
Int10.18		4-бром-N-(2,2-дифторетил)-3-метоксибензамід
Int10.19		4-бром-N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метоксибензамід

Int10.20		4-бром-N-[2-(диметиламіно)етил]-3-метокси-N-метилбензамід
Int10.21		4-бром-3-метокси-N-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід

Приклад проміжної сполуки Int10.22.01

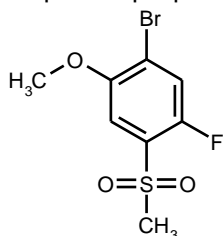
1-бром-5-фтор-2-метокси-4-(метилсульфаніл)бензол



5 До перемішаного розчину метантиоляту натрію (0.47 г) в ДМФА (15 мл) при 0 °С додавали 1-бром-4,5-дифтор-2-метоксибензол (1.5 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.46 г зазначеної в заголовку сполуки.

10 Приклад проміжної сполуки Int10.22.02

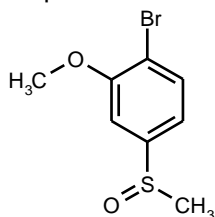
1-бром-5-фтор-2-метокси-4-(метилсульфоніл)бензол



15 До перемішаного розчину Int10.22.01 (485 мг) в хлороформі (10 мл) при 0 °С додавали 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту (mCPBA) (1.30 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Суміш охолоджували до 0 °С і додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію і розчин тіосульфату натрію, суміш перемішували впродовж 30 хвилин при к.т., і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 311 мг зазначеної в заголовку сполуки.

20 Приклад проміжної сполуки Int10.23

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



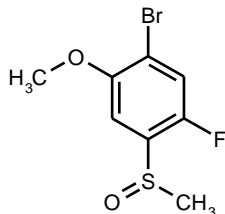
До перемішаного розчину Int10.10 (4.30 г) в ДХМ (150 мл) при 0 °С додавали 3-

хлорбензолкарбопероксову кислоту (mCPBA) (4.13 г; чистота: 77 % мас./мас.). Суміш перемішували при к. т. впродовж 1 год. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 2.43 г зазначеної в заголовку сполуки.

5

Приклад проміжної сполуки Int10.24

1-бром-5-фтор-2-метокси-4-(метилсульфініл)бензол



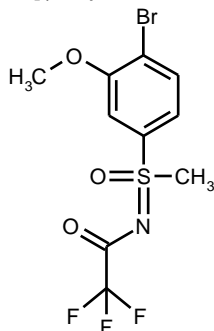
10

До перемішаного розчину Int10.22.01 (1.45 г) в хлороформі (60 мл) при 0 °С додавали 3-хлорбензолкарбопероксову кислоту (mCPBA) (1.29 г; чистота: 77 % мас./мас.). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Суміш охолоджували до 0 °С і додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію і розчин тіосульфату натрію, суміш перемішували впродовж 30 хвилин при к.т., і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 950 мг зазначеної в заголовку сполуки.

15

Приклад проміжної сполуки Int10.25.01

N-[(4-бром-3-метоксифеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]-2,2,2-трифторацетамід



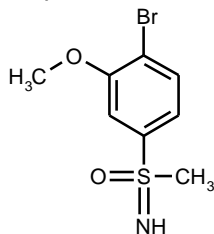
20

До перемішаного розчину Int10.23 (1.6 г) в ДХМ (80 мл) додавали 2,2,2-трифторацетамід (1.60 г), йодид магнію (1.14 г) і діацетокси(феніл)-λ³-йодан (3.41 г), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к.т. Додавали димер ацетату родію(II) (142 мг), і суміш перемішували при к. т. впродовж 1 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.97 г зазначеної в заголовку сполуки.

25

Приклад проміжної сполуки Int10.25.02

1-бром-2-метокси-4-(S-метилсульфонімідоїл)бензол



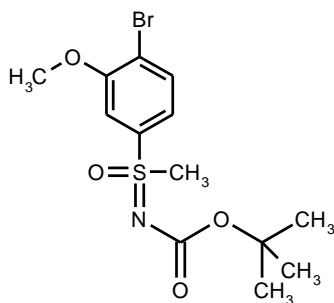
30

До перемішаного розчину Int10.25.01 (1.95 г) в метанолі (50 мл) додавали карбонат калію (1.50 г), і суміш перемішували при к.т. впродовж 30 хвилин. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 1.36 г зазначеної в заголовку сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

35

Приклад проміжної сполуки Int10.25.03

трет-бутил [(4-бром-3-метоксифеніл)(метил)оксидо-λ⁶-сульфаніліден]карбамат

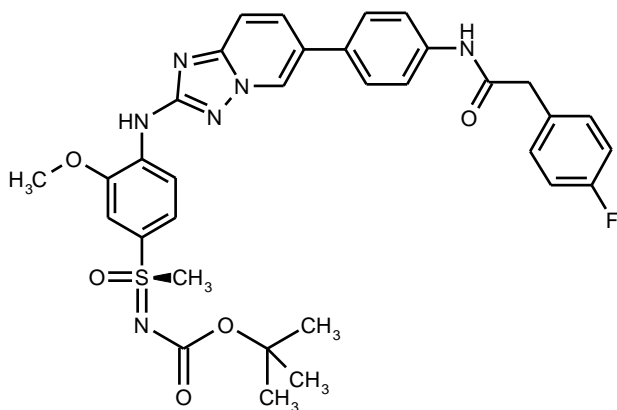


До перемішуваної суспензії Int10.25.02 (850 мг) в ТГФ (25 мл) при 0 °С додавали гідрид натрію (60 % мас./мас. в маслі; 193 мг), і суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин. Додавали ди-трет-бутил дикарбонат (1.40 г), і суміш перемішували при к.т. впродовж 16 годин.

5 Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала 890 мг зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад проміжної сполуки Int10.25.04

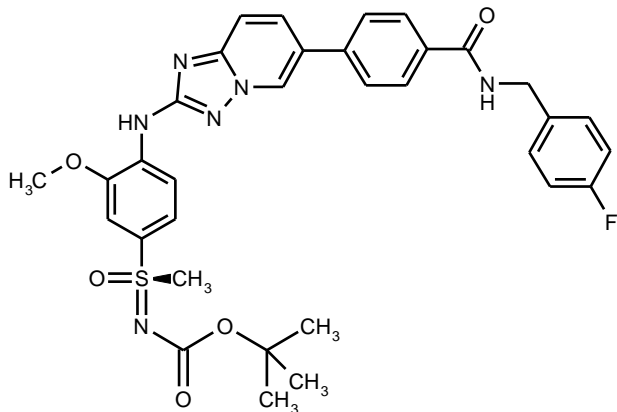
10 трет-бутил [(4-{[6-(4-{[(4-фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-3-метоксифеніл)(метил)оксидо-λ6-сульфаніліден]карбамат



До перемішуваної суспензії Int3.4 (350 мг) в толуолі (10 мл) і NMP (5 мл) додавали 15 Int10.25.03 (529 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (80 мг) і X-Phos (47 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к.т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (1.03 г), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Реакційну суміш 20 фільтрували через колонку з силікагелем з амінофазою, і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з етанолом з одержанням 438 мг зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад проміжної сполуки Int10.25.05

25 трет-бутил [(4-{[6-(4-{[(4-фторбензил)карбамоіл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-3-метоксифеніл)(метил)оксидо-λ6-сульфаніліден]карбамат

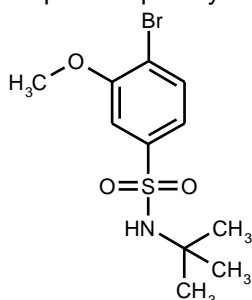


До перемішуваної суспензії Int5.2 (100 мг) в толуолі (3 мл) і NMP (1.5 мл) додавали Int10.25.03 (151 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (23 мг) і X-Phos (13 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к.т.

5 Додавали порошкоподібний фосфат калію (293 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Реакційну суміш фільтрували через колонку з силікагелем з амінофазою, і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з етанолом з одержанням 153 мг зазначеної в заголовку сполуки.

10 Приклад проміжної сполуки Int10.26

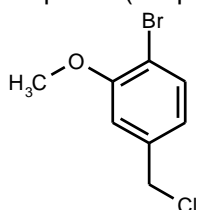
4-бром-N-трет-бутил-3-метоксибензолсульфонамід



До перемішуваного розчину 4-бром-3-метоксибензолсульфонілхлориду (350 мг) в ДМФА (4.6 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0.18 мл) і трет-бутиламін (0.26 мл). Суміш перемішували впродовж 16 год. Після упарювання реакційної суміші одержуваний залишок розподіляли між водою (50 мл) і етилацетатом (30 мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 315 мг зазначеної в заголовку сполуки.

20 Приклад проміжної сполуки Int10.27.01

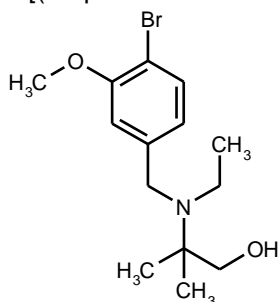
1-бром-4-(хлорметил)-2-метоксибензол



До перемішуваного розчину (4-бром-3-метоксифеніл)метанолу (660 мг) в ДХМ (20 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (1.59 мл) і метансульфонілхлорид (0.36 мл), і суміш перемішували при к.т. впродовж 16 год. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 700 мг зазначеної в заголовку сполуки.

30 Приклад проміжної сполуки Int10.27.02

2-[(4-бром-3-метоксибензил)(етил)аміно]-2-метилпропан-1-ол

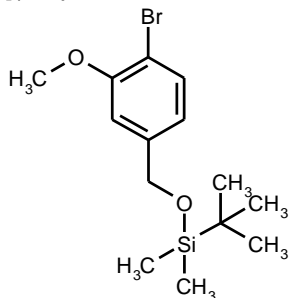


До перемішуваного розчину Int10.27.01 (700 мг) в ДМФА (17 мл) додавали карбонат калію (1.23 г), йодид калію (50 мг) і гідрохлорид 2-(етиламіно)-2-метилпропан-1-олу (0.69 г). Суміш перемішували при 60 °С впродовж 30 хвилин і при к.т. впродовж 60 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Додавали воду, і суміш екстрагували за допомогою ДХМ і метанолу (суміш 100: 1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і

розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 900 мг зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад проміжної сполуки Int10.28.01

[(4-бром-3-метоксибензил)окси](трет-бутил)диметилсилан



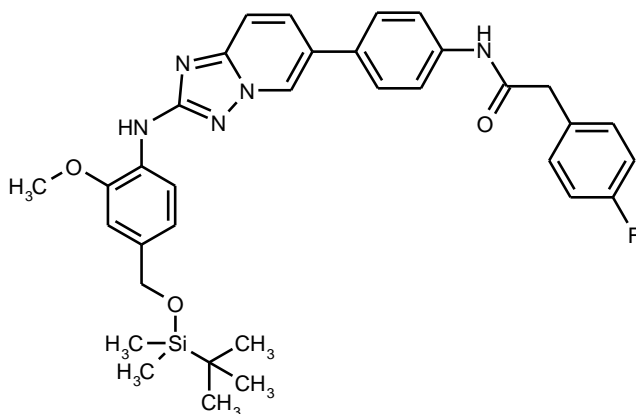
5

До перемішаного розчину (4-бром-3-метоксифеніл)метанолу (1.8 г) в ТГФ (25 мл), додавали N,N-діізопропілетиламін (1.7 мл), імідазол (56 мг) і трет-бутил(хлор)дифенілсилан (1.5 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 3 год. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом і гексаном (суміш 1:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 2.7 г зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад проміжної сполуки Int10.28.02

N-[4-(2-([4-([трет-бутил(диметил)силіл)окси]метил)-2-метоксифеніл]аміно)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід

15



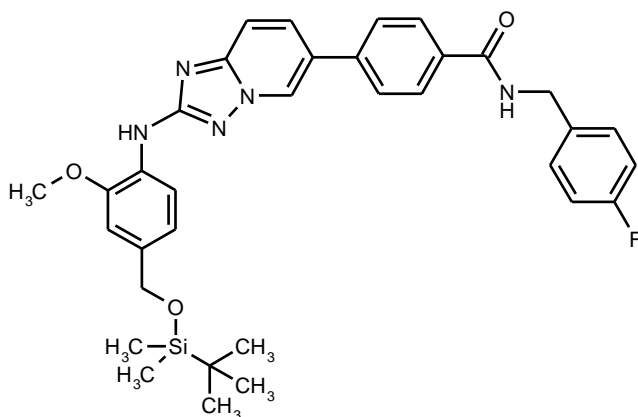
До перемішуваної суспензії Int3.4 (100 мг) в толуолі (4 мл) і NMP (1 мл) додавали Int10.28.01 (183 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (23 мг), X-Phos (13 мг) і порошкоподібний фосфат калію (293 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді сирого продукту (100 мг), який використовували на наступній стадії (зняття захисту) без очищення.

20

Приклад проміжної сполуки Int10.28.03

4-(2-([4-([трет-бутил(диметил)силіл)окси]метил)-2-метоксифеніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід

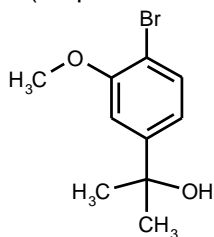
25



До перемішуваної суспензії Int5.2 (100 мг) в толуолі (4 мл) і NMP (1 мл) додавали Int10.28.01 (183 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (23 мг), X-Phos (13 мг) і порошкоподібний фосфат калію (293 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді сирого продукту (120 мг), який використовували на наступній стадії (зняття захисту) без очищення.

Приклад проміжної сполуки Int10.29

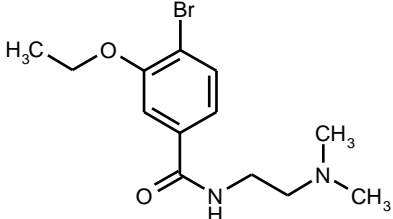
2-(4-бром-3-метоксифеніл)пропан-2-ол



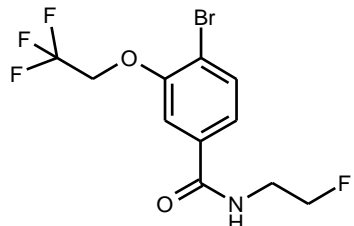
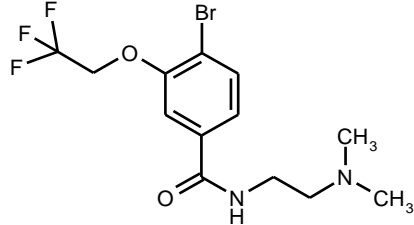
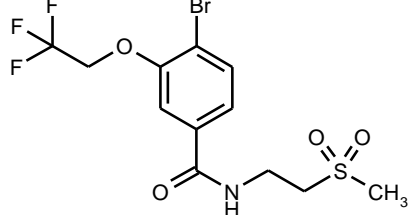
До перемішуваного розчину Int10.1 (5.3 г) в ТГФ (250 мл) додавали бромметилмагній (21.5 мл; $c = 3.0$ M) при к. т., і суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Додавали напівнасичений водний розчин хлориду амонію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 3.09 г зазначеної в заголовку сполуки.

Виходячи з Int11.2 наступні проміжні сполуки одержували аналогічно до методик, що описані вище.

Проміжна сполука	Структура	Назва
Int11.18		4-бром-3-етоксі-N-етил-N-метилбензамід
Int11.19		4-бром-3-етокси-N-(2-фторетил)бензамід

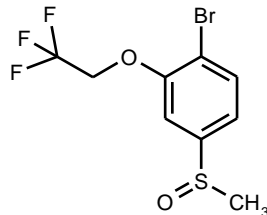
Int11.20		4-бром-N-[2-(диметиламіно)етил]-3-етоксибензамід
----------	---	--

Виходячи з Int12.2 наступні проміжні сполуки одержували аналогічно до методик, що описані вище.

Проміжна сполука	Структура	Назва
Int12.10		4-бром-N-(2-фторетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід
Int12.11		4-бром-N-[2-(диметиламіно)етил]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід
Int12.12		4-бром-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

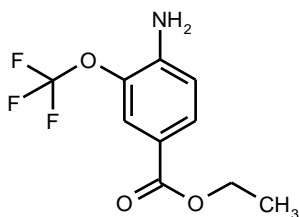
5

Виходячи з Int12.8 наступну проміжну сполуку одержували аналогічно до методик, що описані вище.

Проміжна сполука	Структура	Назва
Int12.13		4-бром-3-(2,2,2-трифторетокси)фенілметил-сульфоксид

10

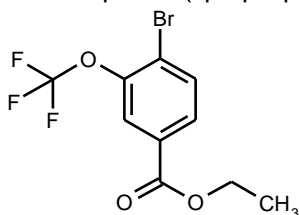
Приклад проміжної сполуки Int15.07.01
етил 4-аміно-3-(трифторметокси)бензоат



До перемішаного розчину 4-аміно-3-(трифторметокси)бензойної кислоти (5.0 г) в етанолі (100 мл) при 0 °С додавали тіонілхлорид (2.47 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті, і суміш промивали напівнасиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 4.81 г зазначеної в заголовку сполуки, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад проміжної сполуки Int15.07.02

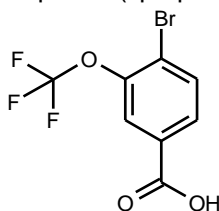
етил 4-бром-3-(трифторметокси)бензоат



До перемішаного розчину Int15.07.01 (4.8 г) в концентрованій водній бромисто-водневій кислоті (53 мл) додавали при 5 °С 9.0 мл 3М розчину нітриту натрію. Суміш перемішували впродовж 10 хвилин і додавали бромід міді(І) (2.76 г). Суміш перемішували впродовж 5 хвилин і додавали воду (125 мл), і суміш перемішували впродовж 1 год. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 4.1 г зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад проміжної сполуки Int15.07.03

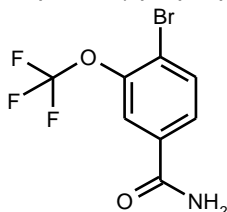
4-бром-3-(трифторметокси)бензойна кислота



До перемішаного розчину Int15.07.02 (4.1 г) в етанолі (150 мл) додавали 9.8 мл 2М розчину гідроксиду натрію і розчин перемішували впродовж 2 год. при к.т. До досягнення значення рН 3 додавали водний розчин соляної кислоти. Приблизно 100 мл розчинника видаляли у вакуумі, додавали воду, і залишок екстрагували етилацетатом. Розчин сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі, з одержанням 3.4 г зазначеної в заголовку сполуки, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад проміжної сполуки Int15.07.04

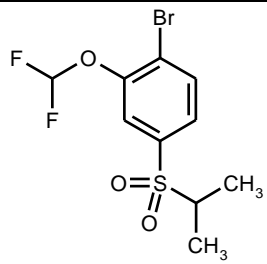
4-бром-3-(трифторметокси)бензамід



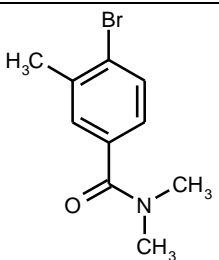
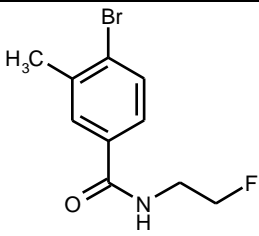
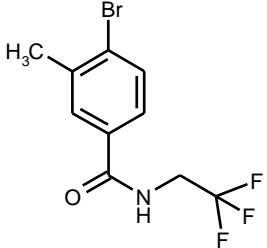
До перемішаного розчину Int15.07.03 (1.50 г) в ДХМ (80 мл) додавали ДМФА (0.05 мл) і оксалілхлорид (0.85 г). Суміш перемішували при к.т. впродовж 0.5 год. Розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ДХМ (40 мл). Додавали концентрований розчин аміаку у воді (2.0

мл), і суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.32 г зазначеної в заголовку сполуки.

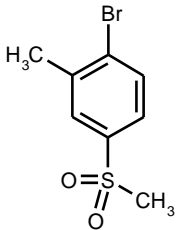
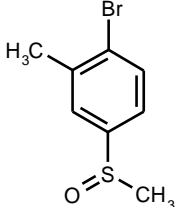
- 5 Виходячи з Int17.1 наступну проміжну сполуку одержували аналогічно до методик, що описані вище.

Проміжна сполука	Структура	Назва
Int15.08		4-бром-3-(дифторметокси)-фенілізопропілсульфон

- 10 Виходячи з 4-бром-3-метилбензойної кислоти наступні проміжні сполуки одержували аналогічно до методик, що описані вище.

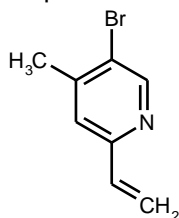
Проміжна сполука	Структура	Назва
Int15.11		4-бром-N,N,3-триметилбензамід
Int15.12		4-бром-N-(2-фторетил)-3-метилбензамід
Int15.13		4-бром-3-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід

Виходячи з 1-бром-2-метил-4-(метилсульфаніл)бензолу наступні проміжні сполуки одержували аналогічно до методик, що описані вище.

Проміжна сполука	Структура	Назва
Int15.14		4-бром-3-метилфенілметил сульфон
Int15.15		4-бром-3-метилфенілметил-сульфоксид

Приклад проміжної сполуки Int15.17.01

5-бром-2-етеніл-4-метилпіридин



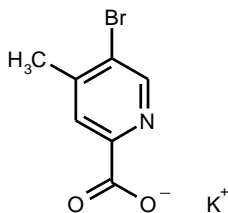
5

До перемішаного розчину 2,5-дибром-4-метилпіридину (5.1 г) в 1-пропанолі (200 мл) додавали 2М розчин карбонату калію (30 мл), комплекс 2,4,6-тривінілбороксин-піридин (2.0 г), трифенілфосфін (219 мг) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1.40 г). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Реакційну суміш фільтрували і розчинник видаляли у вакуумі. Додавали воду (100 мл), і суміш екстрагували етилацетатом і гексанами (суміш 1:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.66 г зазначеної в заголовку сполуки.

10

Приклад проміжної сполуки Int15.17.02

5-бром-4-метилпіридин-2-карбоксилат калію



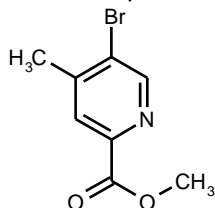
15

До перемішаного розчину Int15.17.01 (1.66 г) в ацетоні (65 мл) і воді (65 мл) додавали перманганат калію (2.65 г). Суміш перемішували при к. т. впродовж 60 год. Реакційну суміш фільтрували і розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 2.4 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді сирого продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

20

Приклад проміжної сполуки Int15.17.03

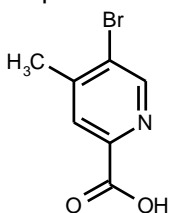
метил 5-бром-4-метилпіридин-2-карбоксилат



До перемішаної суспензії сирого продукту Int15.17.02 (2.4 г) в метанолі (90 мл) додавали тіонілдіхлорид (2.01 мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год.

Розчинник видаляли у вакуумі. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала 1.0 г зазначеної в заголовку сполуки.

- 5 Приклад проміжної сполуки Int15.17.04
5-бром-4-метилпіридин-2-карбонова кислота



- 10 До перемішаного розчину Int15.17.03 (1.0 г) в ТГФ (20 мл), метанолі (5 мл) і воді (5 мл) додавали водний розчин гідроксиду літію (6.1 мл; с = 1М). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. До досягнення значення рН 4 додавали водну соляну кислоту. Суміш екстрагували хлороформом, використовуючи безперервний рідина-рідинний екстрактор (від Normag Labor- und Prozesstechnik GmbH, Ільменау, Німеччина) впродовж 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням 870 мг зазначеної в заголовку сполуки.

- 15 Виходячи з Int15.17.04 наступні проміжні сполуки одержували аналогічно до методик, що описані вище.

Проміжна сполука	Структура	Назва
Int15.18		5-бром-N-етил-4-метилпіридин-2-карбоксамід
Int15.19		5-бром-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)піридин-2-карбоксамід

- 20 Виходячи з 1-бром-2-фтор-4-(метилсульфаніл)бензолу наступні проміжні сполуки одержували аналогічно до методик, що описані вище.

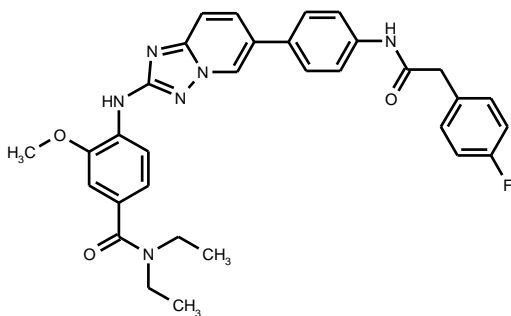
Проміжна сполука	Структура	Назва
Int15.20		4-бром-3-фторфенілметил сульфон

ПРИКЛАДИ

Сполуки даного винаходу

Приклад 01.1

- 25 N,N-діетил-4-{[6-(4-[(4-фторфеніл)ацетил]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]аміно}-3-метоксибензамід



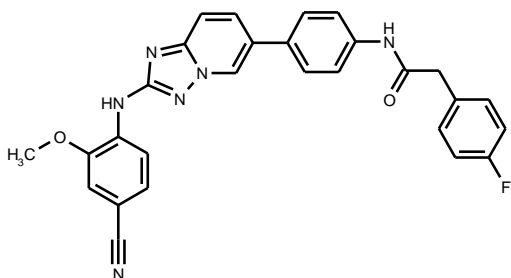
До перемішуваної суспензії Int3.4 (150 мг) в толуолі (3.5 мл) і NMP (0.5 мл) додавали 4-бром-N,N-діетил-3-метоксибензамід (237 мг), Pd₂dba₃ (19 мг) і рац-BINAP (26 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували при к. т. впродовж 5 хвилин. Додавали карбонат цезію (405 мг), колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном, і суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 20 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала тверду речовину, яку розтирали з циклогексаном з одержанням 27 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.10 (t, 6H), 3.33 (br. s, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.91 - 7.00 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.57 - 7.77 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

Виходячи з проміжної сполуки Int3.4, приклади, такі як приклад 01.2 -приклад 01.5, одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.1.

Приклад 01.2

N-(4-{2-[(4-ціано-2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

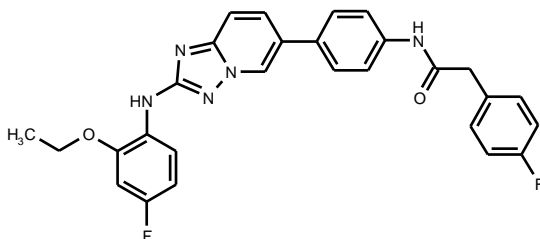


¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.13 (s, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.39 - 7.49 (m, 2H), 7.63 - 7.77 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 4-бром-3-метоксибензонітрил

Приклад 01.3

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

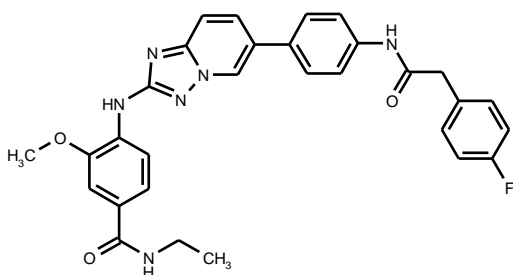


¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.37 (t, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 6.76 (td, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 4H), 7.87 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.08 - 8.18 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 1-бром-2-етокси-4-фторбензол

Приклад 01.4

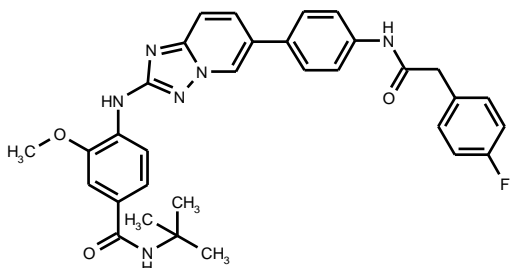
N-етил-4-[[6-[(4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензамід



¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.10 (t, 3H), 3.19 - 3.29 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.44 - 7.52 (m, 2H), 7.59 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.21 - 8.35 (m, 3H), 9.11 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

5 Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; комерційний 4-бром-N-етил-3-метоксибензамід
Приклад 01.5

N-трет-бутил-4-[[6-(4-[[4-(4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензамід

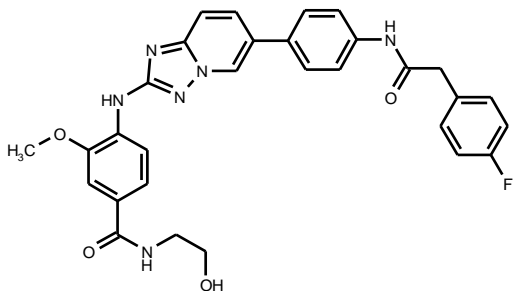


10 ¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.36 (s, 9H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.39 - 7.50 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.60 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.13 - 8.39 (m, 2H), 9.10 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; комерційний 4-бром-N-трет-бутил-3-метоксибензамід

15 Приклад 01.6

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



20 До перемішуваної суспензії Int3.4 (100 мг) в толуолі (4.0 мл) і NMP (0.4 мл) в герметичній посудині додавали Int10.3 (114 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (23 мг), X-Phos (13 мг), і порошкоподібний фосфат калію (294 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш нагрівали до 130°C на масляній бані впродовж 2 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували сумішшю ДХМ і метанолу (100:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі.

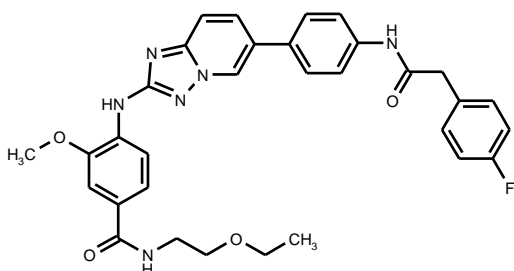
25 Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з гарячим етанолом з одержанням 40 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.30 - 3.36 (m, 2H), 3.41 - 3.54 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.72 (t, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.46 - 7.55 (m, 2H), 7.59 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.21 - 8.37 (m, 3H), 9.11 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

30 Виходячи з проміжної сполуки Int3.4, приклади, такі як приклад 01.7 - приклад 01.11, одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.6.

Приклад 01.7

35 N-(2-етоксіетил)-4-[[6-(4-[[4-(4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензамід

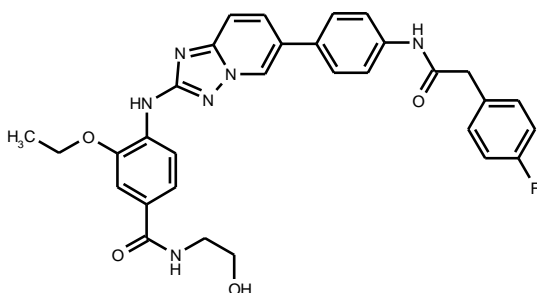


^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 1.09 (t, 3H), 3.34 - 3.50 (m, 6H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.61 - 7.76 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.23 - 8.34 (m, 2H), 8.39 (t, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

5 Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 4-бром-N-(2-етоксіетил)-3-метоксибензамід (Int10.6)

Приклад 01.8

3-етокси-4-({[6-(4-((4-фторфеніл)ацетил)аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-N-(2-гідроксіетил)бензамід

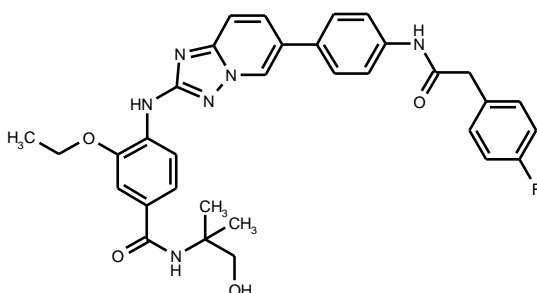


10 ^1H -ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 1.42 (t, 3H), 3.24 - 3.35 (m, 2H), 3.42 - 3.53 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.70 (t, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 2H), 7.59 - 7.78 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.23 - 8.36 (m, 2H), 9.11 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

15 Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 4-бром-3-етокси-N-(2-гідроксіетил)бензамід (Int11.5)

Приклад 01.9

3-етокси-4-({[6-(4-((4-фторфеніл)ацетил)аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)бензамід

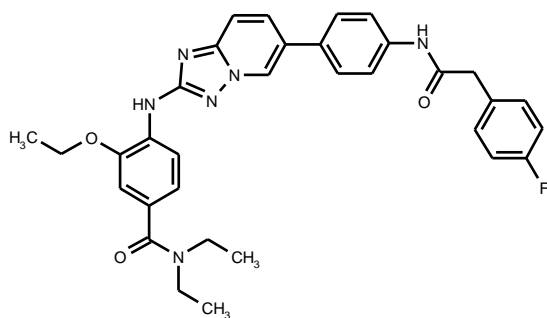


20 ^1H -ЯМР (300МГц, DMCO-d_6): δ [м.д.] = 1.29 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.27 - 7.50 (m, 5H), 7.58 - 7.77 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

25 Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 4-бром-3-етокси-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)бензамід (Int11.7)

Приклад 01.10

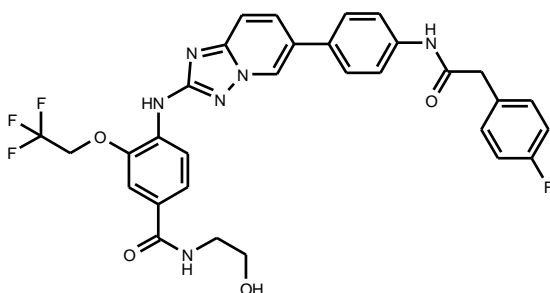
3-етокси-N,N-діетил-4-({[6-(4-((4-фторфеніл)ацетил)аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}бензамід



¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆, детектовані сигнали): δ [м.д.] = 1.09 (t, 6H), 1.39 (t, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 6.89 - 6.99 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.58 - 7.76 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

5 Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 4-бром-3-етокси-N,N-діетилбензамід (Int11.8)
Приклад 01.11

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

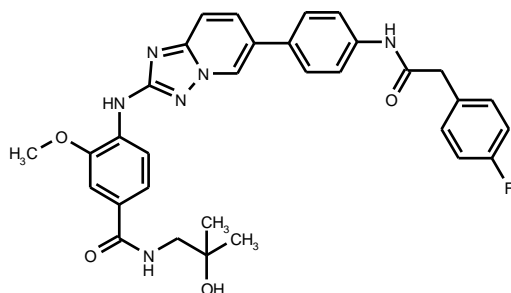


10 ¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.25 - 3.37 (m, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.73 (t, 1H), 4.89 (q, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.27 - 7.42 (m, 2H), 7.54 - 7.78 (m, 7H), 7.92 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.25 - 8.40 (m, 2H), 9.12 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 4-бром-N-(2-гідроксіетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід (Int12.3)

15 Приклад 01.12

4-[[6-(4-[[4-(4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-метоксибензамід



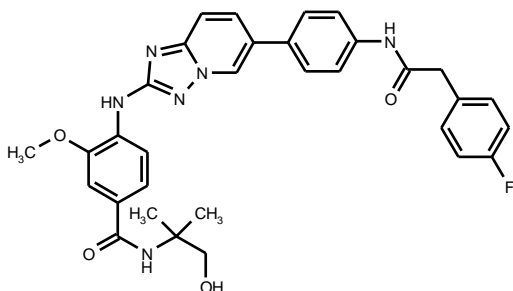
20 До перемішуваної суспензії Int3.4 (100 мг) в толуолі (3.0 мл) і NMP (1.0 мл) додавали Int10.4 (167 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (23 мг) і X-Phos (13 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к. т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (294 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку перекристалізовували з етанолу з одержанням 106 мг зазначеної в заголовку сполуки.

30 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.08 (s, 6H), 3.23 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.60 - 7.77 (m, 5H), 7.91 (dd, 1H), 8.16 (t, 1H), 8.23 - 8.39 (m, 2H), 9.11 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).

Виходячи з проміжної сполуки Int3.4, приклади, такі як приклад 01.13 - приклад 01.18, одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.12.

Приклад 01.13

4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-метоксибензамід

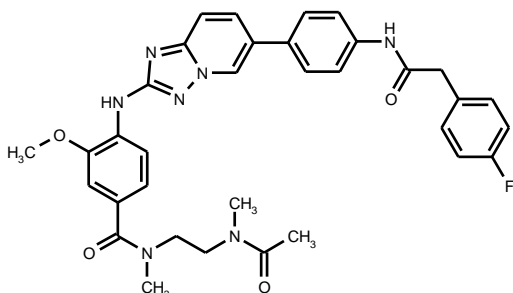


5 ^1H -ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.93 (t, 1H), 7.06 - 7.18 (m, 2H), 7.29 - 7.49 (m, 5H), 7.60 - 7.77 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.19 - 8.35 (m, 2H), 9.09 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 4-бром-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-метоксибензамід (Int10.5)

10 Приклад 01.14

N-{2-[ацетил(метил)аміно]етил}-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-3-метокси-N-метилбензамід



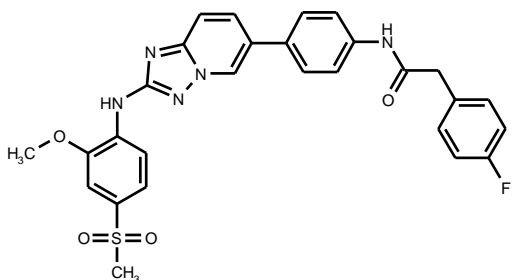
15 ^1H -ЯМР (500МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.97 (s, 3H), 2.71 - 3.13 (m, 6H), 3.55 (br. d, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.99 - 7.07 (m, 2H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.91 (dd, 1H), 7.95 (br. s., 1H), 8.32 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.05 (s, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; N-{2-[ацетил(метил)аміно]етил}-4-бром-3-метокси-N-метилбензамід (Int10.8)

20

Приклад 01.15

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

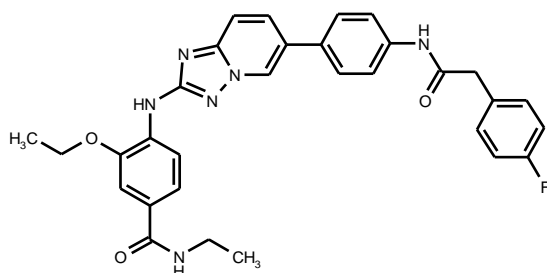


25 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.12 (dd, 1H), 10.29 (s, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 1-бром-2-метокси-4-(метилсульфоніл)бензол (Int10.11)

30 Приклад 01.16

3-етоксі-N-етил-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}бензамід

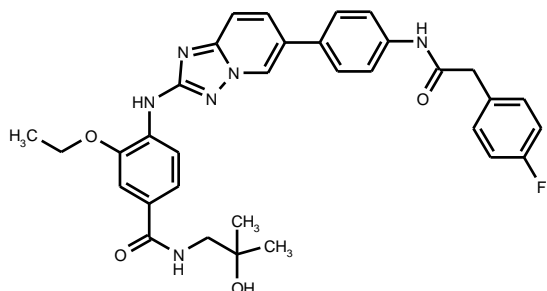


¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.10 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.21 - 3.27 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 2H), 7.59 - 7.77 (m, 5H), 7.91 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.25 - 8.34 (m, 2H), 9.11 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).

5 Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 4-бром-3-етокси-N-етилбензамід (Int11.4)

Приклад 01.17

3-етокси-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)бензамід

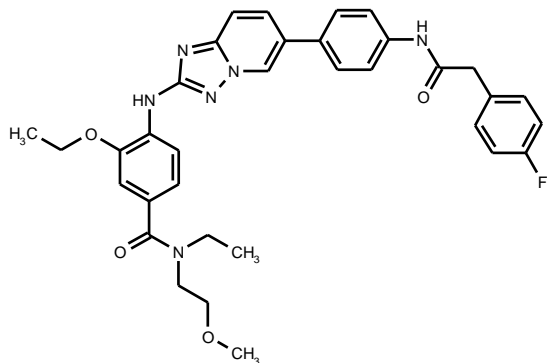


10 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.08 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.23 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 9.05 - 9.17 (m, 1H), 10.29 (s, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 4-бром-3-етокси-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)бензамід (Int11.6)

15 Приклад 01.18

3-етокси-N-етил-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(2-метоксіетил)бензамід

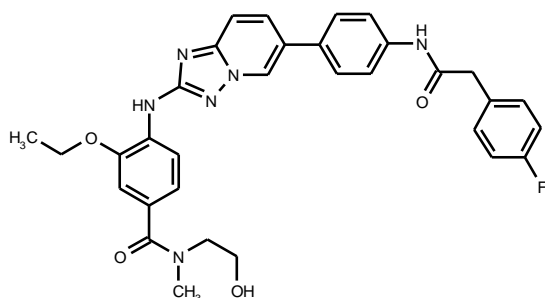


20 ¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.08 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.46 (br. s., 6H), 3.64 (s, 2H), 4.12 (d, 2H), 6.92 - 7.03 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.56 - 7.78 (m, 5H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int3.4; 4-бром-3-етокси-N-етил-N-(2-метоксіетил)бензамід (Int11.9)

Приклад 01.19

25 3-етокси-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід

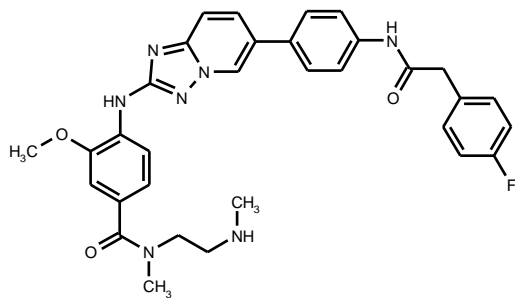


До перемішуваної суспензії Int3.4 (100 мг) в толуолі (3.0 мл) і NMP (0.5 мл) додавали Int11.11 (176 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (16 мг) і X-Phos (9 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к. т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (294 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Додавали додатковий аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (16 мг) і X-Phos (9 мг), колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном, і суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом і метанолом (10:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. До залишку додавали етанол (5 мл) і 2 н. соляну кислоту (1 мл), і суміш перемішували впродовж 15 хвилин. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з діізопропіловим ефіром з одержанням 84 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.40 (t, 3H), 2.95 (br. s., 3H), 3.32 - 3.60 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 4.79 (br. s., 1H), 6.98 - 7.08 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.65 - 7.76 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.09 (br. d, 1H), 10.28 (s, 1H).

Приклад 01.20

4-[[6-(4-[(4-фторфеніл)ацетил]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]аміно}-3-метокси-N-метил-N-[2-(метиламіно)етил]бензамід

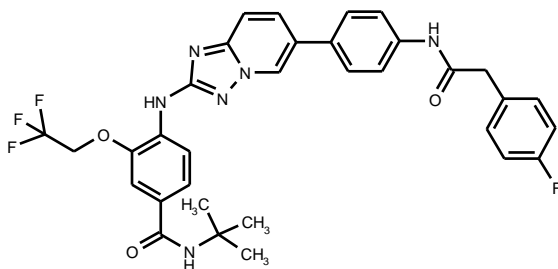


До перемішуваної суспензії прикладу проміжної сполуки Int16.1 (125 мг) в ДХМ (3 мл) додавали ТФО (1.5 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. До досягнення значення рН 9 додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі з амінофазою давала 78 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (500МГц, DMSO-d₆, детектовані сигнали): δ [м.д.] = 2.30 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.06 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.12 - 7.18 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (s, 4H), 7.91 (dd, 1H), 7.93 (br. s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.96 - 9.07 (m, 1H), 10.05 (s, 1H).

Приклад 01.21

N-трет-бутил-4-[[6-(4-[(4-фторфеніл)ацетил]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл]аміно}-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

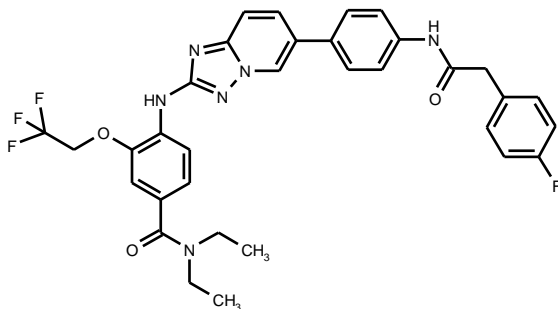


Попередньо змішували N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід (Int3.4) (100 мг), N-трет-бутил-4-йод-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід Int13.2 (133 мг), хлор(дициклогексил(2',4',6'-триізопропіл-3,6-диметоксибіфеніл-2-ил)фосфін-[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) (8.8 мг), Brett-Phos (5.9 мг), і трет-бутилат натрію (48.6 мг), і додавали дегазований толуол (2.0 мл). Суміш нагрівали впродовж 12 год. до 130 °С, потім розбавляли етилацетатом і промивали насич. водним розчином карбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (20 г, елюент: етилацетат/циклогексан 5:1) з одержанням 34 мг (18 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.40 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 4H), 7.96 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

Приклад 01.22

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

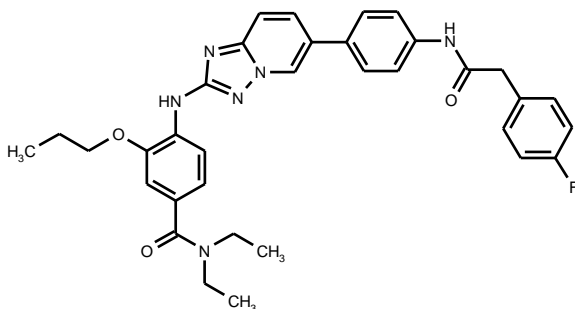


Попередньо змішували N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід (Int3.4) (40.5 мг), N,N-діетил-4-йод-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід Int15.2 (54 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - трет-бутил-метиловий ефір (3.7 мг), X-Phos (2.1 мг), і трет-бутилат натрію (19.7 мг), і додавали дегазований толуол (1.3 мл). Суміш нагрівали впродовж 8 год. до 130 °С, потім розбавляли за допомогою ДХМ і промивали насич. водним розчином карбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (20 г, елюент: етилацетат/циклогексан, градієнт від 2:1 до 4:1) з одержанням 25 мг (35 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.13 (t, 6H), (4H під водою), 3.68 (s, 2H), 4.92 (q, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.21 (m, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.12 (br. s, 1H), 10.30 (s, 1H).

Приклад 01.23

N,N-діетил-4-{{[6-(4-{{[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно}-3-пропоксибензамід

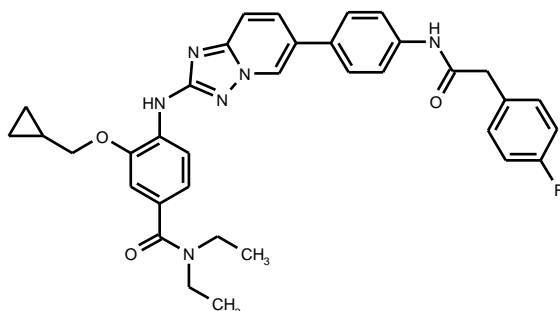


Попередньо змішували N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід (Int3.4) (79 мг), N,N-діетил-4-йод-3-пропоксибензамід Int15.3 (95 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - трет-бутил-метиловий ефір (7.2 мг), X-Phos (4.2 мг), і трет-бутилат натрію (38.5 мг), і додавали дегазований толуол (1.6 мл). Суміш нагрівали впродовж 8 год. до 130 °С, потім розбавляли за допомогою ДХМ і промивали насич. водним розчином карбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (20 г, елюент: етилацетат/циклогексан, градієнт від 2:1 до 8:1) з одержанням 45 мг (35 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.04 (t, 3H), 1.13 (t, 6H), 1.79 - 1.90 (m, 2H), 3.30 - 3.40 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.36 - 7.41 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.74 (d, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

Приклад 01.24

3-(циклопропілметокси)-N,N-діетил-4-[[6-(4-[(4-фторфеніл)ацетил]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]амінобензамід

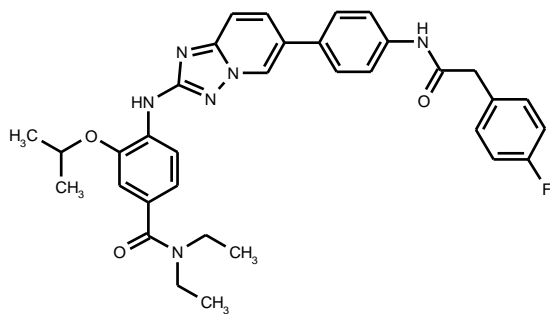


Попередньо змішували N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід (Int3.4) (61 мг), 3-(циклопропілметокси)-N,N-діетил-4-йодбензамід Int15.4 (76 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - трет-бутил-метиловий ефір (5.6 мг), X-Phos (3.2 мг), і трет-бутилат натрію (29.8 мг), і додавали дегазований толуол (1.9 мл). Суміш нагрівали впродовж 8 год. до 130 °С, потім розбавляли насич. розчином карбонату натрію і екстрагували за допомогою ДХМ. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (20 г, елюент: етилацетат/циклогексан, градієнт від 2:1 до 4:1) з одержанням 30 мг (28 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 0.39 (q, 2H), 0.58 - 0.64 (m, 2H), 1.12 (t, 6H), 1.30 - 1.40 (m, 1H), 3.31 - 3.39 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.98 (d, 2H), 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 4H), 7.93 (d, 1H), 7.95 - 7.97 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (br. s, 1H), 10.30 (br. s, 1H).

Приклад 01.25

N,N-діетил-4-[[6-(4-[(4-фторфеніл)ацетил]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно-3-ізопропоксибензамід

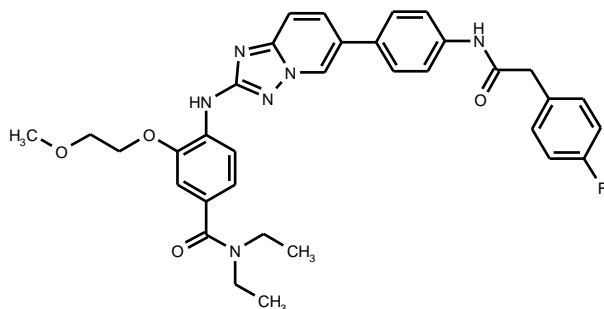


Попередньо змішували N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід (Int3.4) (79 мг), N,N-діетил-4-йод-3-ізопропоксибензамід Int15.5 (95 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - трет-бутил-метиловий ефір (7.2 мг), X-Phos (4.2 мг), і трет-бутилат натрію (38.5 мг), і додавали дегазований толуол (1.6 мл). Суміш нагрівали впродовж 8 год. до 130 °С, потім розбавляли етилацетатом і промивали насич. водним розчином карбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (20 г, елюент: етилацетат/циклогексан, градієнт від 2:1 до 8:1) з одержанням 27 мг (20 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.13 (t, 6H), 1.36 (d, 6H), 3.30 - 3.40 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 4.72 - 4.80 (m, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.00 - 7.02 (m, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.13 (br. s, 1H), 10.31 (s, 1H).

Приклад 01.26

N,N-діетил-4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(2-метоксіетокси)бензамід

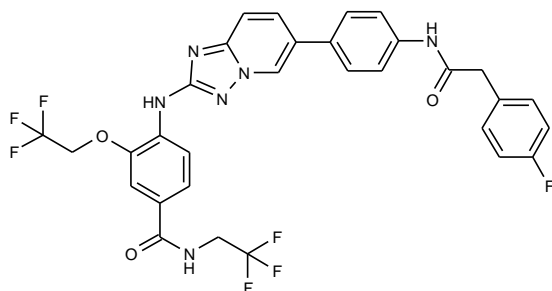


Попередньо змішували N-[4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід (Int3.4) (60 мг), N,N-діетил-4-йод-3-(2-метоксіетокси)бензамід Int15.6 (75 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) трет-бутил-метиловий ефір (5.5 мг), X-Phos (3.2 мг), і трет-бутилат натрію (29 мг), і додавали дегазований толуол (0.9 мл). Суміш нагрівали впродовж 8 год. до 130 °С, потім розбавляли за допомогою ДХМ і промивали насич. водним розчином карбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (20 г, елюент: етилацетат/циклогексан, градієнт від 2:1 до 1:0) з одержанням 12 мг (12 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.13 (t, 6H), 3.31 - 3.44 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.74 - 3.78 (m, 2H), 4.22 - 4.26 (m, 2H), 7.03 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.13 - 9.14 (m, 1H), 10.31 (s, 1H).

Приклад 01.27

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

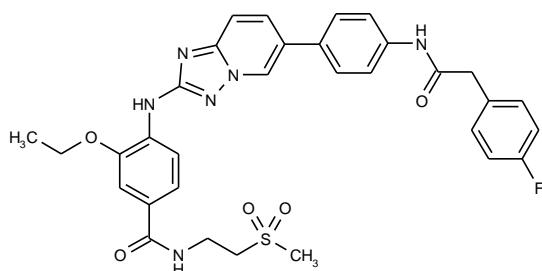


До перемішуваної суспензії Int3.4 (85 мг) в толуолі (3.0 мл) і NMP (0.4 мл) додавали Int12.4 (156 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (14 мг) і X-Phos (8 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к.т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (250 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі давала тверду речовину, яку розтирали з гарячим етанолом з одержанням 122 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.68 (s, 2H), 4.06 - 4.20 (m, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.10 - 7.23 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 - 7.81 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.16 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).

Приклад 01.28

3-етокси-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-[2-(метилсульфоніл)етил]бензамід

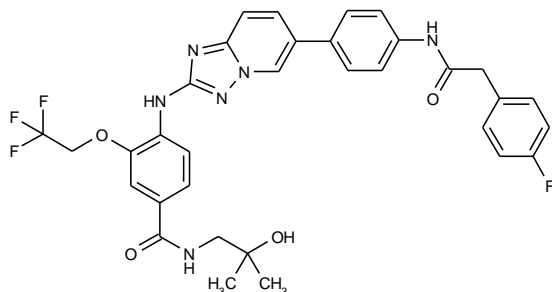


Виходячи з Int3.4 і Int11.12, приклад 01.28 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.27.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.46 (t, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.60 - 3.74 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.63 - 7.81 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

Приклад 01.29

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



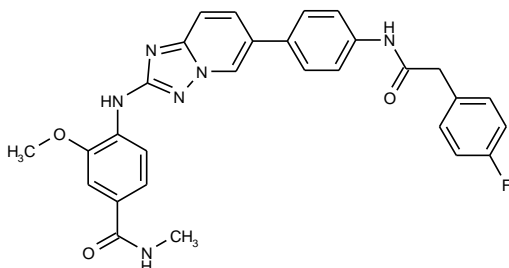
Виходячи з Int3.4 і Int12.6, приклад 01.29 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.27.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.12 (s, 6H), 3.27 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.63 - 7.81 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).

Приклад 01.30

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

метокси-N-метилбензамід

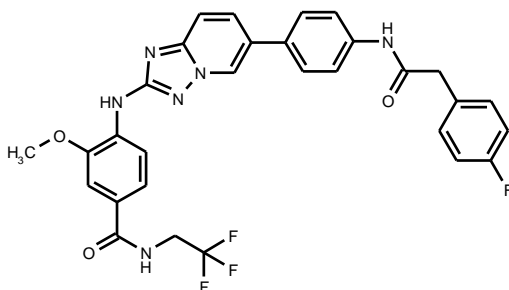


Виходячи з Int3.4 і 4-бром-3-метокси-N-метилбензаміду, приклад 01.30 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.27.

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 2.79 (d, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.64 - 7.80 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 8.25 - 8.38 (m, 3H), 9.14 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

Приклад 01.31

10 4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід

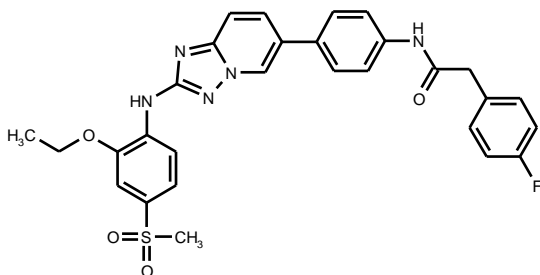


Виходячи з Int3.4 і Int10.12, приклад 01.31 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.27.

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.70 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.10 (dd, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.57 - 7.65 (m, 2H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 7.75 (s, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.35 - 8.42 (m, 2H), 8.98 (t, 1H), 9.12 - 9.18 (m, 1H), 10.47 (s, 1H).

Приклад 01.32

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



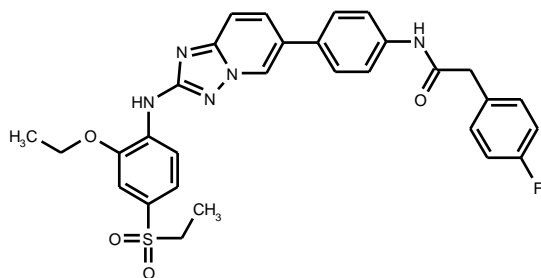
20

До перемішуваної суспензії Int3.4 (200 мг) в толуолі (5.0 мл) і NMP (2.5 мл) додавали Int11.15 (232 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (46 мг) і X-Phos (27 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к. т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (587 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Реакційну суміш фільтрували через колонку з силікагелем з амінофазою, і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з гарячим ДХМ з одержанням 150 мг зазначеної в заголовку сполуки.

30 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 1.43 (t, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.08 - 7.16 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.62 - 7.78 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 2H), 9.10 (dd, 1H), 10.27 (s, 1H).

Приклад 01.33

35 N-[4-(2-[[2-етоксі-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід

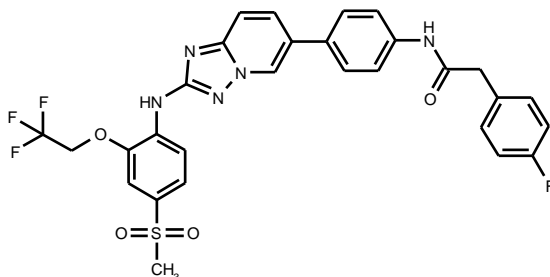


До перемішуваної суспензії Int3.4 (100 мг) в толуолі (2.5 мл) і NMP (1.4 мл) додавали Int11.17 (122 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (23 мг) і X-Phos (13 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к.т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (293 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 35 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через колонку з силікагелем з амінофазою, і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з гарячим ДХМ з одержанням 68 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.08 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.22 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.64 - 7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.45 - 8.55 (m, 2H), 9.11 (dd, 1H), 10.27 (s, 1H).

Приклад 01.34

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

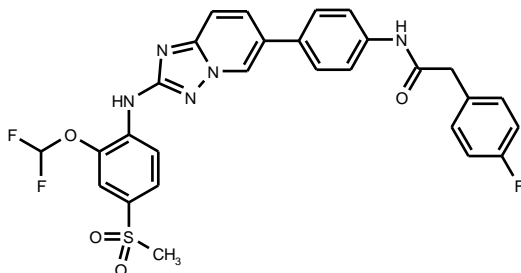


До перемішуваної суспензії Int3.4 (500 мг) в толуолі (15 мл) і NMP (5 мл) в герметичній посудині додавали Int12.9 (600 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (114 мг), X-Phos (67 мг), і порошкоподібний фосфат калію (1.03 г). Посудину двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали до 120°C на масляній бані впродовж 16 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з етанолом з одержанням 600 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.17 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.57 - 7.77 (m, 7H), 7.94 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.27 (s, 1H).

Приклад 01.35

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



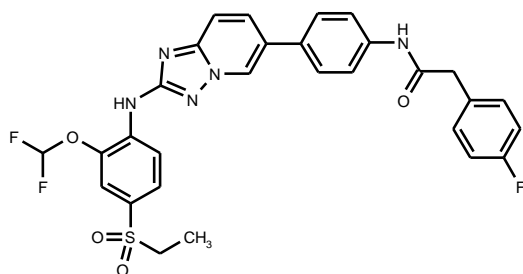
Виходячи з Int3.4 і Int17.3, приклад 01.35 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.27.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.22 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38

(dd, 2H), 7.68 - 7.80 (m, 6H), 7.82 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.13 - 9.16 (m, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).

Приклад 01.36

5 N-[4-(2-{[2-(дифторметоксі)-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід

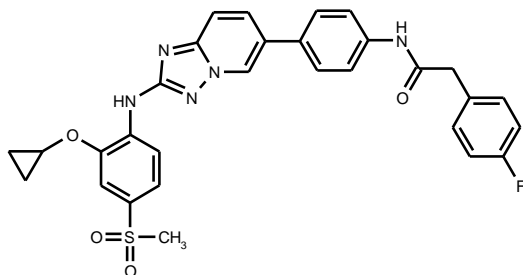


Виходячи з Int3.4 і Int17.5, приклад 01.36 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.27.

10 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.13 (t, 3H), 3.28 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 6H), 7.98 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

Приклад 01.37

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

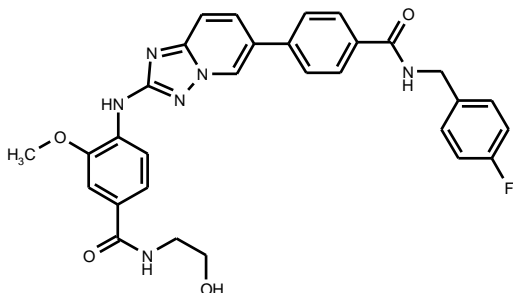


15 До перемішуваної суспензії Int3.4 (98 мг) в толуолі (2.5 мл) і NMP (1.4 мл) додавали Int18.3 (118 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (22 мг) і X-Phos (13 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к.т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (288 мг) і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш нагрівали до 85° С на масляній бані впродовж 35 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через колонку з силікагелем з амінофазою, і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з гарячим ДХМ з одержанням 65 мг зазначеної в заголовку сполуки.

25 ¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.72 - 0.94 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.03 - 4.14 (m, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.27 - 7.40 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.61 - 7.78 (m, 6H), 7.92 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).

Приклад 02.1

30 4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-гідроксіетил)-3-метоксибензамід



До перемішуваної суспензії Int5.2 (100 мг) в толуолі (4.0 мл) і NMP (1.0 мл) в герметичній посудині додавали Int10.3 (114 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (23 мг), X-Phos (13

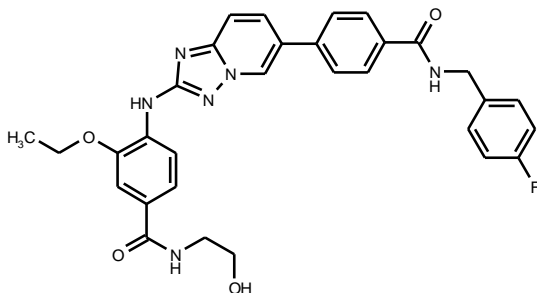
мг), і порошкоподібний фосфат калію (294 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш нагрівали до 130°C на масляній бані впродовж 2 год. Додавали суміш ДХМ і метанолу (100:1), тверді речовини видаляли шляхом фільтрування, і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з гарячим етанолом з одержанням 70 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.30 - 3.35 (m, 2H), 3.42 - 3.54 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.83 - 8.05 (m, 5H), 8.22 - 8.40 (m, 3H), 9.11 (t, 1H), 9.27 (s, 1H).

Виходячи з проміжної сполуки Int5.2, приклади, такі як приклад 02.2 - приклад 02.4, одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.1.

Приклад 02.2

3-етокси-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-гідроксіетил)бензамід

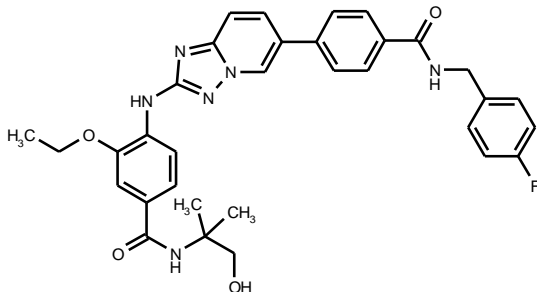


¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.43 (t, 3H), 3.27 - 3.34 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 4.71 (t, 1H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.88 - 8.04 (m, 5H), 8.21 (s, 1H), 8.28 - 8.35 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int5.2; 4-бром-3-етокси-N-(2-гідроксіетил)бензамід (Int11.5)

Приклад 02.3

3-етокси-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)бензамід

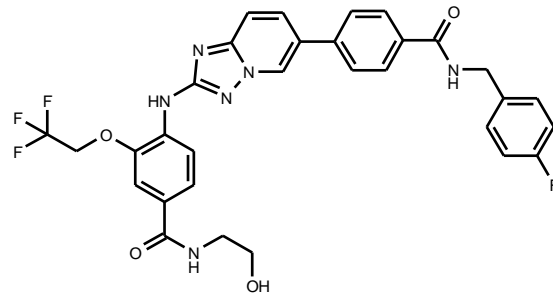


¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.29 (s, 6H), 1.42 (t, 3H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.87 - 4.96 (m, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.28 - 7.51 (m, 5H), 7.68 (d, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.19 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (d, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int5.2; 4-бром-3-етокси-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)бензамід (Int11.7)

Приклад 02.4

4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-гідроксіетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід



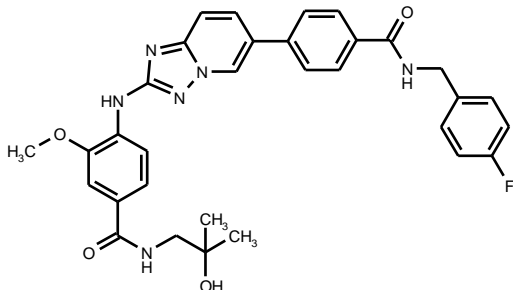
¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.29 - 3.36 (m, 2H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.68

- 4.77 (m, 1H), 4.90 (q, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.29 - 7.40 (m, 2H), 7.56 - 7.74 (m, 3H), 7.85 - 8.07 (m, 5H), 8.24 - 8.39 (m, 3H), 9.12 (t, 1H), 9.24 - 9.33 (m, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int5.2; 4-бром-N-(2-гідроксietил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід (Int12.3)

5 Приклад 02.5

4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-метоксibenзамід



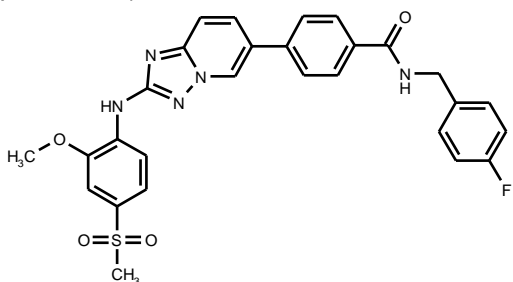
До перемішуваної суспензії Int5.2 (100 мг) в толуолі (3.0 мл) і NMP (1.5 мл) додавали Int10.4 (167 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (23 мг) і X-Phos (13 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к.т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (294 мг) і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку перекристалізовували із етилацетату з одержанням 72 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.08 (s, 6H), 3.23 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.58 (s, 1H), 7.07 - 7.20 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.86 - 8.05 (m, 5H), 8.16 (t, 1H), 8.26 - 8.39 (m, 2H), 9.07 - 9.17 (m, 1H), 9.27 (d, 1H).

Виходячи з проміжної сполуки Int5.2, приклади, такі як приклад 02.6 - приклад 02.7, одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.5.

Приклад 02.6

25 N-(4-фторбензил)-4-(2-{[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід

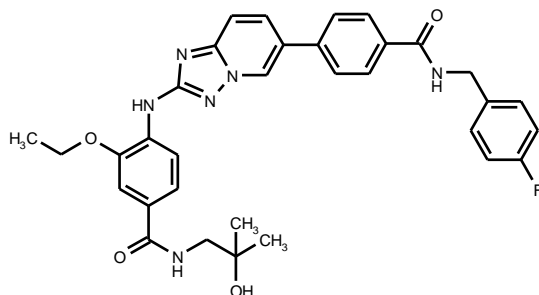


¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.17 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.88 - 8.00 (m, 4H), 8.03 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.25 - 9.32 (m, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int5.2; 1-бром-2-метокси-4-(метилсульфоніл)бензол (Int10.11)

Приклад 02.7

35 3-етокси-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)бензамід

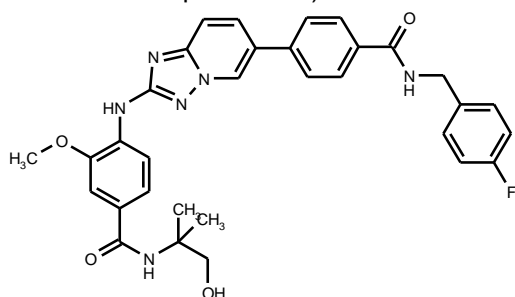


¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.08 (s, 6H), 1.43 (t, 3H), 3.23 (d, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.57 (s, 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.85 - 8.06 (m, 5H), 8.14 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

5 Вихідні речовини: проміжна сполука Int5.2; 4-бром-3-етокси-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)бензамід (Int11.6)

Приклад 02.8

4-((6-((4-(4-фторбензил)карбамоїл)феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно)-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-метоксибензамід



10

До перемішуваної суспензії Int5.2 (250 мг) в толуолі (6.5 мл) і NMP (3.0 мл) додавали Int10.5 (314 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (57 мг) і X-Phos (34 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к.т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (734 мг) і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргонном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою з наступною хроматографією на силікагелі давала 210 мг зазначеної в заголовку сполуки.

15

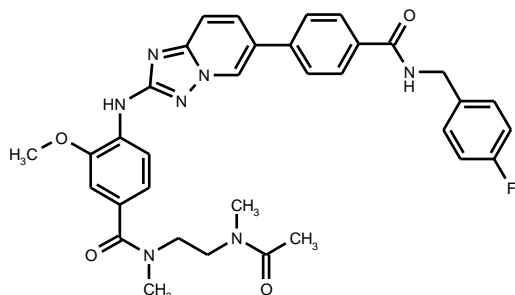
20

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.28 (br. s., 6H), 3.50 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.24 - 8.34 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (dd, 1H).

Приклад 02.9

25

N-{2-[ацетил(метил)аміно]етил}-4-((6-((4-(4-фторбензил)карбамоїл)феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно)-3-метокси-N-метилбензамід



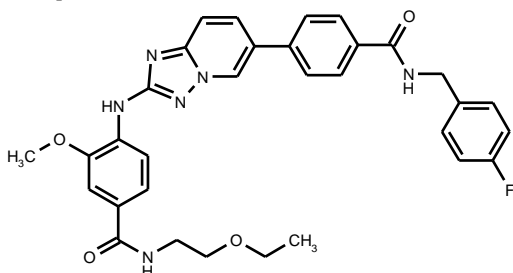
30

Виходячи з проміжної сполуки Int5.2 і N-{2-[ацетил(метил)аміно]етил}-4-бром-3-метокси-N-метилбензаміду (Int10.8), приклад 02.9 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.8.

¹H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.97 (s, 3H), 2.72 - 3.15 (m, 6H), 3.55 (br. d, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 7.00 - 7.07 (m, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.96 - 8.06 (m, 4H), 8.33 (d, 1H), 8.89 (t, 1H), 9.18 (s, 1H).

Приклад 02.10

N-(2-етоксіетил)-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метоксибензамід

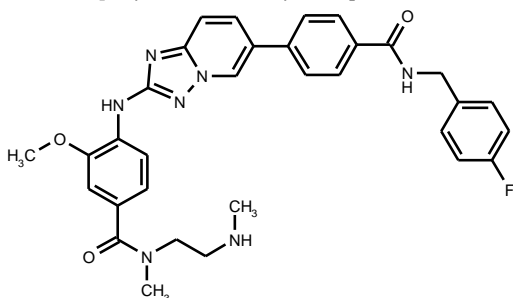


5 До перемішуваної суспензії Int5.2 (100 мг) в толуолі (3.0 мл) і NMP (0.3 мл) в герметичній посудині додавали Int10.6 (125 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (23 мг), X-Phos (13 мг), і трет-бутилат натрію (133 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали до 130°C на масляній бані впродовж 2 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували сумішшю ДХМ і метанолу (100:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином

10 хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з гарячим етанолом з одержанням 70 мг зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад 02.11

4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N-метил-N-[2-(метиламіно)етил]бензамід

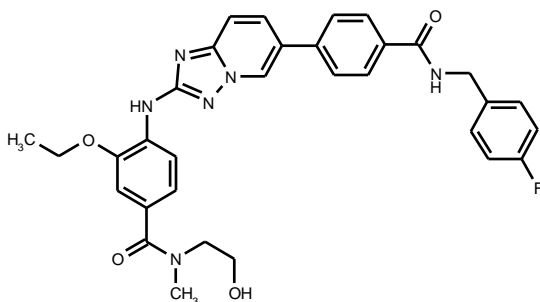


20 До перемішуваної суспензії прикладу проміжної сполуки Int16.2 (65 мг) в ДХМ (1 мл) додавали ТФО (0.5 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 2 год. До досягнення значення рН 9 додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію. Осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування. Очищення за допомогою хроматографії на силікагелі з амінофазою

25 давала 38 мг зазначеної в заголовку сполуки.

Приклад 02.12

30 3-етокси-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензамід



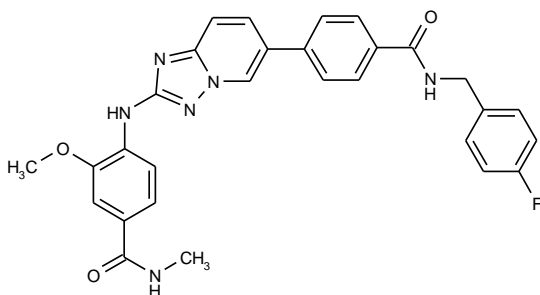
До перемішуваної суспензії Int5.2 (100 мг) в толуолі (3.0 мл) і NMP (1.3 мл) додавали Int11.11 (176 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-

аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (16 мг) і X-Phos (9 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к. т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (294 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом і метанолом (10:1). Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. До залишку додавали етанол (5 мл) і 2 н. соляну кислоту (1 мл) і суміш перемішували впродовж 15 хвилин. Додавали напівнасичений розчин бікарбонату натрію, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з діізопропіловим ефіром з одержанням 27 мг

зазначеної в заголовку сполуки.
¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.40 (t, 3H), 2.96 (br. s., 3H), 3.32 - 3.63 (m, 4H), 4.13 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 4.79 (br. s., 1H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.86 - 8.05 (m, 5H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (s, 1H).

Приклад 02.13

4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N-метилбензамід



До перемішуваної суспензії Int5.2 (90 мг) в толуолі (3.0 мл) і NMP (0.4 мл) додавали 4-бром-3-метокси-N-метилбензамід (104 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (14 мг) і X-Phos (8 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к. т. Додавали порошкоподібний фосфат калію (254 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год.

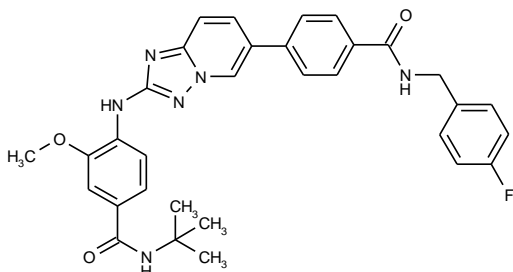
Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі.

Хроматографія на силікагелі давала тверду речовину, яку розтирали з гарячим етанолом з одержанням 95 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 2.80 (d, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 3H), 8.27 - 8.38 (m, 3H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).

Приклад 02.14

N-трет-бутил-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)аміно]-3-метоксибензамід

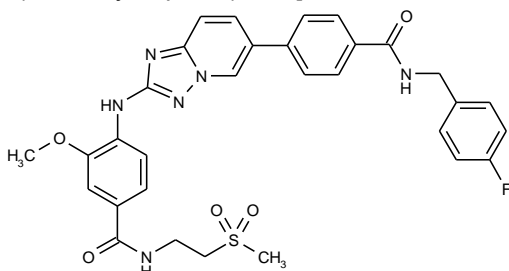


Виходячи з Int5.2 і 4-бром-N-трет-бутил-3-метоксибензаміду, приклад 02.14 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.40 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.07 (m, 3H), 8.29 - 8.35 (m, 2H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

Приклад 02.15

4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N-[2-(метилсульфоніл)етил]бензамід

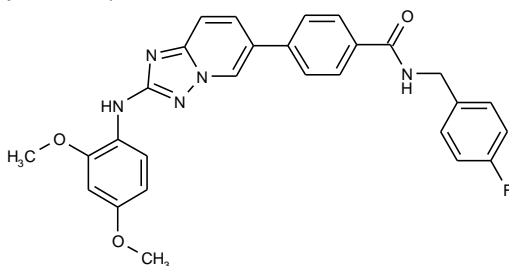


Виходячи з Int5.2 і Int10.13, приклад 02.15 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.05 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.64 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).

Приклад 02.16

4-{2-[(2,4-диметоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід

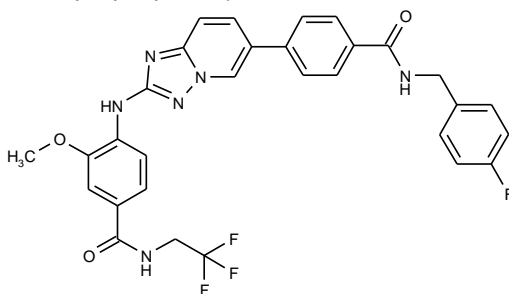


Виходячи з Int5.2 і 1-бром-2,4-диметоксибензол, приклад 02.16 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.76 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 6.55 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 3H), 7.93 - 8.03 (m, 4H), 9.14 (t, 1H), 9.21 (d, 1H).

Приклад 02.17

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

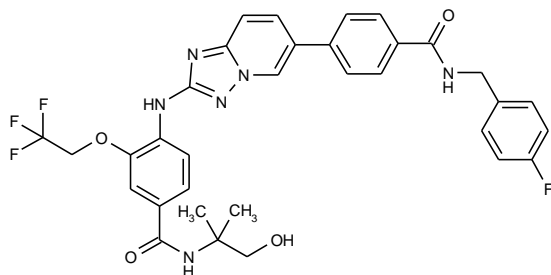


Виходячи з Int5.2 і Int10.12, приклад 02.17 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.96 (s, 3H), 4.05 - 4.17 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.95 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).

Приклад 02.18

4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

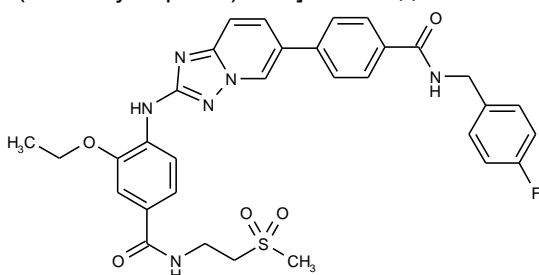


Виходячи з Int5.2 і Int12.5, приклад 02.18 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.33 (s, 6H), 3.54 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.90 - 5.00 (m, 3H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 3H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

Приклад 02.19

3-етокси-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-[2-(метилсульфоніл)етил]бензамід

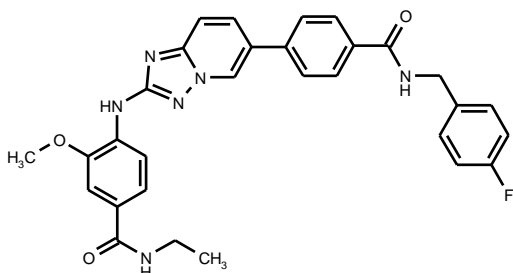


Виходячи з Int5.2 і Int11.12, приклад 02.19 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.43 (t, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 3.59 - 3.68 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.09 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.45 - 7.53 (m, 2H), 7.66 - 7.72 (m, 1H), 7.87 - 7.93 (m, 2H), 7.96 - 8.05 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

Приклад 02.20

N-етил-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метоксибензамід

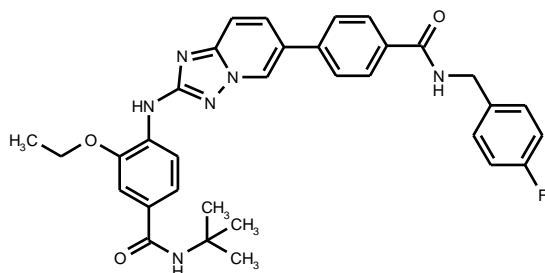


Виходячи з Int5.2 і 4-бром-N-етил-3-метокси-бензаміду, приклад 013.21 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.10 (t, 3H), 3.26 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.46 - 7.52 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 2H), 7.98 (d, 3H), 8.29 - 8.35 (m, 3H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H).

Приклад 02.21

N-трет-бутил-3-етокси-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]бензамід

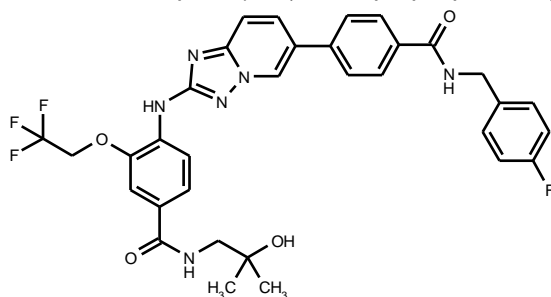


Виходячи з Int5.2 і Int11.3, приклад 02.21 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.40 (s, 9H), 1.46 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.30 (s, 1H).

Приклад 02.22

4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

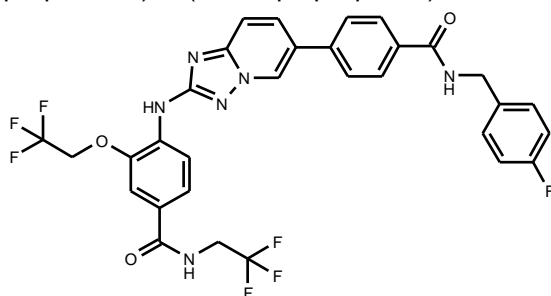


Виходячи з Int5.2 і Int12.6, приклад 02.22 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.12 (s, 6H), 3.28 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.95 (q, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.63 - 7.78 (m, 3H), 7.91 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.19 (t, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).

Приклад 02.23

4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід

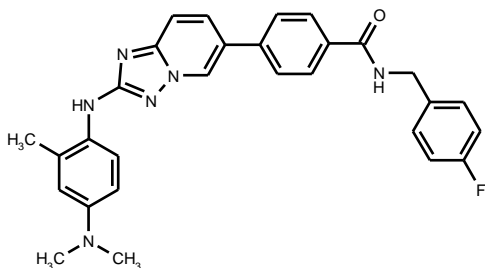


Виходячи з Int5.2 і Int12.4, приклад 02.23 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 4.06 - 4.20 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.67 - 7.78 (m, 3H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.38 - 8.46 (m, 2H), 8.94 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.29 - 9.35 (m, 1H).

Приклад 02.24

4-(2-{[4-(диметиламіно)-2-метилфеніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід

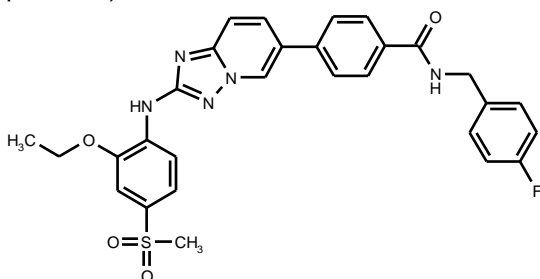


Виходячи з Int5.2 і 4-бром-N,N,3-триметиланіліну, приклад 02.24 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 2.22 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 4.48 (d, 2H), 6.53 - 6.64 (m, 2H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 3H), 7.96 - 8.03 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 9.12 (t, 1H).

Приклад 02.25

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



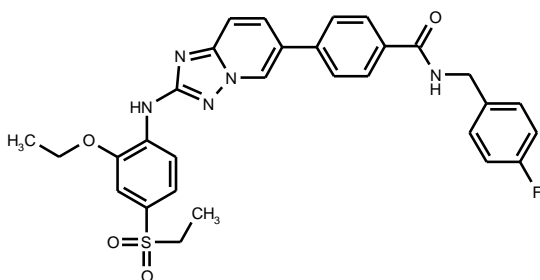
10

Виходячи з Int5.2 і Int11.15, приклад 02.25 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.32.

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.44 (t, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 7.05 - 7.17 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.87 - 8.05 (m, 5H), 8.49 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 9.27 (dd, 1H).

Приклад 02.26

4-(2-([2-етоксі-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід



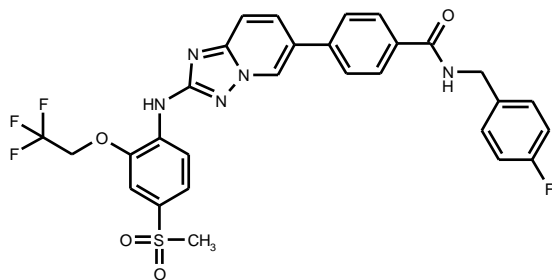
20

Виходячи з Int5.2 і Int11.17, приклад 02.26 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.33.

25 ^1H -ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6): δ [м.д.] = 1.08 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.23 (q, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.28 - 7.39 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.85 - 8.08 (m, 5H), 8.50 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).

Приклад 02.27

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

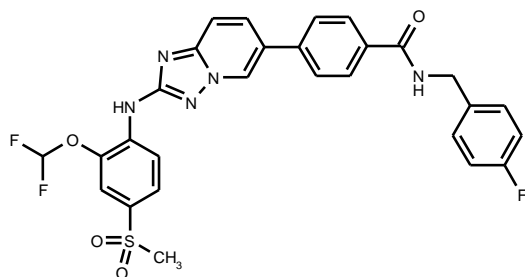


Виходячи з Int5.2 і Int12.9, приклад 02.27 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.32.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.17 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.56 - 7.67 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.85 - 8.09 (m, 5H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 9.28 (s, 1H).

Приклад 02.28

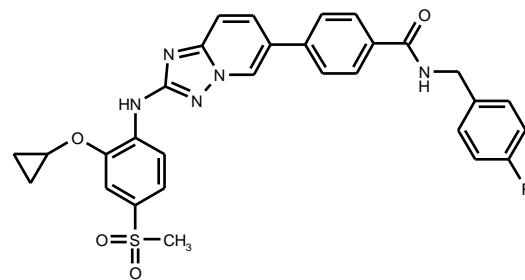
4-(2-([2-(дифторметокси)-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід



Виходячи з Int5.2 і Int17.3, приклад 02.28 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.27. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.23 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.29 - 9.33 (m, 1H), 9.51 (s, 1H).

Приклад 02.29

4-(2-([2-(циклопропілокси)-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід

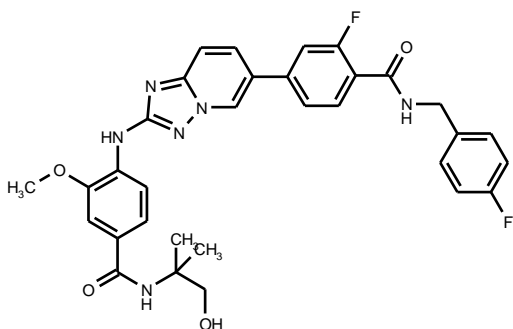


Виходячи з Int5.2 і Int18.3, приклад 02.29 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.37.

¹H-ЯМР (500МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.83 - 0.96 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 4.13 (tt, 1H), 4.50 (d, 2H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.93 - 8.05 (m, 4H), 8.07 (dd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).

Приклад 03.1

2-фтор-N-(4-фторбензил)-4-[2-((4-([1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбамоїл]-2-метоксифеніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензамід

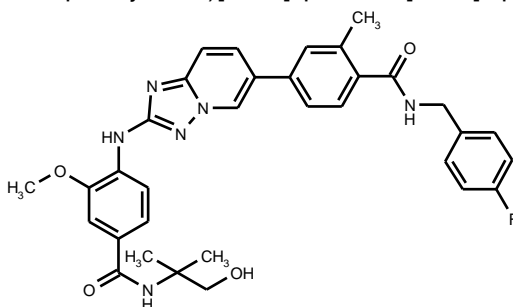


До перемішуваної суспензії Int6.2 (100 мг) в толуолі (4.0 мл) і NMP (1.0 мл) в герметичній посудині додавали Int10.5 (119 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (22 мг), X-Phos (13 мг), і порошкоподібний фосфат калію (280 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали до 130°C на масляній бані впродовж 2 год. Додавали суміш ДХМ і метанолу (100:1), тверді речовини видаляли шляхом фільтрування, і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з етилацетатом з одержанням 40 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.44 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.08 - 7.21 (m, 2H), 7.30 - 7.51 (m, 5H), 7.63 - 7.75 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.24 - 8.37 (m, 2H), 8.85 - 8.96 (m, 1H), 9.32 (d, 1H).

Приклад 04.1

N-(4-фторбензил)-4-[2-((4-((1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбамоїл)-2-метоксифеніл)аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл]-2-метилбензамід

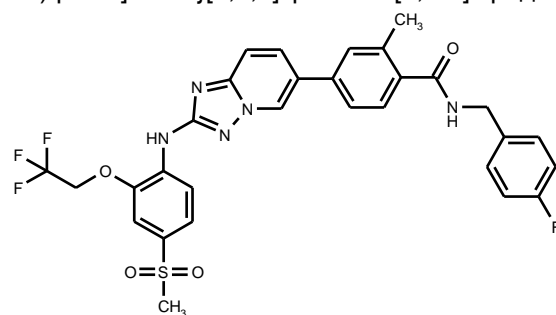


До перемішуваної суспензії Int7.2 (100 мг) в толуолі (4.0 мл) і NMP (1.0 мл) в герметичній посудині додавали Int10.5 (120 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (22 мг), X-Phos (13 мг), і порошкоподібний фосфат калію (282 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали до 130°C на масляній бані впродовж 2 год. Додавали суміш ДХМ і метанолу (100:1), тверді речовини видаляли шляхом фільтрування, і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала 45 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, DMSO-d₆): δ [м.д.] = 1.29 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 4.89 - 4.97 (m, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 7.31 - 7.50 (m, 6H), 7.61 - 7.73 (m, 3H), 7.96 (dd, 1H), 8.23 - 8.35 (m, 2H), 8.85 (t, 1H), 9.19 (dd, 1H).

Приклад 04.2

N-(4-фторбензил)-2-метил-4-(2-([4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифтор-етокси)феніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл)бензамід

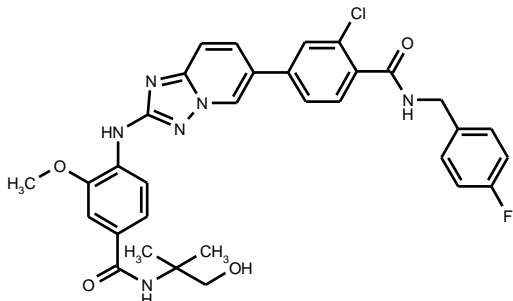


Виходячи з Int7.2 і Int12.9, приклад 04.2 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 04.1.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 2.39 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.58 - 7.76 (m, 5H), 8.00 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.84 (t, 1H), 9.22 (dd, 1H).

Приклад 05.1

2-хлор-N-(4-фторбензил)-4-[2-({4-[(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбамоїл]-2-метоксифеніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-6-іл]бензамід

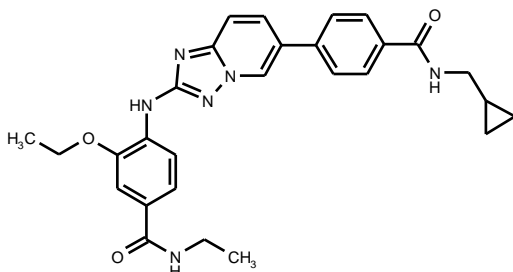


До перемішуваної суспензії Int8.2 (100 мг) в толуолі (3.0 мл) і NMP (0.3 мл) в герметичній посудині додавали Int10.5 (115 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (221 мг), X-Phos (12 мг), і порошкоподібний фосфат калію (268 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали до 100°C на масляній бані впродовж 3 год. Додавали суміш ДХМ і метанолу (100:1), тверді речовини видаляли шляхом фільтрування, і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою з наступною препаративною ВЕРХ з оберненою фазою давала тверду речовину, яку перекристалізовували із ДХМ і діізопропілового ефіру з одержанням 35 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.29 (s, 6H), 3.50 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 7.34 - 7.43 (m, 4H), 7.46 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.94 - 8.04 (m, 2H), 8.25 - 8.35 (m, 2H), 9.02 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).

Приклад 06.1

4-[(6-{4-[(циклопропілметил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)аміно]-3-етоксі-N-етилбензамід

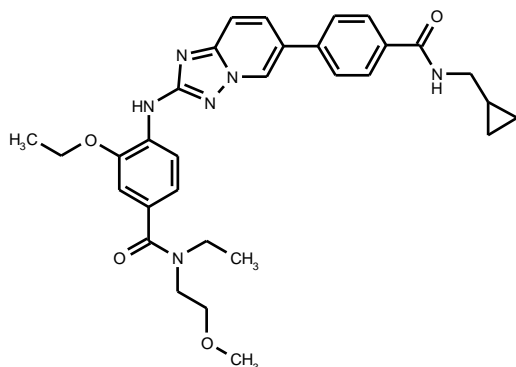


До перемішуваної суспензії Int5.4 (1500 мг) в толуолі (44.0 мл) і NMP (9.0 мл) додавали 4-бром-3-етоксі-N-етилбензамід (Int11.4) (1762 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (242 мг) і X-Phos (140 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували при к.т. впродовж 5 хвилин. Додавали трет-бутилат натрію (2.35 г), колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном, і суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Додавали воду і осаджену тверду речовину виділяли шляхом фільтрування. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з ДХМ з одержанням 2.2 г зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.16 - 0.25 (m, 2H), 0.36 - 0.45 (m, 2H), 0.95 - 1.05 (m, 1H), 1.10 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.20 - 3.28 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.43 - 7.53 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.82 - 8.05 (m, 5H), 8.19 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.62 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

Приклад 06.2

4-[(6-{4-[(циклопропілметил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-a]піридин-2-іл)аміно]-3-етоксі-N-етил-N-(2-метоксіетил)бензамід

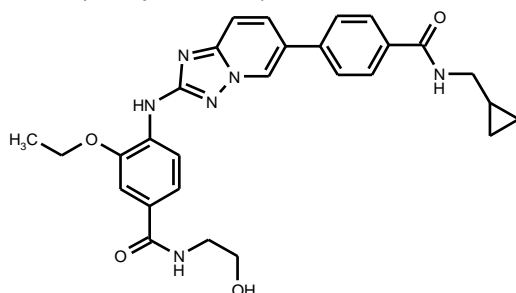


До перемішуваної суспензії Int5.4 (96 мг) в толуолі (3.0 мл) додавали 4-бром-3-етокси-N-етил-N-(2-метоксietил)бензамід (Int11.9) (206 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (13 мг) і X-Phos (8 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при к.т. Додавали трет-бутилат натрію (150 мг), і колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Додавали воду, і реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з наступною хроматографією на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з сумішшю етилацетату і гексану з одержанням 62 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.17 - 0.25 (m, 2H), 0.36 - 0.47 (m, 2H), 0.92 - 1.14 (m, 4H), 1.40 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.31 - 3.58 (m, 6H), 4.13 (q, 2H), 6.93 - 7.05 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 4H), 8.00 (dd, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.26 (s, 1H).

Приклад 06.3

4-[(6-{4-[(циклопропілметил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-етокси-N-(2-гідроксietил)бензамід

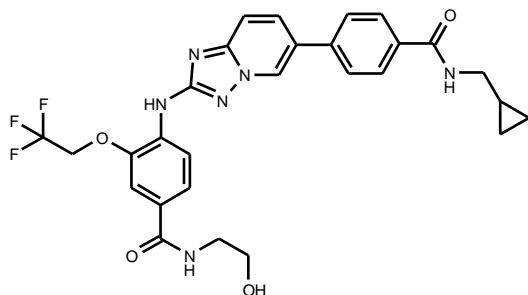


До перемішуваної суспензії Int5.4 (80 мг) в толуолі (4.0 мл) і NMP (1.0 мл) в герметичній посудині додавали Int11.5 (112 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (22 мг), X-Phos (13 мг), і порошкоподібний фосфат калію (276 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали до 130°C на масляній бані впродовж 2 год. Додавали суміш ДХМ і метанолу (100:1), тверді речовини видаляли шляхом фільтрування, і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку розтирали з гарячим етанолом з одержанням 75 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.18 - 0.24 (m, 2H), 0.38 - 0.44 (m, 2H), 0.96 - 1.08 (m, 1H), 1.43 (t, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.30 - 3.34 (m, 2H), 3.48 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.69 - 4.74 (m, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.86 - 7.98 (m, 4H), 8.01 (dd, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.28 - 8.36 (m, 2H), 8.62 (t, 1H), 9.28 (dd, 1H).

Приклад 06.4

4-[(6-{4-[(циклопропілметил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-гідроксietил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід



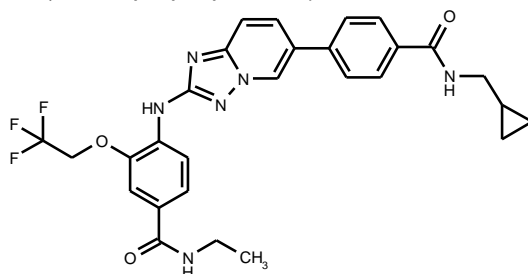
Виходячи з проміжної сполуки Int5.4 і 4-бром-N-(2-гідроксіетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду (Int12.3), приклад 06.4 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 06.3.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.17 - 0.24 (m, 2H), 0.36 - 0.45 (m, 2H), 0.96 - 1.07 (m, 1H), 3.14 (t, 2H), 3.30 - 3.35 (m, 2H), 3.44 - 3.52 (m, 2H), 4.70 - 4.78 (m, 1H), 4.90 (q, 2H), 7.58 - 7.73 (m, 3H), 7.87 - 7.98 (m, 4H), 8.02 (dd, 1H), 8.26 - 8.37 (m, 3H), 8.63 (t, 1H), 9.29 (dd, 1H).

Вихідні речовини: проміжна сполука Int5.4; 4-бром-N-(2-гідроксіетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід (Int12.3)

Приклад 06.5

4-[(6-{4-[(циклопропілметил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-етил-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід

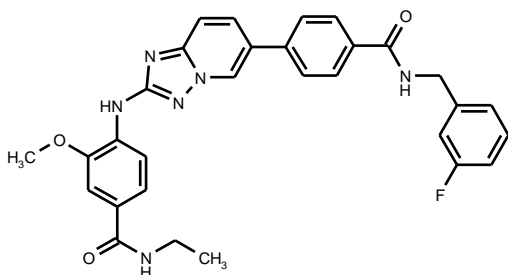


Попередньо змішували 4-(2-аміно[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(циклопропілметил)бензамід Int5.4 (100 мг, чистота 76 %), N-етил-4-йод-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід Int14.2 (111 мг), хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-три-ізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) (18 мг), X-Phos (12 мг), і трет-бутилат натрію (43.4 мг), і додавали дегазований толуол (1.5 мл). Суміш нагрівали впродовж 6 год. до 130 °С. Потім додавали ДХМ, і суміш промивали насич. водним розчином карбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, і розчинник упарювали. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: етилацетат/циклогексан, градієнт від 4:1 до 8:1). Продукт розтирали з сумішшю ДХМ/трет-бутил-метиловий ефір/пентан, і збирали за допомогою фільтрування з відсмоктуванням з одержанням 30 мг (21 %) зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 0.22 - 0.28 (m, 2H), 0.41 - 0.49 (m, 2H), 1.00 - 1.11 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 3.18 (t, 2H), 3.26 - 3.37 (m, 2H), 4.93 (q, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.90 - 8.02 (m, 4H), 8.06 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.32 - 8.40 (m, 2H), 8.66 (t, 1H), 9.32 (s, 1H).

Приклад 07.1

N-етил-4-[(6-{4-[(3-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метоксибензамід

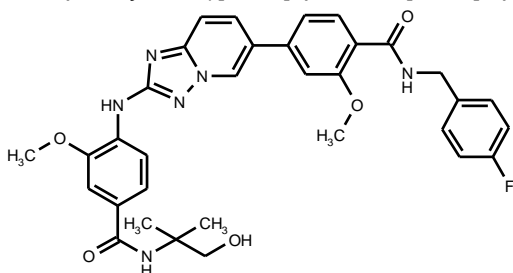


Виходячи з Int5.8 і 4-бром-N-етил-3-метокси-бензаміду, приклад 07.1 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 02.13.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.14 (t, 3H), 3.25 - 3.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.53 (d, 2H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 8.10 (m, 3H), 8.31 - 8.40 (m, 3H), 9.19 (t, 1H), 9.32 (s, 1H).

Приклад 08.1

N-(4-фторбензил)-4-[2-((4-[(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбамоїл]-2-метоксифеніл)аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-2-метоксибензамід

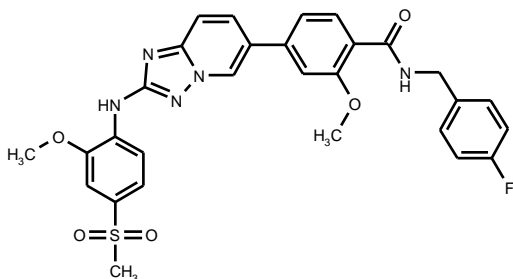


До перемішуваної суспензії Int9.2 (100 мг) в толуолі (3.0 мл) і NMP (1.0 мл) додавали Int10.5 (115 мг), аддукт хлор(2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл)[2-(2-аміноетил)феніл]паладій(II) - метил-трет-бутиловий ефір (21 мг) і X-Phos (12 мг), і порошкоподібний фосфат калію (271 мг). Колбу двічі дегазували і знову заповнювали аргоном. Суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 год. Розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою з наступною препаративною ВЕРХ з оберненою фазою давала 200 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 1.29 (s, 6H), 3.49 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 7.04 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.54 (m, 7H), 7.68 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 8.25 - 8.34 (m, 2H), 8.74 (t, 1H), 9.33 (s, 1H).

Приклад 09.1

N-(4-фторбензил)-2-метокси-4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід

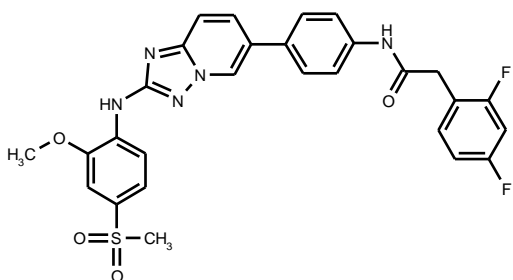


Виходячи з Int9.2 і Int10.11, приклад 09.1 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.32.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.17 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.35 (d, 1H).

Приклад 10.1

2-(2,4-дифторфеніл)-N-[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід

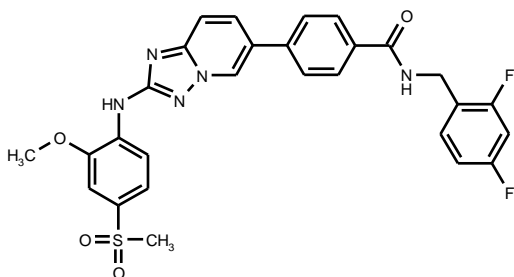


Виходячи з Int3.6 і Int10.11, приклад 10.1 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 01.32.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.16 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.98 - 7.08 (m, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.37 - 7.47 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.61 - 7.79 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).

Приклад 11.1

N-(2,4-дифторбензил)-4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід

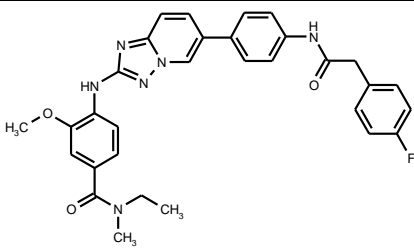
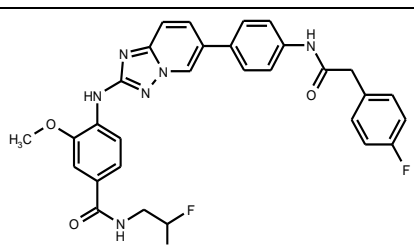
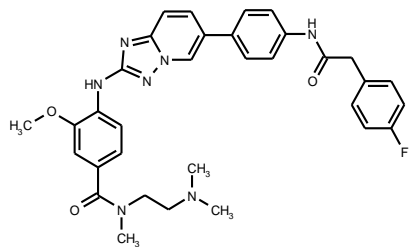
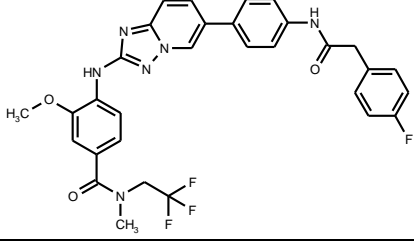
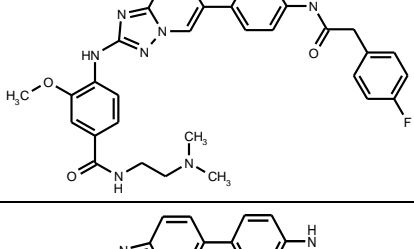
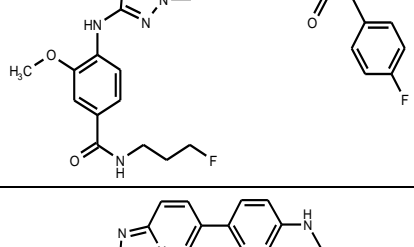
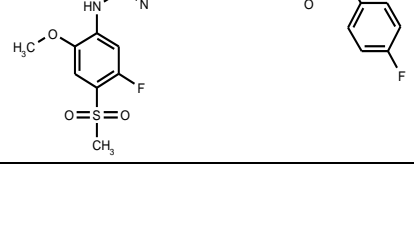


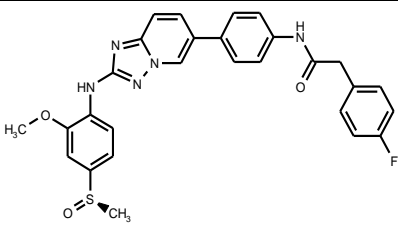
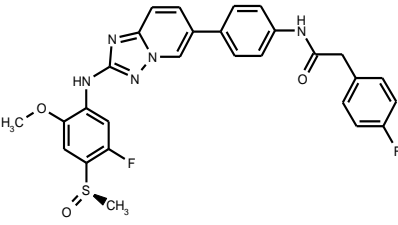
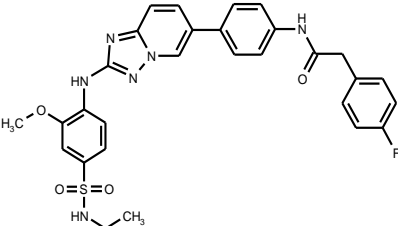
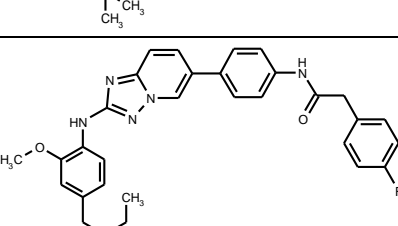
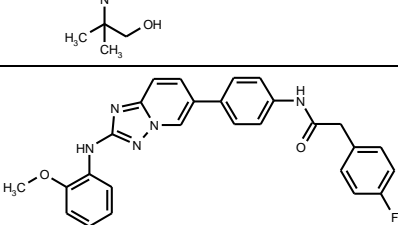
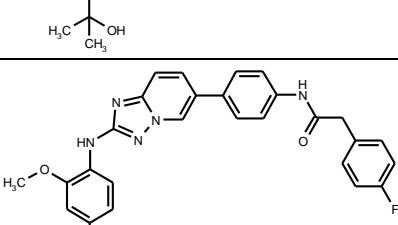
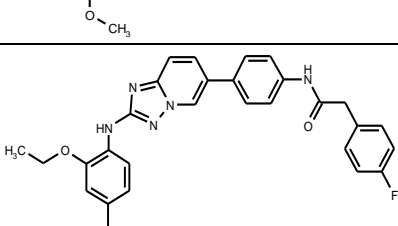
Виходячи з Int5.7 і Int10.11, приклад 11.1 одержували аналогічно до методики одержання прикладу 1.27.

¹H-ЯМР (400М Гц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.51 (d, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).

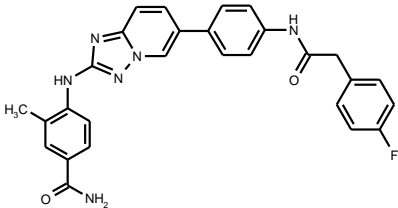
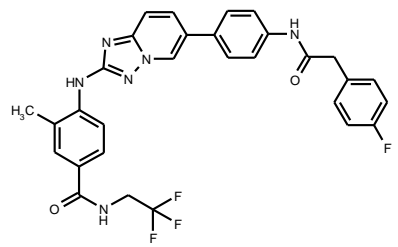
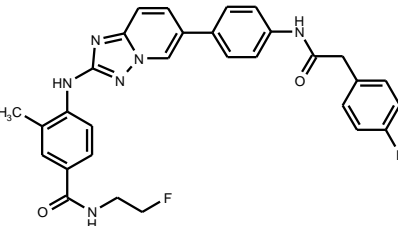
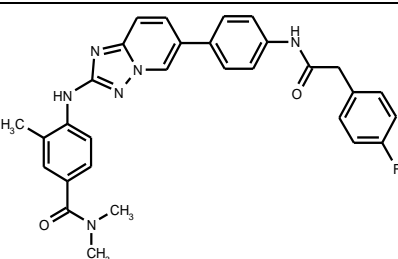
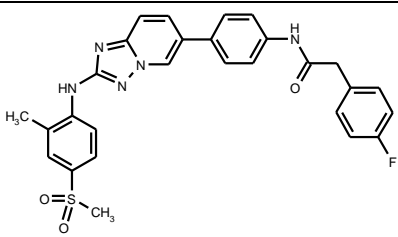
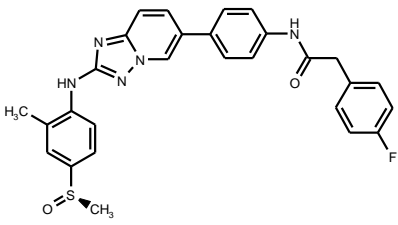
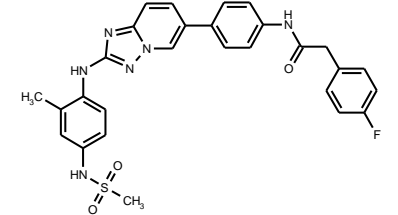
Наступні приклади одержували аналогічно до методик, що описані вище:

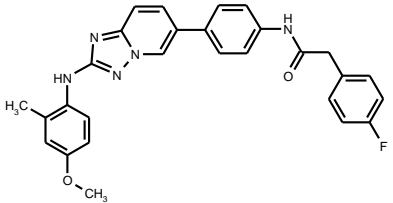
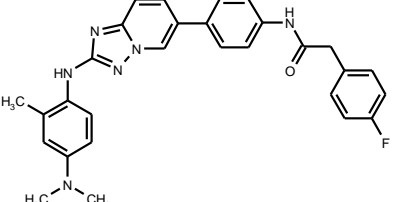
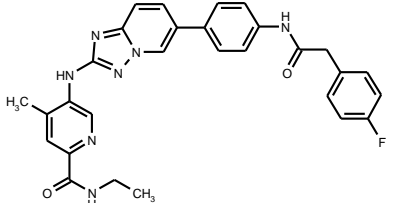
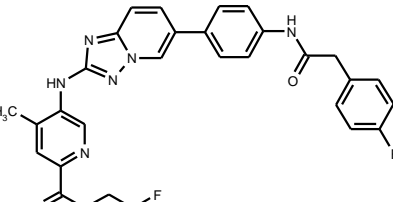
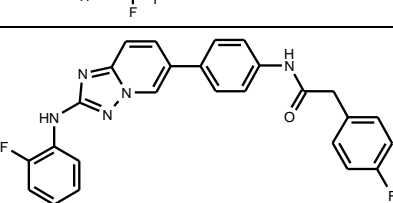
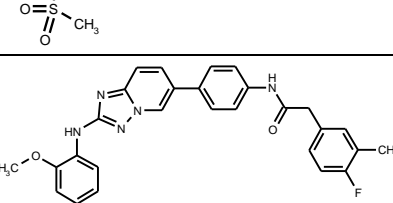
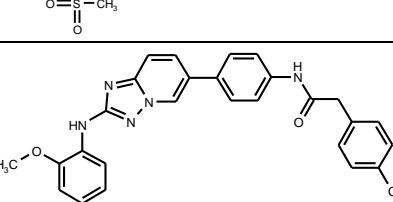
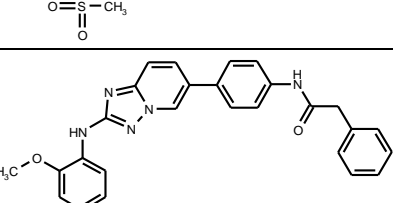
Приклад №	Назва	¹ H ЯМР	Структура	М
Приклад 12.01	4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)-ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно-3-метокси-N-(2-метоксіетил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.28 (s, 3H), 3.39 - 3.53 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (q, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).		568.6
Приклад 12.02	4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)-ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно-3-метокси-N,N-диметилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.99 (s, 6H), 3.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.01 - 7.11 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.69 - 7.80 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).		538.6
Приклад 12.03	4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)-ацетил]аміно]феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно-3-метокси-N-[2-(метилсульфоніл)етил]бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.04 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.62 - 3.74 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.63 - 7.80 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 8.28 - 8.41 (m, 2H), 8.61 (t, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		616.7
Приклад 12.04	4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)-ацетил]аміно]феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно-3-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.68 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.23 (br. s., 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 7.64 - 7.80 (m, 5H), 7.88 (br. s., 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.28 - 8.38 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).		510.5
Приклад 12.05	N-(2-фторетил)-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно-3-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.50 - 3.58 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (t, 1H), 4.61 (t, 1H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.64 - 7.81 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.29 - 8.40 (m, 2H), 8.59 (t, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).		556.6

Приклад 12.06	N-етил-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-метилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.13 (t, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.35 - 3.49 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.99 - 7.09 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.69 - 7.81 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).		552.6
Приклад 12.07	N-(2,2-дифторетил)-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.68 (s, 4H), 3.95 (s, 3H), 5.95 - 6.30 (m, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.50 - 7.62 (m, 2H), 7.65 - 7.80 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.34 - 8.41 (m, 2H), 8.74 (t, 1H), 9.15 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).		574.6
Приклад 12.08	N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-метилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.90 - 2.33 (m, 6H), 2.38 - 2.48 (m, 2H), 2.91 - 3.04 (m, 3H), 3.65 - 3.70 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.73 (q, 4H), 7.93 (dd, 1H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).		595.7
Приклад 12.09	4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.11 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.26 - 4.40 (m, 2H), 7.06 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.64 - 7.69 (m, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 9.07 - 9.16 (m, 1H), 10.30 (s, 1H).		606.6
Приклад 12.10	N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.23 (s, 6H), 2.46 (q, 2H), 3.35 - 3.41 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.25 - 8.32 (m, 2H), 8.34 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		581.6
Приклад 12.11	4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(3-фторпропіл)-3-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.83 - 2.02 (m, 2H), 3.34 - 3.43 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.47 (t, 1H), 4.59 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.74 (q, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).		570.6
Приклад 12.12	N-[4-(2-[[5-фтор-2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]-триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.21 - 3.27 (m, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 7.08 - 7.17 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.34 (dd, 2H), 7.63 - 7.79 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		563.6

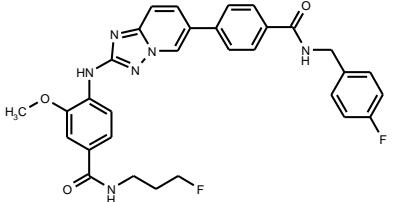
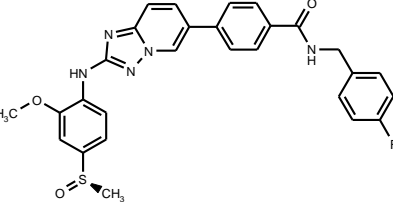
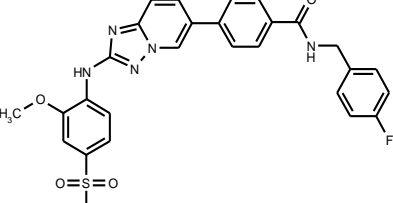
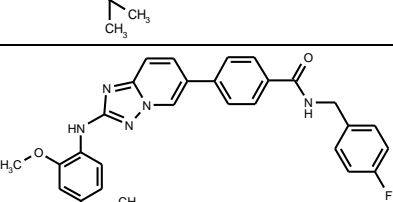
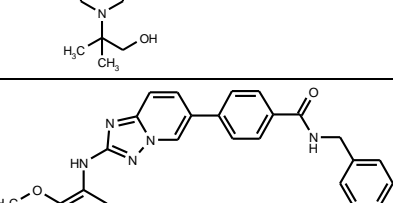
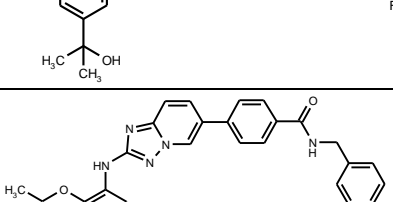
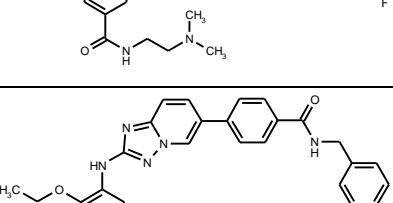
Приклад 12.13	2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфініл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.71 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.07 - 7.17 (m, 2H), 7.21 - 7.40 (m, 4H), 7.59 - 7.77 (m, 5H), 7.89 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 9.09 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).		529.6
Приклад 12.14	N-[4-(2-[[5-фтор-2-метокси-4-(метилсульфініл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід	¹ H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.79 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 2H), 7.61 - 7.76 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).		547.6
Приклад 12.15	N-[4-(2-[[4-(трет-бутилсульфамоїл)-2-метоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.14 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.10 - 7.21 (m, 3H), 7.29 - 7.48 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 4H), 7.89 - 7.98 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		602.7
Приклад 12.16	N-(4-{2-[[4-[[етил(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)аміно]метил]-2-метоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 0.82 (t, 3H), 1.01 (br. s., 6H), 2.60 (br. s., 2H), 3.27 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.25 (br. s., 1H), 6.92 (br. s., 1H), 7.02 (br. s., 1H), 7.13 (t, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.62 - 7.76 (m, 4H), 7.79 - 7.92 (m, 2H), 8.06 (br. s., 1H), 9.04 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		596.7
Приклад 12.17	2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.41 (s, 6H), 3.61 - 3.68 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.89 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.09 - 7.16 (m, 3H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.25 (s, 1H).		525.6
Приклад 12.18	N-(4-{2-[[2,4-диметоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.67 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.54 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.51 - 7.60 (m, 1H), 7.66 - 7.77 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 9.03 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).		497.5
Приклад 12.19	3-етоксі-N-етил-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно-N-метилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.12 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.35 - 3.49 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 6.98 - 7.08 (m, 2H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.69 - 7.79 (m, 4H), 7.94 (dd, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).		566.6

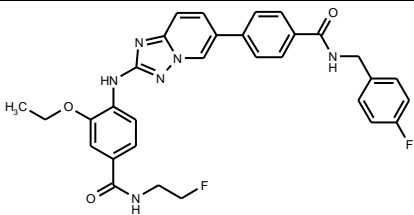
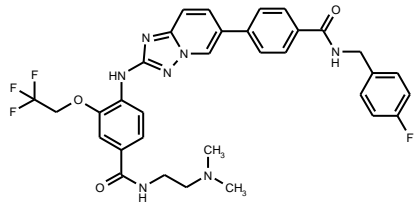
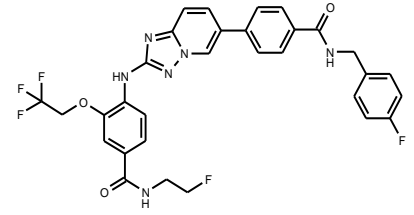
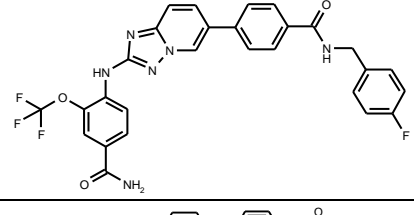
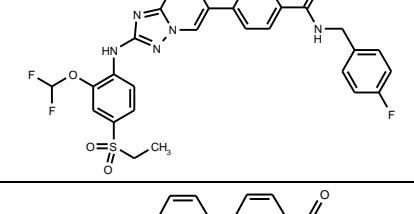
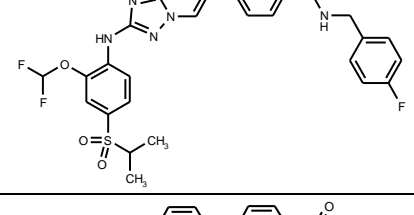
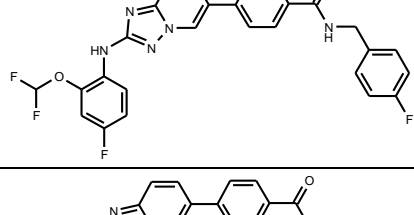
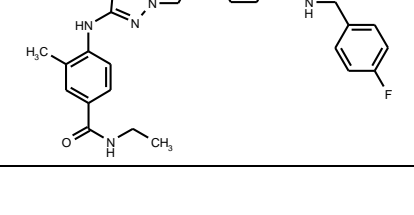
Приклад 12.20	N-[2-(диметиламіно)етил]-3-етокси-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.46 (t, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.43 (t, 2H), 3.37 (q, 2H), 3.68 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.70 - 7.81 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.11 - 9.16 (m, 1H), 10.31 (s, 1H).		595.7
Приклад 12.21	4-[[6-(4-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)феніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.05 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 3.63 - 3.76 (m, 4H), 4.92 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.60 - 7.79 (m, 7H), 7.96 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.62 (t, 1H), 9.14 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		684.7
Приклад 12.22	4-[[6-(4-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)феніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.33 (s, 6H), 3.54 (d, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.89 - 5.01 (m, 3H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 3H), 7.56 - 7.61 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 4H), 7.95 (dd, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		650.6
Приклад 12.23	N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)феніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.21 (s, 6H), 2.44 (t, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.68 (s, 2H), 4.92 (q, 2H), 7.09 - 7.24 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.58 - 7.84 (m, 7H), 7.95 (dd, 1H), 8.22 - 8.33 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.14 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).		649.6
Приклад 12.24	2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл]ацетамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.72 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.95 (q, 2H), 7.07 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.61 - 7.76 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		597.6
Приклад 12.25	4-[[6-(4-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)феніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(трифторметокси)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.64 (s, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.30 - 7.41 (m, 3H), 7.64 - 7.76 (m, 5H), 7.83 (br. s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.98 (br. s, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).		564.5
Приклад 12.26	N-[4-(2-[[2-(диформетокси)-4-пропан-2-ілсульфоніл]феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.18 (d, 6H), 3.35 - 3.47 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.68 - 7.81 (m, 6H), 7.98 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 10.31 (s, 1H).		609.6
Приклад 12.27	N-[4-(2-[[2-(диформетокси)-4-фторфеніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.67 (s, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 4H), 7.20 (1H, t), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.68 - 7.78 (m, 4H), 7.90 (dd, 1H), 8.17 - 8.28 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).		521.5

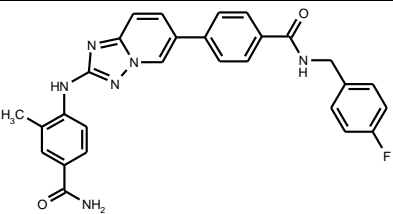
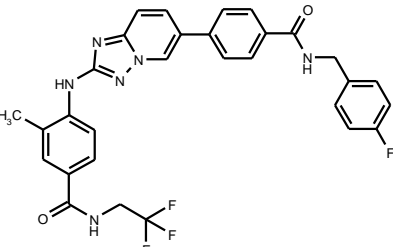
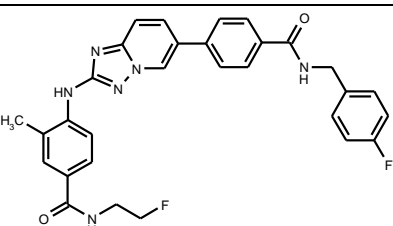
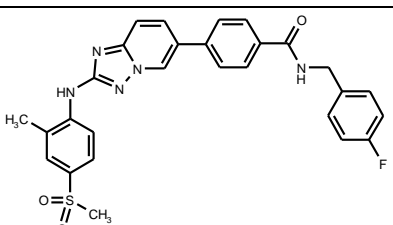
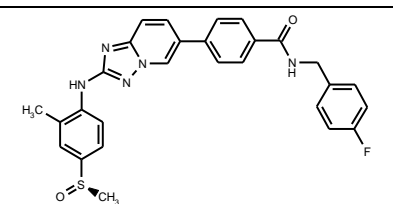
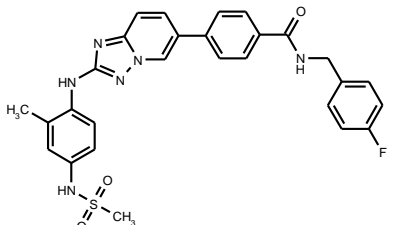
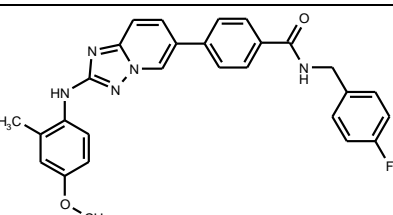
Приклад 12.28	4-{{[6-(4-{{(4-фторфеніл)-ацетил}аміно}феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.36 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.12 - 7.23 (m, 3H), 7.34 - 7.43 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.68 - 7.84 (m, 7H), 7.92 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).		494.5
Приклад 12.29	4-{{[6-(4-{{(4-фторфеніл)-ацетил}аміно}феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.38 (s, 3H), 3.65 - 3.72 (m, 2H), 3.99 - 4.15 (m, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.69 - 7.80 (m, 6H), 7.93 (dd, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.88 (t, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).		576.6
Приклад 12.30	N-(2-фторетил)-4-{{[6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.37 (s, 3H), 3.52 (q, 1H), 3.59 (q, 1H), 3.68 (s, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.60 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.68 - 7.80 (m, 6H), 7.92 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).		540.6
Приклад 12.31	4-{{[6-(4-{{(4-фторфеніл)-ацетил}аміно}феніл)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N,N,3-триметилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] ¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.31 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 7.09 - 7.16 (m, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64 - 7.74 (m, 4H), 7.86 (dd, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.95 - 9.07 (m, 1H), 10.25 (s, 1H).		522.6
Приклад 12.32	2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл]ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.43 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.65 - 7.82 (m, 7H), 7.95 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 10.32 (s, 1H).		529.6
Приклад 12.33	2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл]ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.47 - 7.54 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.68 - 7.79 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 8.19 - 8.26 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 10.31 (s, 1H).		513.6
Приклад 12.34	2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{{[2-метил-4-{{(метилсульфоніл)аміно}феніл}аміно}[[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]феніл]ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.27 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.71 (s, 4H), 7.77 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 9.40 (br. s., 1H), 10.28 (s, 1H).		544.6

Приклад 12.35	2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[(4-метокси-2-метилфеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-феніл]ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.24 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.75 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.70 (s, 4H), 7.82 (dd, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.30 (s, 1H).		481.5
Приклад 12.36	N-[4-(2-[(4-(диметиламіно)-2-метилфеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.21 (s, 3H), 2.85 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 6.53 - 6.63 (m, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 3H), 7.47 (dd, 1H), 7.69 (s, 4H), 7.80 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 10.28 (s, 1H).		494.6
Приклад 12.37	N-етил-5-[[6-(4-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)феніл]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-4-метилпіридин-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.09 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.19 - 3.35 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.56 (t, 1H), 9.03 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).		523.6
Приклад 12.38	5-[[6-(4-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)піридин-2-карбоксамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.39 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.94 - 4.15 (m, 2H), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.65 - 7.75 (m, 4H), 7.86 - 7.94 (m, 2H), 9.02 - 9.12 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		577.5
Приклад 12.39	N-[4-(2-[[2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.22 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.69 - 7.81 (m, 7H), 7.97 (dd, 1H), 8.60 (t, 1H), 9.15 (dd, 1H), 9.98 (s, 1H), 10.32 (s, 1H).		533.6
Приклад 12.40	2-(4-фтор-3-метилфеніл)-N-[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.22 (d, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.04 - 7.12 (m, 1H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.65 - 7.79 (m, 5H), 7.95 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 10.26 (s, 1H).		559.6
Приклад 12.41	2-(4-хлорфеніл)-N-[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.16 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.29 - 7.40 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 - 7.80 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).		562.0
Приклад 12.42	N-[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-фенілацетамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.16 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 7.17 - 7.35 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.62 - 7.78 (m, 5H), 7.93 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.28 (s, 1H).		527.6

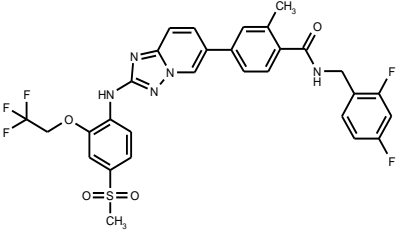
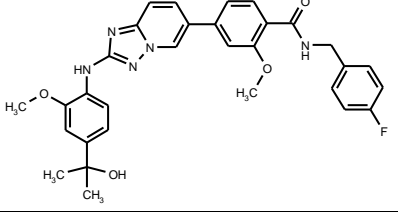
Приклад 12.43	4-[(6-{4-[(4-фторбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.94 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 6H), 7.23 (br. s., 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.32 - 8.39 (m, 2H), 9.15 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).		510.5
Приклад 12.44	4-[(6-{4-[(4-фторбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N-(2-метоксіетил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.28 (s, 3H), 3.39 - 3.51 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.59 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.10 (m, 3H), 8.31 - 8.40 (m, 2H), 8.43 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).		568.6
Приклад 12.45	4-[(6-{4-[(4-фторбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-фторетил)-3-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.49 - 3.68 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 3H), 4.61 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.32 - 7.45 (m, 2H), 7.50 - 7.63 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.89 - 7.99 (m, 2H), 7.98 - 8.11 (m, 3H), 8.32 - 8.44 (m, 2H), 8.54 - 8.68 (m, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).		556.6
Приклад 12.46	4-[(6-{4-[(4-фторбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N,N-диметилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.99 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.04 - 7.10 (m, 2H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 8.07 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 - 9.31 (m, 1H).		538.6
Приклад 12.47	N-(2,2-дифторетил)-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.60 - 3.76 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 5.96 - 6.29 (m, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.54 - 7.62 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		574.6
Приклад 12.48	N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.29 (s, 6H), 2.52 - 2.58 (m, 5H), 3.41 (q, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.32 - 8.40 (m, 3H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		581.6
Приклад 12.49	N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N-метилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.87 - 2.31 (m, 6H), 2.39 - 2.48 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.98 - 8.06 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).		595.7

Приклад 12.50	4-[(6-{4-[(4-фторбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(3-фторпропіл)-3-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.84 - 2.01 (m, 2H), 3.34 - 3.42 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.43 - 4.53 (m, 3H), 4.59 (t, 1H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.07 (m, 3H), 8.32 - 8.37 (m, 2H), 8.42 (t, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.30 (d, 1H).		570.6
Приклад 12.51	N-(4-фторбензил)-4-(2-{[2-метокси-4-(метилсульфініл)-феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.72 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 7.05 - 7.19 (m, 2H), 7.22 - 7.40 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 7.85 - 8.05 (m, 5H), 8.35 - 8.47 (m, 2H), 9.12 (t, 1H), 9.26 (s, 1H).		529.6
Приклад 12.52	4-(2-{[4-(трет-бутилсульфамоїл)-2-метоксифеніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.14 (s, 9H), 3.95 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 3H), 7.34 - 7.41 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.06 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.12 - 9.20 (m, 2H).		602.7
Приклад 12.53	4-{2-[(4-{[етил(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)аміно]-метил}-2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 0.82 (t, 3H), 1.01 (s, 6H), 2.60 (q, 2H), 3.28 (br. s., 2H), 3.65 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.27 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.84 - 8.01 (m, 6H), 8.04 (d, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.20 (s, 1H).		596.7
Приклад 12.54	N-(4-фторбензил)-4-(2-{[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метоксифеніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.41 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.90 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.05 - 7.18 (m, 3H), 7.34 (dd, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.82 - 8.00 (m, 6H), 8.05 (d, 1H), 9.09 (t, 1H), 9.20 (s, 1H).		525.6
Приклад 12.55	N-[2-(диметиламіно)етил]-3-етокси-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.46 (t, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.40 (t, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.08 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.26 - 8.32 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		595.7
Приклад 12.56	3-етоксі-N-етил-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-метилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.12 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.36 - 3.49 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.03 (br. s., 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.07 (m, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.30 - 8.36 (m, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.29 (s, 1H).		566.6

Приклад 12.57	3-етокси-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-фторетил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.47 (t, 3H), 3.54 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 4.21 (q, 2H), 4.44 - 4.53 (m, 3H), 4.61 (t, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.58 (t, 1H), 9.15 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		570.6
Приклад 12.58	N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.21 (s, 6H), 2.43 (t, 2H), 3.34 - 3.42 (m, 3H), 4.49 (d, 2H), 4.93 (q, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.59 - 7.68 (m, 2H), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.89 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 8.10 (m, 3H), 8.26 - 8.34 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		649.6
Приклад 12.59	4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-фторетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.56 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.45 - 4.53 (m, 3H), 4.62 (t, 1H), 4.94 (q, 2H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64 - 7.77 (m, 3H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.09 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.60 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).		624.6
Приклад 12.60	4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-(трифторметокси)бензамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 4.45 (d, 2H), 7.08 - 7.18 (m, 2H), 7.27 - 7.42 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.80 - 8.07 (m, 8H), 8.49 (d, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.75 (s, 1H).		564.5
Приклад 12.61	4-(2-{[2-(дифторметокси)-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.13 (t, 3H), 3.28 (q, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.38 (dd, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.67 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.54 (s, 1H).		595.6
Приклад 12.62	4-(2-{[2-(дифторметокси)-4-(пропан-2-ілсульфоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.18 (d, 6H), 3.41 (quin, 1H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.72 - 7.81 (m, 2H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.05 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.29 - 9.34 (m, 1H), 9.57 (s, 1H).		609.6
Приклад 12.63	4-(2-{[2-(дифторметокси)-4-фторфеніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 4.49 (d, 2H), 7.13 - 7.20 (m, 4H), 7.20 (t, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.61 - 7.69 (m, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 2H), 7.98 - 8.05 (m, 3H), 8.18 - 8.25 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.23 (d, 1H).		521.5
Приклад 12.64	N-етил-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.12 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.24 - 3.30 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.64 - 7.73 (m, 3H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 7.97 - 8.05 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 (s, 1H).		522.6

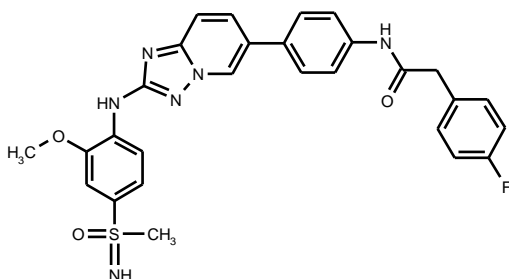
Приклад 12.65	4-[(6-{4-[(4-фторбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.37 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 7.38 (dd, 2H), 7.65 - 7.76 (m, 3H), 7.80 (br. s., 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 8.02 (d, 3H), 8.14 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).		494.5
Приклад 12.66	4-[(6-{4-[(4-фторбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.39 (s, 3H), 4.01 - 4.16 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.73 - 7.79 (m, 2H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.21 (d, 1H), 8.84 - 8.92 (m, 2H), 9.16 (t, 1H), 9.27 (s, 1H).		576.6
Приклад 12.67	4-[(6-{4-[(4-фторбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-фторетил)-3-метилбензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.38 (s, 3H), 3.53 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 4.49 (d, 3H), 4.60 (t, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.65 - 7.77 (m, 3H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 8.02 (d, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.79 (s, 1H), 9.13 (t, 1H), 9.25 (s, 1H).		540.6
Приклад 12.68	N-(4-фторбензил)-4-{2-[(2-метил-4-(метилсульфоніл)-феніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.68 - 7.77 (m, 3H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.35 - 8.40 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.28 (d, 1H).		529.6
Приклад 12.69	N-(4-фторбензил)-4-{2-[(2-метил-4-(метилсульфініл)-феніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 7.38 (dd, 2H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.05 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 9.14 (t, 1H), 9.25 (d, 1H).		513.6
Приклад 12.70	N-(4-фторбензил)-4-{2-[(2-метил-4-[(метилсульфоніл)-аміно]феніл)аміно]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.28 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 7.01 - 7.09 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 7.37 (dd, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.98 - 8.04 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.42 (br. s., 1H).		544.6
Приклад 12.71	N-(4-фторбензил)-4-{2-[(4-метокси-2-метилфеніл)-аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.25 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.48 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.55 (dd, 2H), 7.85 - 7.94 (m, 3H), 7.99 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 9.08 - 9.15 (m, 2H).		481.5

Приклад 12.72	4-[(6-{4-[(4-хлорбензил)-карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.97 (s, 3H), 4.05 - 4.17 (m, 2H), 4.50 (d, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.99 - 8.08 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		609.0
Приклад 12.73	N-(4-хлорбензил)-4-(2-{[2-метокси-4-(метилсульфоніл)-феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.50 (d, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 4H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 2H), 8.00 - 8.08 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.16 (t, 1H), 9.31 (s, 1H).		562.0
Приклад 12.74	N-(4-хлорбензил)-4-(2-{[2-метил-4-(метилсульфоніл)-феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 4H), 7.69 - 7.77 (m, 3H), 7.92 - 7.98 (m, 2H), 8.00 - 8.08 (m, 3H), 8.33 - 8.40 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.18 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).		546.0
Приклад 12.75	N-(4-хлорбензил)-4-(2-{[2-метил-4-(метилсульфоніл)-феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.49 (d, 2H), 7.33 - 7.44 (m, 4H), 7.47 - 7.53 (m, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.99 - 8.05 (m, 3H), 8.20 - 8.25 (m, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.25 (d, 1H).		530.0
Приклад 12.76	4-(2-{[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-метилбензил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.28 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.10 (m, 3H), 8.52 (d, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.32 (d, 1H).		541.6
Приклад 12.77	N-(4-метилбензил)-4-(2-{[2-метил-4-(метилсульфоніл)-феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.28 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.73 (d, 3H), 7.91 - 7.96 (m, 2H), 8.00 - 8.06 (m, 3H), 8.37 (d, 1H), 9.04 - 9.12 (m, 2H), 9.27 (d, 1H).		525.6
Приклад 12.78	N-(4-метилбензил)-4-(2-{[2-метил-4-(метилсульфоніл)-феніл]аміно}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.28 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 7.11 - 7.17 (m, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 2H), 7.65 - 7.70 (m, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 2H), 7.98 - 8.03 (m, 3H), 8.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.08 (t, 1H), 9.24 (d, 1H).		509.6
Приклад 12.79	4-[(6-{4-[(2,4-дифторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 3.97 (s, 3H), 4.06 - 4.17 (m, 2H), 4.51 (d, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.91 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 8.07 (m, 3H), 8.39 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.93 (t, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.31 (d, 1H).		610.5

Приклад 12.80	N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-4-(2-([4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 2.39 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 5.00 (q, 2H), 7.07 (td, 1H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.58 - 7.76 (m, 5H), 8.00 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.83 (t, 1H), 9.22 (d, 1H).		645.6
Приклад 12.81	N-(4-фторбензил)-4-(2-([4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метоксифеніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-2-метоксибензамід	¹ H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d ₆): δ [м.д.] = 1.41 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.46 (d, 2H), 4.93 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 7.08 - 7.18 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.74 (t, 1H), 9.28 (d, 1H).		555.6

Приклад 12.82

2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-([2-метокси-4-(S-метилсульфонімідоїл)феніл]-аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід



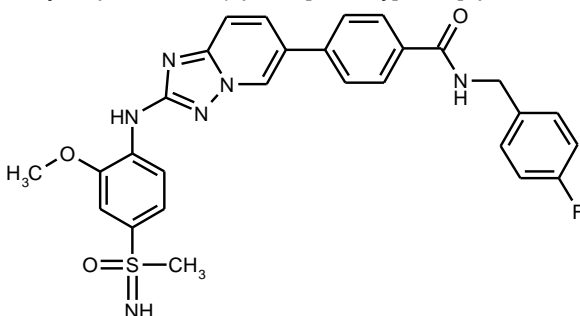
5

До перемішуваної суспензії Int10.25.04 (430 мг) в ДХМ (5 мл) додавали ТФО (1 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. До досягнення значення рН 9 додавали насичений розчин карбонату калію. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Розчин сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку перекристалізовували із дихлорметану з одержанням 302 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.03 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.63 - 7.77 (m, 5H), 7.92 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 10.29 (s, 1H).

Приклад 12.83

N-(4-фторбензил)-4-(2-([2-метокси-4-(S-метилсульфонімідоїл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід

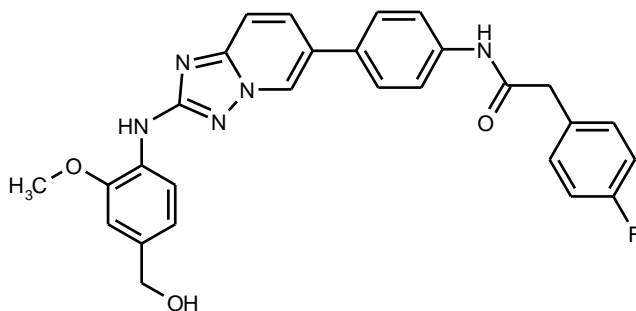


До перемішуваної суспензії Int10.25.05 (132 мг) в ДХМ (1 мл) додавали ТФО (0.5 мл). Суміш перемішували при к.т. впродовж 1 год. До досягнення значення рН 9 додавали насичений розчин карбонату калію. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ. Розчин сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку перекристалізовували із дихлорметану з одержанням 51 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆): δ [м.д.] = 3.03 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.02 (s, 1H), 4.45 (d, 2H), 7.05 - 7.19 (m, 2H), 7.26 - 7.38 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.84 - 8.07 (m, 5H), 8.43 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 9.27 (d, 1H).

Приклад 12.84

2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[4-(гідроксиметил)-2-метоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетамід

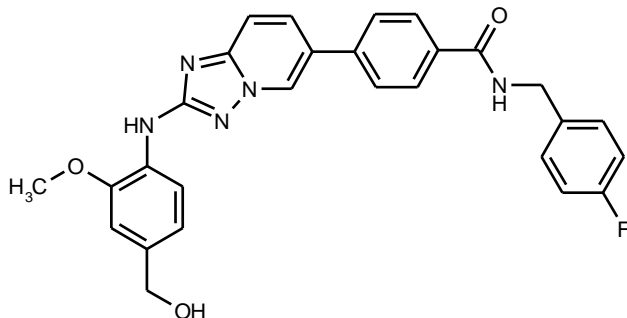


До перемішаного розчину Int10.28.02 (100 мг) в етанолі (5 мл) додавали соляну кислоту (2.0 мл; $c = 2$ н.). Суміш перемішували при к.т. впродовж 10 хвилин. До досягнення значення pH 9 додавали насичений розчин карбонату калію. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ і метанолу (суміш 10:1). Розчин сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку перекристалізовували з етанолу з одержанням 50 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.64 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.43 (d, 2H), 5.07 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 4H), 7.83 - 7.93 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.27 (s, 1H).

Приклад 12.85

N-(4-фторбензил)-4-(2-[[4-(гідроксиметил)-2-метоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензамід



До перемішаного розчину Int10.28.03 (120 мг) в етанолі (5 мл) додавали соляну кислоту (2.0 мл; $c = 2$ н.). Суміш перемішували при к.т. впродовж 10 хвилин. До досягнення значення pH 9 додавали насичений розчин карбонату калію. Суміш екстрагували за допомогою ДХМ і метанолу (суміш 10:1). Розчин сушили (сульфат натрію), і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з амінофазою давала тверду речовину, яку перекристалізовували з етанолу з одержанням 70 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H -ЯМР (300МГц, DMSO-d_6): δ [м.д.] = 3.84 (s, 3H), 4.39 - 4.50 (m, 4H), 5.08 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.07 - 7.19 (m, 2H), 7.34 (dd, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.83 - 8.03 (m, 6H), 8.13 (d, 1H), 9.11 (t, 1H), 9.23 (d, 1H).

Більше того, сполуки формули (I) даного винаходу можуть бути перетворені на будь-яку сіль, як описано в даній заявці, за допомогою будь-якого способу, який відомий спеціалісту в даній галузі техніки. Подібним чином, будь-яка сіль сполуки формули (I) даного винаходу може бути перетворена на вільну сполуку за допомогою будь-якого способу, який відомий спеціалісту в даній галузі техніки.

Фармацевтичні композиції сполук винаходу

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька сполук даного винаходу. Ці композиції можуть бути використані для досягнення бажаного фармакологічного ефекту шляхом введення пацієнту, що має потребу в цьому. Пацієнт, для цілей даного винаходу, є ссавцем, включаючи людину, що має потребу в лікуванні специфічного стану або хвороби. Тому, існуючий винахід включає фармацевтичні композиції, які складаються з фармацевтично прийнятного носія та фармацевтично ефективної кількості сполуки або її солі даного винаходу. Фармацевтично прийнятний носій - переважно носій, що відносно нетоксичний та нешкідливий для пацієнта при концентраціях, сумісних з ефективною активністю активного компонента таким чином, щоб будь-які побічні ефекти, приписувані носію, не пригнічували

сприятливі впливи активного компонента. Фармацевтично ефективна кількість сполуки переважно являє собою ту кількість, що приведе до результату або робить вплив на специфічний стан, що піддається лікуванню. Сполуки даного винаходу можна вводити з фармацевтично прийнятними носіями, відомими в даній галузі, використовуючи будь-які ефективні звичайні форми дозування, включаючи препарати з негайним, уповільненим та відстроченим вивільненням, перорально, парентерально, місцево, назально, офтальмічно, оптично, сублінгвально, ректально, вагінально і т. п.

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

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

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

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

Масляні суспензії можуть бути сформульовані шляхом суспендування активного компонента в рослинному маслі, такому як, наприклад, арахісове масло, маслинове масло, сезамове масло або кокосове масло, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Масляні суспензії можуть містити згущувач, такий як, наприклад, віск, твердий парафін або цетиловий спирт. Суспензії можуть також містити один або декілька консервантів, наприклад, етил або н-пропіл п-гідроксибензоат; один або декілька забарвлюючих засобів; один або декілька ароматичних засобів; та один або декілька підсолоджуючих засобів, таких як сахароза або сахарин.

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

Сполуки даного винаходу можна також вводити парентерально, тобто, підшкірно, внутрішньовенно, інтраокулярно, інтрасиновіально, внутрішньом'язово або інтраперітонеально, у вигляді ін'єкційних дозувань сполуки в переважно фізіологічно прийнятному розріджувачі з

фармацевтичним носієм, що може являти собою стерильну рідину або суміш рідин, таких як вода, фізіологічний розчин, водні розчини декстрази та родинних цукрів, спирт, такий як етанол, ізопропіловий спирт або гексадециловий спирт, гліколі, такі як пропіленгліколь або поліетиленгліколь, гліцеринкеталі, такі як 2,2-диметил-1,1-діоксолан-4-метанол, етери, такі як полі(етиленгліколь) 400, масло, жирна кислота, складний ефір жирної кислоти або гліцерид жирної кислоти, або ацетильований гліцерид жирної кислоти з додаванням фармацевтично прийнятної поверхнево-активної речовини, такої як мило або детергент, суспендуючого засобу, такого як пектин, карбомери, метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, або карбоксиметилцелюлоза, або емульгуючий засіб та інші фармацевтичні ад'юванти або без них.

Приклади масел, які можуть використовуватися в парентеральних препаратах даного винаходу, включають масла з нафти, тваринного, рослинного або синтетичного походження, наприклад, арахісове масло, соєве масло, сезамове масло, бавовняне масло, кукурудзяне масло, маслинове масло, вазелін і мінеральне масло. Придатні жирні кислоти включають олеїнову кислоту, стеаринову кислоту, ізостеаринову кислоту та міристинову кислоту. Придатні складні ефіри жирної кислоти включають, наприклад, етилолеат та ізопропілміристенат. Придатні мила включають солі жирної кислоти та лужного металу, амонію та триетаноламіну та придатні детергенти включають катіоноактивні детергенти, наприклад, диметилдіалкіламонію галіди, алкілпіридинію галіди, і алкіламінацетати; аніонні детергенти, наприклад, алкіл-, арил- і олефісульфонати, алкіл-, олефі-, етер- та моногліцеридсульфати та сульфосукцинати; неіонні детергенти, наприклад, оксиди жирних амінів, алканоламіди жирних кислот, та полі(оксиетилен-оксипропілен)и або кополімери етиленоксиду або пропіленоксиду; та амфотерні детергенти, наприклад, алкіл-бета-амінопропіонати та четвертинні амонієві солі 2-алкілімідазоліну, а також суміші.

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

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

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

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

Композицію винаходу можна також вводити у вигляді супозиторіїв для ректального введення активної речовини. Ці композиції можуть бути підготовлені шляхом змішування активної речовини з придатною не подразнюючою допоміжною речовиною, що є твердою за звичайних температур, але стає рідкою при ректальній температурі і тому буде танути в прямій кишці для

вивільнення активної речовини. Такі матеріали включають, наприклад, масло какао та поліетиленгліколь.

Інший препарат, що використовується в методах даного винаходу, використовує пристрій трансдермальної доставки ("пластири"). Такі трансдермальні пластири можуть використовуватися для забезпечення безперервної або переривчастої інфузії сполук даного винаходу в контрольованій кількості. Конструкція та використання трансдермальних пластирів для доставки фармацевтичних засобів відомі в даній галузі (див., наприклад, патент США № 5 023 252, опублікований 11 червня 1991 р., включений авторами шляхом посилання). Такі пластири можуть бути сконструйовані для безперервної, періодичної доставки або доставки на вимогу фармацевтичних засобів.

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

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

Композиції даного винаходу можуть також містити інші звичайні фармацевтично прийнятні компоненти, у загальному позначувані як носії або розріджувачі, по мірі необхідності або за бажанням. Можуть використовуватися звичайні процедури для підготовки таких композицій у відповідних дозуємих формах. Такі компоненти та процедури включають описані в наступних посиланнях, кожне з яких включене авторами шляхом посилання: Powell, M.F. і ін., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; та Nema, S. і ін., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

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

підкислюючі засоби (приклади включають, крім інших, оцтову кислоту, лимонну кислоту, фумарову кислоту, соляну кислоту, азотну кислоту);

підлужуючі засоби (приклади включають, крім інших, розчин амонію, карбонат амонію, діетаноламін, моноетаноламін, гідрооксид калію, борат натрію, карбонат натрію, гідроксид натрію, триетаноламін, троламін);

адсорбенти (приклади включають, крім інших, порошкоподібну целюлозу та активоване деревне вугілля);

аерозольні пропеленти (приклади включають, крім інших, вуглекислий газ, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{CIC-CCl}_2$ та CCl_3),

засоби для витиснення повітря (приклади включають, крім інших, азот та аргон);

протигрибкові консерванти (приклади включають, крім інших, бензойну кислоту, бутилпарабен, етилпарабен, метилпарабен, пропілпарабен, бензоат натрію);

антибактеріальні консерванти (приклади включають, крім інших, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, спирт бензиловий, цетилпіридинію хлорид, хлоробутанол, фенол, фенілетиловий спирт, фенілмеркурію нітрат та тимерозал);

антиоксиданти (приклади включають, крім інших, аскорбінову кислоту, аскорбіл пальмітат, бутильований гідроксианізол, бутильований гідрокситолуол, гіпофосфорну кислоту, монотіогліцерин, пропілгалат, аскорбат натрію, бісульфіт натрію, сульфоксилат формальдегід натрію, метабісульфіт натрію);

сполучні матеріали (приклади включають, крім інших, блоккополімери, природний та синтетичний каучук, поліакрилати, поліуретани, силікони, полісилоксани та кополімери бутадієнстиролу);

буферні засоби (приклади включають, крім інших, калію метафосфат, дикалію фосфат, натрію ацетат, безводний натрію цитрат і дигідрат натрію цитрату),

засоби-носії (приклади включають, крім інших, акацієвий сироп, ароматичний сироп, ароматичний еліксир, вишневий сироп, сироп какао, апельсиновий сироп, сироп, кукурудзяне масло, мінеральне масло, арахісове масло, сезамове масло, бактеріостатичний натрію хлорид для ін'єкцій та бактеріостатичну воду для ін'єкції),

- хелатуючі засоби (приклади включають, крім інших, динатрію едетат та едетову кислоту),
барвники (приклади включають, крім інших, FD&C Червоний № 3, FD&C Червоний № 20, FD&C Жовтий № 6, FD&C Синій № 2, D&C Зелений № 5, D&C Помаранчевий № 5, D&C Червоний № 8, карамель та оксид заліза червоний);
- 5 засоби, що освітлюють (приклади включають, крім інших, бентоніт);
емульгуючі засоби (приклади включають, крім інших, акацію, цетомакрогол, цетиловий спирт, гліцерилмоностеарат, лецитин, сорбітанмоноолеат, поліоксіетилен 50 моностеарат);
інкапсулюючі засоби (приклади включають, крім інших, желатин і целюлози ацетат фталат),
ароматизатори (приклади включають, крім інших, анісове масло, коричнє масло, какао,
- 10 ментол, апельсинове масло, масло м'яти та ванілін);
гігроскопічні речовини (приклади включають, крім інших, гліцерин, пропіленгліколь та сорбіт);
відмучувальні засоби (приклади включають, крім інших, мінеральне масло та гліцерин);
масла (приклади включають, крім інших, арахісове масло, мінеральне масло, маслинове
- 15 масло, арахісове масло, сезамове масло та рослинне масло);
основи мазей (приклади включають, крім інших, ланолін, гідрофільну мазь, поліетиленгліколеву мазь, ванілін, м'який гідрофільний ванілін, білу мазь, жовту мазь та мазь із трояндовою водою);
посилючі проникність засоби (трансдермальна доставка) (приклади включають, крім інших, моногідрокси- або полігідроксиспирти, моно- або полівалентні спирти, насичені або ненасичені жирні спирти, насичені або ненасичені жирні складні ефіри, насичені або ненасичені дикарбонові кислоти, ефірні масла, фосфатидил похідні, цефалін, терпени, аміді, ефіри, кетони та сечовини),
- 20 пластифікатори (приклади включають, крім інших, діетилфталат та гліцерин);
розчинники (приклади включають, крім інших, етанол, кукурудзяне масло, бавовняне масло, гліцерин, ізопропіловий спирт, мінеральне масло, олеїнову кислоту, арахісове масло, очищену воду, воду для ін'єкцій, стерильну воду для ін'єкцій та стерильну воду для іригацій);
посилючі твердість засоби (приклади включають, крім інших, цетиловий спирт, цетилові складні ефіри, віск, мікрокристалічний віск, парафін, стеариловий спирт, білий віск та жовтий віск);
- 30 основи супозиторіїв (приклади включають, крім інших, масло какао та поліетиленгліколі (суміші));
поверхнево-активні речовини (приклади включають, крім інших, бензалконію хлорид, ноноксинол 10, октоксинол 9, полісорбат 80, натрію лаурилсульфат і сорбітанмонопальмітат);
- 35 суспендуючі засоби (приклади включають, крім інших, агар, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропіл-метилцелюлозу, каолін, метилцелюлозу, трагакант та вігум);
підсолоджуючі засоби (приклади включають, крім інших, аспартам, декстрозу, гліцерин, маніт, пропіленгліколь, натрій сахарин, сорбіт та сахарозу);
- 40 таблеткові антиадгезивні речовини (приклади включають, крім інших, стеарат магнію та тальк);
таблеткові сполучні речовини (приклади включають, крім інших, акацію, альгінову кислоту, натрій карбоксиметилцелюлозу, пресований цукор, етилцелюлозу, желатин, рідку глюкозу, метилцелюлозу, незшитий полівінілпіролідон та крохмаль переджелатинізований);
- 45 розріджувачі для таблеток і капсул (приклади включають, крім інших, двоосновний кальцію фосфат, каолін, лактозу, маніт, мікрокристалічну целюлозу, порошкоподібну целюлозу, осаджений карбонат кальцію, карбонат натрію, фосфат натрію, сорбіт та крохмаль);
засоби для таблеткової оболонки (приклади включають, крім інших, рідку глюкозу, гідроксіетилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу,
- 50 етилцелюлозу, ацетат фталат целюлози та шелак);
допоміжні речовини для прямого пресування таблеток (приклади включають, крім інших, двоосновний кальцію фосфат);
таблеткові дезінтегранти (приклади включають, крім інших, альгінову кислоту, кальцій карбоксиметилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, полакрилін калію, перехресно зшитий полівінілпіролідон, натрію альгінат, натрію крохмальгліколят та крохмаль);
- 55 таблеткові ковзні речовини (приклади включають, крім інших, колоїдний кремнію діоксид, кукурудзяний крохмаль і тальк);
таблеткові змащувальні речовини (приклади включають, крім інших, стеарат кальцію, стеарат магнію, мінеральне масло, стеаринову кислоту та стеарат цинку);
- 60 пігменти таблеток/капсул (приклади включають, крім інших, діоксид титану);

таблеткові поліруючі засоби (приклади включають, крім інших, карнаубський віск та білий віск);

згущувачі (приклади включають, крім інших, бджолиний віск, цетиловий спирт та парафін);

засоби тонічності (приклади включають, крім інших, декстрозу та хлорид натрію);

5 засоби, що збільшують в'язкість, (приклади включають, крім інших, альгінову кислоту, бентоніт, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, полівінілпіролідон, альгінат натрію та трагакант); та

змочувальні засоби (приклади включають, крім інших, гептадекаетиленоксидетанол, лецитин, сорбітмоноолеат, поліоксетиленсорбітмоноолеат та поліоксетиленстеарат).

10 Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути проілюстровані в такий спосіб:

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

15 Ліофілізований порошок для в/в введення: може бути приготовлений стерильний препарат з використанням (i) 100 - 1000 мг бажаної сполуки даного винаходу у вигляді ліофілізованого порошку, (ii) 32 - 327 мг/мл цитрату натрію, і (iii) 300 - 3000 мг Декстрану 40. Формулювання розчиняють за допомогою стерильного, ін'єкційного фізіологічного розчину або 5 % декстрази до концентрації 10 - 20 мг/мл, що додатково розбавляють за допомогою фізіологічного розчину до 5 % декстрази до 0,2 - 0,4 мг/мл, та вводять або в/в болюсом або в/в інфузіями впродовж 15 - 60 хвилин.

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

25 50 мг/мл бажаної, водонерозчинної сполуки даного винаходу

5 мг/мл натрій карбоксиметилцелюлози

4 мг/мл ТВІН 80

9 мг/мл натрію хлориду

9 мг/мл бензилового спирту

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

М'які желатинові капсули: готують суміш активного компонента в харчовому маслі, такому як соєве масло, бавовняне масло або маслинове масло та вводять за допомогою насоса позитивного витиснення в розм'якшений желатин для утворення м'яких желатинових капсул, що містять 100 мг активного компонента. Капсули промивають і висушують. Активний компонент може бути розчинений у суміші поліетиленгліколя, гліцерину та сорбіту для одержання суміші препарату, що змішується з водою.

40 Таблетки: велику кількість таблеток готують відповідно до звичайних процедур таким чином, щоб одиниця дозування складала 100 мг активного компонента, 0,2 мг колоїдного кремнію діоксиду, 5 мг стеарату магнію, 275 мг мікрокристалічної целюлози, 11 мг крохмалю та 98,8 мг лактози. Можуть наноситися відповідні водні та неводні покриття для збільшення смакової привабливості, поліпшення елегантності та стабільності або затримки всмоктування.

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

Комбінована терапія

55 Сполуки даного винаходу можуть вводитися у вигляді одного фармацевтичного засобу або в комбінації з одним або декількома іншими фармацевтичними засобами, де комбінація не викликає неприйнятні побічні дії. Відповідно, даний винахід стосується й таких комбінацій. Наприклад, сполуки даного винаходу можна комбінувати з відомими анти-гіперпроліферативними засобами або засобами, застосовуваними при інших показаннях, і т. п., а також з їх добавками та комбінаціями. Засоби, застосовувані при інших показаннях, 60 включають, але не обмежуються перерахованим, анти-антиангіогенні засоби, інгібітори мітозу,

алкілюючі засоби, анти-метаболіти, ДНК-інтеркалюючі антибіотики, інгібітори фактора росту, інгібітори клітинного циклу, інгібітори ферментів, інгібітори топоізомерузи, модифікатори біологічної відповіді, або антигормони.

Додатковий фармацевтичний засіб може являти собою алдеслейкін, алендронову кислоту, альфаферон, алитретиноїн, алопуринол, алоприм, алокси, альтретамін, аміноглутетимід, амифостин, амрубіцин, амсакрин, анастрозол, анзмет, аранесп, арглабін, триоксид миш'яку, аромасин, 5-азацитидин, азатиоприн, БЦЖ або тісе БЦЖ, бестатин, бетаметазону ацетат, бетаметазону фосфат натрію, бексаротен, блеоміцину сульфат, броксуридин, бортезоміб, бусульфан, кальцитонін, кампат, капецитабін, карбоплатин, казодекс, цефезон, целмолейкін, церубідин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, кладрибін, клодронову кислоту, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, ДауноКсом, декадрон, декадрону фосфат, делестроген, денілейкін дифтітокс, депо-медрол, деслорелін, дексразоксан, діетилстилбестрол, дифлюкан, доцетаксель, доксифторидин, доксорубіцин, дронабінол, DW-166HC, елігарт, елітек, еленце, еменд, епірубіцин, епоетін альфа, епоген, ептаплатин, ергамізол, естраке, естрадіол, естрамустин фосфат натрію, етинілестрадіол, етіол, етидронову кислоту, етопифос, етопозид, фадрозол, фарстон, філграстим, фінастерид, фліграстим, флоксуридин, флуконазол, флударабін, 5-фтордеоксіуридин монофосфат, 5 фтороурацил (5-FU), фтороксиместерон, флутамід, форместан, фостеабін, фотемустин, фульвестрант, гамагарт, гемцитабін, гемтузумаб, глєевек, гліадел, глосерелін, гранісетрон HCl, гістрелін, гікамтин, гідрокортон, еритро-гідроксиналоніадеїн, гідроксисечовина, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, інтерферон альфа, інтерферон-альфа 2, інтерферон-альфа-2A, інтерферон-альфа-2B, інтерферон-альфа-n1, інтерферон-альфа-n3, інтерферон бета, інтерферон гама-1a, інтерлейкін -2, інтрон А, іреса, іринотекан, кітрил, лентинан сульфат, летрозол, лейковорин, лейпролід, лейпролід ацетат, левамизол, кальційсіль левофолієвої кислоти, левотроїд, левоксил, ломустин, лонідамін, маринол, мехлоретамін, мекобаламін, медроксипрогістерону ацетат, мегістрол ацетат, мелфалан, менест, 6-меркаптопурин, Месна, метотрексат, метвікс, мілтефосин, міноциклін, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, модренал, міоцет, недаплатин, нойласту, ноймегу, нойпоген, нілутамід, нолвадекс, NSC-631570, OCT-43, остреотид, ондансетрон HCl, орапред, оксаліплатин, паклітаксел, педіапред, пегаспаргаз, пегасис, пентостатин, піцибаніл, пілокарпін HCl, піраубіцин, плікаміцин, натрію порфімер, преднімустин, преднізолон, преднізон, премарин, прокарбазин, прокрит, ралтитрексед, ребіф, реній-18бетидронат, ритуксимаб, роферон-А, ромуртид, салаген, сандостатин, сарграмостим, семустин, сізофіран, собузоксан, солу-медрол, спарфозову кислоту, терапію стовбурними клітинами, стрептозоцин, стронцій-89 хлорид, синтроїд, тамоксифен, тамсулозин, тасонермін, тастолактон, таксотеру, тецелейкін, темозоломід, теніпосид, тестостерону пропіонат, тестред, тіогуанін, тіотепу, тиротропін, тилудронову кислоту, топотекан, тореміфен, тоситумомаб, трастузумаб, треоульфан, третиноїн, трексал, триметилмеламін, триметрексад, трипторелін ацетат, трипторелін памоат, UFT, уридин, валрубіцин, веснаринон, вінбластин, вінкрістин, віндезин, вінорелбін, віруліцин, зинегарт, зиносатин, стимуламер, зофран, ABI-007, аколбіфен, актимун, афінітак, аміноптерин, арзоксифен, азоприсніл, атаместан, атрасентан, сорафеніб, авастин, CCI-779, CDC-501, целебрекс, цетуксимаб, криснатол, ципротерону ацетат, децитабін, DN-101, доксорубіцин-MTC, dSLIM, дутастерид, едотекарин, ефлорнітин, ексатекан, фенретинід, гістаміну дигідрохлорид, гістреліновий гідрогель, гольмій 166 DOTMP, ібадронову кислоту, інтерферон гама, інтрон-PEG, іксабелілон, гемоціанін, L-651582, ланреотид, лазофоксифен, лібру, лонафарніб, міпроксифен, мінодронат, MS 209, ліпосомал MTP-PE, MX-6, нафарелін, неморубіцин, неовастат, нолатрексед, облімерсен, онко-TCS, осидем, паклітаксель поліглутамат, памідронат динатрій, PN-401, QS-21, квазепам, R-1549, ралоксифен, ранпірнас, 13 цис-ретиноеву кислоту, сатраплатин, сеокальцитол, T-138067, тарцеву, таксопрексин, тимосин альфа 1, тіазофурин, типіфарніб, тирапазамін, TLK-286, тореміфен, TransMID-107R, валсподар, вапреотид, ваталаніб, ветрепорфин, вінфлунін, Z-100, золедронову кислоту або їх комбінації.

Необов'язкові антигіперпроліферативні засоби, які можуть бути додані в композицію, включають, без обмеження перерахованим, сполуки, перераховані в режимах протиракової хіміотерапії в 11^{my} виданні Merck Index, (1996), який включений авторами шляхом посилання, такі як аспарагіназа, блеоміцин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, коласпаза, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, даунорубіцин, доксорубіцин (адріаміцин), епірубіцин, етопозид, 5-фтороурацил, гексаметилмеламін, гідроксисечовина, іфосфамід, іринотекан, лейковорин, ломустин, мехлоретамін, 6-меркаптопурин, месна, метотрексат, мітоміцин С, мітоксантрон, преднізолон, преднізон, прокарбазин, ралоксифен, стрептозоцин, тамоксифен, тіогуанін, топотекан, вінбластин, вінкрістин і віндезин.

Інші антигіперпроліферативні засоби, придатні для використання з композицією винаходу, включають, без обмеження перерахованим, такі сполуки, які призначені для використання в лікуванні неопластичних хвороб в Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Дев'яте видання), редактор Molinoff і ін., опубл. McGraw-Hill, сторінки 1225-1287, (1996), який включений авторами шляхом посилання, такі як аміноглутетимід, L- аспарагіназа, азатіоприн, 5-азацитидин кладрибін, бусульфан, діетилстилбестрол, 2',2'-дифтордезоксцитидин, доцетаксель, еритрогідроксиноніл аденін, етинілестрадіол, 5-фтордезоксіуридин, 5-фтордезоксіуридину монофосфат, флударабін фосфат, фтороксиместерон, флутамід, гідроксипрогестерону капроат, ідарубіцин, інтерферон, медоксипрогестерону ацетат, мегестролу ацетат, мелфалан, мітотан, паклітаксель, пентостатин, N-фосфонацетил-L-аспартат (PALA), плікаміцин, семустин, теніпозид, пропіонат тестостерону, тіотепа, триметилмеламін, уридин і винорелбін.

Інші антигіперпроліферативні засоби, придатні для використання з композицією винаходу, включають, без обмеження перерахованим, інші антиракові засоби, такі як епотилон і його похідні, іринотекан, ралоксифен і топотекан.

Сполуки винаходу також можуть вводитися в комбінації з білковими терапевтичними засобами. Такі білкові терапевтичні засоби, придатні для лікування раку або других ангіогенних порушень і для застосування з композиціями винаходу, включають, але не обмежуються перерахованим, інтерферон (наприклад, інтерферон альфа, бета або гама) супраагоністичні моноклональні антитіла, тьюбінген, TRP-1 білкова вакцина, колостринін, анти-FAP антитіло, YH-16, гемтузумаб, інфліксимаб, цетуксимаб, трастузумаб, денілейкін дифтитокс, ритуксимаб, тімозин альфа 1, бевацизумаб, меказермін, меказермін ринфабат, опрелвекін, наталізумаб, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT-828, ErbB2-специфічний імунотоксин, SGN-35, MT-103, ринфабат, AS-1402, B43-геністеїн, радіоімунотерапевтичні засоби на основі L-19, AC-9301, NY-ESO-1 вакцина, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, авіскупін, MDX-1307, Her-2 вакцина, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1.3, IGN-311, ендостатин, волоциксимаб, PRO-1762, лексатумумаб, SGN-40, пертузумаб, EMD-273063, L19-IL-2 злитий білок, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, тігипотид, CAT-3888, лабетузумаб, радіоізотоп-зв'язаний лінтузумаб, який опромінює альфа-частинки, EM-1421, надгостра вакцина, тукотузумаб целмолейкін, галіксимаб, HPV-16-E7, жавелін - рак передміхурової залози, жавелін - меланома, NY-ESO-1 вакцина, EGF вакцина, CYT-004-MelQbG10, WT1 пептид, ореговомаб, офатумумаб, залутумумаб, цинтредекін бесудотокс, WX-G250, альбуферон, афліберцепт, деносумаб, вакцина, CTP-37, ефунгумаб, або 131I-chTNT-1/B. Моноклональні антитіла, придатні як білковий терапевтичний засіб включають, але не обмежуються перерахованим, муромонаб-CD3, абциксимаб, едреколомаб, даклізумаб, гентузумаб, алемтузумаб, ібритумомаб, цетуксимаб, бевіцизумаб, ефалізумаб, адалімумаб, омалізумаб, муромонаб-CD3, ритуксимаб, даклізумаб, трастузумаб, палівізумаб, базиліксимаб і інфліксимаб.

Як правило, застосування цитотоксичних і/або цитостатичних засобів в комбінації з сполукою або композицією даного винаходу сприятиме:

(1) одержанню кращої ефективності в зниженні росту пухлини або навіть усунення пухлини у порівнянні з введенням тільки одного засобу,

(2) забезпеченню введення меншої кількості хіміотерапевтичних засобів, що вводяться,

(3) забезпеченню хіміотерапевтичного лікування, яке добре переноситься пацієнтом з меншою кількістю шкідливих фармакологічних ускладнень, ніж спостерігаються при монохіміотерапіях та певних інших комбінованих терапіях,

(4) забезпеченню лікування більш широкого спектра різних типів раку у ссавців, особливо людей,

(5) забезпеченню більш високого показника відповіді серед пацієнтів, що лікуються,

(6) забезпеченню більш тривалого часу виживання серед пацієнтів, що лікуються, порівняно зі стандартними хіміотерапевтичними лікуваннями,

(7) забезпеченню більш тривалого часу до прогресії пухлини, і/або

(8) одержанню результатів ефективності і переносимості, принаймні настільки ж хороших, як результати для засобів, використовуваних окремо, порівняно з відомими випадками, коли комбінації інших протиракових засобів здійснюють антагоністичні ефекти.

Методи сенсibilізації клітин до радіації

В окремому варіанті здійснення даного винаходу, сполуку даного винаходу можна застосовувати для сенсibilізації клітини до радіації. Тобто, обробка клітини сполукою даного винаходу перед обробкою клітини опроміненням робить клітину більш сприйнятливою до ушкодження ДНК і некрозу, чим якщо би клітину обробили опроміненням за відсутності будь-якої обробки сполукою даного винаходу. В одному аспекті, клітину обробляють принаймні

однією сполукою даного винаходу.

Таким чином, даний винахід також забезпечує спосіб умертвіння клітини, при якому в клітину вводять одну або декілька сполук даного винаходу в комбінації зі звичайною променевою терапією.

5 Даний винахід також забезпечує спосіб надання клітині більшої сприйнятливості до некрозу, при якому клітину обробляють однією або декількома сполуками даного винаходу перед визначеною обробкою клітини, ціль якої - викликати або індукувати некроз клітини. В одному аспекті, після того, як клітину обробляють однією або декількома сполуками даного винаходу, клітину обробляють принаймні однією сполукою, або принаймні одним методом, або їх комбінацією, для того, щоби викликати ушкодження ДНК з метою інгібування функції нормальної клітини або умертвіння клітини.

10 В одному варіанті здійснення винаходу, клітину умертвляють шляхом обробки клітини принаймні одним засобом, що ушкоджує ДНК. Тобто, після обробки клітини однією або декількома сполуками даного винаходу з метою сенсibilізувати клітину до некрозу, клітину обробляють принаймні одним засобом, що ушкоджує ДНК з метою умертвіння клітини. Засоби, що ушкоджують ДНК, придатні для даного винаходу, включають, але не обмежуються перерахованим, хіміотерапевтичні засоби (наприклад, цисплатин), іонізуюче випромінювання (рентгенівське випромінювання, ультрафіолетове випромінювання), карциногенні речовини, і мутагенні засоби.

20 В іншому варіанті, клітину умертвляють шляхом обробки клітини принаймні одним методом, ціль якого - викликати або індукувати ушкодження ДНК. Такі методи включають, але не обмежуються перерахованим, активацію шляхів передачі сигналів в клітинах, що приводить до ушкодження ДНК, коли даний шлях активується, інгібування шляхів передачі сигналів в клітинах, що приводить до ушкодження ДНК, коли даний шлях інгібується, і індукування біохімічної зміни в клітині, де зміна приводить до ушкодження ДНК. Як необмежувачий приклад, можна інгібувати шлях ДНК-репарації в клітині, Таким чином запобігаючи репарації ушкодженої ДНК і, у результаті, аномального накопичення ушкоджень ДНК в клітині.

25 В одному аспекті даного винаходу, сполуку винаходу вводять в клітину перед опроміненням або іншим індукуванням ушкодження ДНК в клітині. В другому аспекті даного винаходу, сполуку винаходу вводять в клітину разом із опроміненням або іншим індукуванням ушкодження ДНК в клітині. У ще одному аспекті даного винаходу, сполуку винаходу вводять в клітину безпосередньо після початку опромінення або іншого індукування ушкодження ДНК в клітині.

В іншому аспекті, клітина є клітиною в умовах *in vitro*. В іншому варіанті, клітина є клітиною в умовах *in vivo*.

35 Як згадувалося вище, несподівано було виявлено, що сполуки даного винаходу, ефективно інгібують Mps-1, і тому їх можна використовувати для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, невідповідних клітинних імунних відповідей, або невідповідних клітинних запальних відповідей, або захворювань, які супроводжуються неконтрольованим(-ою) ростом клітин, проліферацією і/або життєздатністю, невідповідними клітинними імунними відповідями, або невідповідними клітинними запальними відповідями, зокрема, де неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні клітинні запальні відповіді опосередковуються Mps-1, таких як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

50 Внаслідок цього, відповідно до іншого аспекту, даний винахід охоплює сполуку загальної формули (I) або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема її фармацевтично прийнятну сіль, або суміш таких, як описано і визначено в даній заявці, для застосування для лікування або профілактики захворювання, як згадувалося вище.

55 Іншим окремим аспектом даного винаходу внаслідок цього є застосування сполуки загальної формули (I), описаної вище, або її стереоізомера, таутомера, N-оксиду, гідрату, сольвату, або солі, зокрема її фармацевтично прийнятної солі, або суміші таких, для профілактики або лікування захворювання.

60 Іншим окремим аспектом даного винаходу внаслідок цього є застосування сполуки загальної формули (I), описаної вище, для виготовлення фармацевтичної композиції для лікування або профілактики захворювання.

Захворювання, зазначені у двох попередніх параграфах являють собою захворювання неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, невідповідних клітинних імунних відповідей, або невідповідних клітинних запальних відповідей, або захворювання, які супроводжуються неконтрольованим(-ою) ростом клітин, проліферацією і/або життєздатністю, невідповідними клітинними імунними відповідями, або невідповідними клітинними запальними відповідями, зокрема, де неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні клітинні запальні відповіді опосередковуються Mps-1, такі як, наприклад, гематологічні пухлини, солідні пухлини, і/або їх метастази, наприклад, лейкої і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Термін "невідповідний" в контексті даного винаходу, зокрема, в контексті виразів "невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні клітинні запальні відповіді", використовуваних тут, слід розуміти як такий, що переважно означає відповідь, яка є меншою, або більшою за нормальну, і яка пов'язана з, відповідає за, або приводить до патології вищевказаних захворювань.

Переважно, застосування здійснюють при лікуванні або профілактиці захворювань, де захворювання являють собою гематологічні пухлини, солідні пухлини і/або їх метастази.

Спосіб лікування гіперпроліферативних порушень

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

Приклади раку молочної залози включають, крім інших, інвазивну дуктальну карциному, інвазивну лобулярну карциному, дуктальну карциному in situ та лобулярну карциному in situ.

Приклади ракових утворень дихальних шляхів включають, крім інших, дрібноклітинну й недрібноклітинну карциному легені, а також аденому бронха та плевропульмонарну бластому.

Приклади ракових утворень головного мозку включають, крім інших, гліому стовбур головного мозку та гіпофальмічну гліому, астроцитому мозочка та мозку, медулобластому, епендимому, а також нейроектодермальну та шишкоподібну пухлину.

Пухлини чоловічих репродуктивних органів включають, крім інших, рак простати і яєчка. Пухлини жіночих репродуктивних органів включають, крім інших, рак ендометрію, шейки матки, яєчника, піхви й вульви, а також саркому матки.

Пухлини травного тракту включають, крім інших, анальний рак, рак ободової кишки, колоректальний рак, рак стравоходу, жовчного міхура, шлунку, підшлункової залози, ректальний рак, рак тонкої кишки та слинної залози.

Пухлини сечових шляхів включають, крім інших, рак сечового міхура, рак чоловічого статевих члена, рак нирки, ниркової балії, сечоводу, уретри, та людський папілярний рак нирок.

Очні ракові утворення включають, крім інших, внутрішньоочну меланому та ретинобластому.

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

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

Ракові утворення голови та шиї включають, крім інших, гортанний, гіпофарингіальний, носоглотковий, орофарингеальний рак, рак губ та ротової порожнини та лусочковоклітинний. Лімфоми включають, крім інших, зв'язану зі СНІДом лімфому, неходжкінську лімфому, шкірну Т-клітинну лімфому, лімфому Беркіта, хворобу Ходжкіна та лімфому центральної нервової

системи.

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

Лейкемії включають, крім інших, гостру мієлоїдну лейкемію, гостру лімфообластну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію та волоссяноклітинну лейкемію.

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

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

Способи лікування кіназних порушень

Даний винахід також забезпечує способи лікування порушень, пов'язаних з аберантною активністю мітогенної позаклітинної кінази, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, удар, серцеву недостатність, гепатомегалію, кардіомегалію, діабет, синдром Альцгеймера, фіброзно-кистозну дегенерацію, симптоми відторгнення ксенотрансплантата, септичний шок або астму.

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

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

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

Методи лікування ангіогенного порушення

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

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

Доза і введення

На підставі стандартних лабораторних методів, відомих для оцінки сполук, корисних для лікування гіперпроліферативних порушень та ангіогенних порушень, за допомогою стандартних тестів на токсичність та стандартні фармакологічні випробування для визначення лікування станів, ідентифікованих вище у ссавців, і шляхом порівняння цих результатів з результатами відомих ліків, які використовуються для лікування цих станів, може бути легко визначене ефективне дозування сполук даного винаходу для лікування кожного бажаного показання.

Кількість активного компонента, що буде вводиться при лікуванні одного із цих станів, може широко варіюватися відповідно до таких розглянутих факторів, як конкретна сполука та використовувана одиниця дозування, спосіб введення, період лікування, вік і стать пацієнта, що піддається лікуванню, та природи та ступеня стану, що піддається лікуванню.

Загальна кількість активного компонента, що буде вводиться, взагалі коливається приблизно від 0,001 мг/кг до приблизно 200 мг/кг маси тіла на добу, і переважно приблизно від 0,01 мг/кг до приблизно 20 мг/кг маси тіла на добу. Клінічно корисні схеми дозування будуть коливатися від дозування один-три рази на добу до дозування один раз кожні чотири тижні. Крім того, "перерви в прийомі препарату", протягом яких пацієнт не приймає препарат протягом певного проміжку часу, можуть бути вигідними для загальної рівноваги між фармакологічним ефектом і переносимістю. Одиниця дозування може містити приблизно від 0,5 мг приблизно до 1500 мг активного компонента, і може вводиться один або кілька разів у добу або менше одного разу за добу. Середнє добове дозування для введення шляхом ін'єкції, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підшкірні та парентеральні ін'єкції, та використання методик інфузії переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового ректального дозування переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового піхвового дозування переважно буде становити від 0,01 до 200 мг/кг загальної маси тіла. Режим середнього добового місцевого дозування переважно буде становити від 0,1 до 200 мг, які застосовують один - чотири рази на добу. Трансдермальна концентрація буде переважно такою, яка необхідна для підтримання добової дози від 0,01 до 200 мг/кг. Режим середнього добового дозування інгаляцією переважно буде становити від 0,01 до 100 мг/кг загальної маси тіла.

Звичайно певний початковий і триваючий режим дозування для кожного пацієнта будуть варіювати залежно від природи та важкості стану, визначеного лікуючим діагностом, активності певної використовуваної сполуки, віку та загального стану пацієнта, часу введення, шляху введення, швидкості виведення препарату з організму, комбінацій речовин, і т. п. Бажаний спосіб лікування та кількість доз сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі або складного ефіру або їх комбінації можуть бути встановлені кваліфікованими фахівцями в даній галузі, що використовують звичайні тести лікування.

Переважно, захворювання вищезазначеного способу являють собою гематологічні пухлини, солідну пухлину і/або їх метастази.

Сполуки даного винаходу можуть застосовуватися, зокрема, для терапії і попередження, тобто, профілактики, росту пухлини і метастазів, зокрема, у випадку солідних пухлин при всіх показаннях і на всіх стадіях, з або без попереднього лікування росту пухлини.

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

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

Біологічний аналіз: Аналіз проліферації

Культивовані пухлинні клітини (MCF7, клітини гормонально-залежної карциноми молочної залози людини, ATCC HTB22; NCI-H460, клітини недрібноклітинної карциноми легень людини, ATCC HTB-177; DU 145, клітини гормонально-незалежної карциноми передміхурової залози людини, ATCC HTB-81; HeLa-MaTu, клітини карциноми шийки матки людини, EPO-GmbH, Берлін; HeLa-MaTu-ADR, клітини резистентної до множини лікарських препаратів карциноми шийки матки людини, EPO-GmbH, Берлін; HeLa, клітини пухлини шийки матки людини, ATCC CCL-2; B16F10, клітини меланоми миші, ATCC CRL-6475) платували при густині 5000 клітин/лунку (MCF7, DU145, HeLa-MaTu-ADR), 3000 клітин/лунку (NCI-H460, HeLa-MaTu, HeLa), або 1000 клітин/лунку (B16F10) в 96-лунковий мультититраційний планшет в 200 мкл відповідного живильного середовища для клітин, доповненого 10 %-ною фетальною телячою сироваткою. Через 24 години, клітини одного планшета (планшет нульової точки) забарвлювали кристалічним фіолетовим (див. нижче), в той час як середовище інших планшетів замінювали на свіже живильне середовище для культур (200 мкл), до якого додавали досліджувані речовини в різних концентраціях (0 мкМ, а також в діапазоні 0.01-30 мкМ; кінцева концентрація розчинника, диметилсульфоксиду, становила 0.5 %). Клітини інкубували впродовж 4 днів за присутності досліджуваних речовин. Проліферацію клітин визначали шляхом забарвлювання клітин кристалічним фіолетовим: клітини фіксували шляхом додавання при кімнатній температурі 20 мкл/точку вимірювання 11 %-вого розчину глутарового альдегіду на 15 хвилин. Після трьох циклів промивання фіксованих клітин водою, планшети сушили при кімнатній температурі. Клітини забарвлювали шляхом додавання 100 мкл/точку вимірювання 0.1 %-вого розчину кристалічного фіолетового (рН 3.0). Після трьох циклів промивання забарвлених клітин

водою, планшети сушили при кімнатній температурі. Барвник розчиняли шляхом додавання 100 мкл/точку вимірювання 10 %-вого розчину оцтової кислоти. Екстинкцію визначали шляхом фотометрії на довжині хвилі 595 нм. Зміну кількості клітин, у відсотках, розраховували шляхом нормування виміряних значень до значень екстинкції планшета нульової точки (=0 %) і екстинкції необроблених (0 мкМ) клітин (=100 %). Значення IC₅₀ визначали за допомогою 4-х параметричної підгонки з використанням програмного забезпечення для внутрішнього користування.

Mps-1 аналіз кіназної активності при концентрації АТФ 10 мкМ

Кіназа Mps-1 людини фосфорилує біотинілований субстратний пептид. Виявлення фосфорильованого продукту досягають за допомогою резонансного перенесення енергії флуоресценції з розрізненням за часом (TR-FRET) від міченого європієм анти-фосфо-Серин/Треонін антитіла як донора до стрептавідину, міченого поперечно зшитим алофікоціаніном (SA-XLent) як акцептора. Сполуки тестували щодо їх інгібування кіназної активності.

Використовували N-кінцеву GST-мічену повнорозмірну рекомбінантну Mps-1 кіназу людини (придбана у Invitrogen, Karlsruhe, Німеччина, кат. № PV4071). Як субстрат для кіназної реакції використовували біотинілований пептид амінокислотної послідовності біотин-Ahx-PWDPDDADITEILG (C-кінець в амідній формі, придбаний у Biosynthan GmbH, Берлін).

Для аналізу 50 нл розчину 100-кратної концентрації тестовані сполуки в ДМСО піпетувати в чорний малооб'ємний 384-лунковий мікротитраційний планшет (Greiner Bio-One, Фрікенхаузен, Німеччина), додавали 2 мкл розчину Mps-1 в буфері для аналізу [0.1 мМ ортованадат натрію, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ DTT, 25 мМ Hepes pH 7.7, 0.05 % BSA (мас./об.), 0.001 % Pluronic F-127], і суміш інкубували впродовж 15 хв. при 22°C з метою забезпечити попереднє зв'язування тестованих сполук до Mps-1 перед початком кіназної реакції. Потім кіназну реакцію починали шляхом додавання 3 мкл розчину 16.7 мкМ аденозинтрифосфату (АТФ, 16.7 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналізованого об'єму становить 10 мкМ) і пептидного субстрату (1.67 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналізованого об'єму становить 1 мкМ) в буфері для аналізу, і одержувану суміш інкубували впродовж часу реакції 60 хв. при 22°C. Концентрацію Mps-1 при аналізі регулювали з урахуванням активності партії ферменту, і вибирали придатною для отримання результатів аналізу в лінійній ділянці, звичайні концентрації ферменту перебували в діапазоні біля 0.5 нМ (кінцева конц. в 5 мкл аналізованого об'єму). Реакцію зупиняли шляхом додавання 5 мкл розчину TR-FRET реагентів для виявлення (100 мМ Hepes pH 7.4, 0.1 % BSA, 40 мМ EDTA, 140 нМ стрептавідин-XLent [# 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Маркуль, Франція], 1.5 нМ анти-фосфо (Ser/Thr)-Європій-антитіло [#AD0180, PerkinElmer LAS, Родгау-Югесхайм, Німеччина]. Замість 1.5 нМ анти-фосфо(Ser/Thr)-Європій-антитіла, можна використовувати суміш 2 нМ неміченого анти-фосфо ser/thr-pro антитіла MPM-2 [Millipore кат. № 05-368] і 1 нМ LANCE EU-W1024 міченого анти-мишачого IgG антитіла [Perkin-Elmer, продукт № AD00777].

Одержувану суміш інкубували впродовж 1 год. при 22°C щоб забезпечити зв'язування фосфорильованого пептиду до анти-фосфо(Ser/Thr)-Європій-антитіла. Потім кількість фосфорильованого субстрату встановлювали шляхом вимірювання резонансного перенесення енергії від міченого європієм анти-фосфо(Ser/Thr) антитіла до стрептавідин-XLent. Таким чином, випромінення флуоресценції на довжинах хвиль 620 нм і 665 нм після збудження на довжині 350 нм вимірювали в TR-FRET ридері Viewlux (PerkinElmer LAS, Родгау-Югесхайм, Німеччина). Як міра кількості фосфорильованого субстрату було взяте "скоректоване з урахуванням холостого дослідження нормоване відношення" (характерна величина, що реєструється Viewlux, аналогічна традиційному відношенню емісії на довжинах хвиль 665 нм і 622 нм, де перехресні викривлення холостого дослідження і Eu-донора віднімають від 665 нм сигналу перед обчисленням відношення). Дані нормували (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, всі інші компоненти аналізованої суміші, але без ферменту = 100 % інгібування). Тестовані сполуки тестували на одному і тому ж мікротитраційному планшеті при 10 різних концентраціях в діапазоні від 20 мкМ до 1 нМ (20 мкМ, 6.7 мкМ, 2.2 мкМ, 0.74 мкМ, 0.25 мкМ, 82 нМ, 27 нМ, 9.2 нМ, 3.1 нМ і 1 нМ, серії розведень готували перед аналізом виходячи з рівня 100-кратної конц. основних розчинів серією розведень 1:3) із забезпеченням подвійних значень для кожної концентрації, і значення IC₅₀ розраховували за допомогою 4-х параметричної підгонки з використанням програмного забезпечення для внутрішнього користування.

Mps-1 аналіз кіназної активності при концентрації АТФ 2 мМ

Кіназа Mps-1 людини фосфорилує біотинілований субстратний пептид. Виявлення фосфорильованого продукту досягають за допомогою резонансного перенесення енергії флуоресценції з розрізненням за часом (TR-FRET) від міченого європієм анти-фосфо-

Серин/Треонін антитіла як донора до стрептавідину, міченого поперечно зшитималофікоціаніном (SA-XLent) як акцептора. Сполуки тестували щодо їх інгібування кіназної активності.

Використовували N-кінцеву GST-мічену повнорозмірну рекомбінантну Mps-1 кіназу людини (придбана у Invitrogen, Karlsruhe, Німеччина, кат. № PV4071). Як субстрат для кіназної реакції використовували біотинілований пептид амінокислотної послідовності біотин-Ahx-PWDPPDADITEILG (C-кінець в амідній формі, придбаний у Biosynthan GmbH, Берлін).

Для аналізу 50 нл розчину 100-кратної концентрації тестованієї сполуки в ДМСО піпетувати в чорний малооб'ємний 384-лунковий мікротитраційний планшет (Greiner Bio-One, Фрікенхаузен, Німеччина), додавали 2 мкл розчину Mps-1 в буфері для аналізу [0.1 мМ ортованадат натрію, 10 мМ MgCl₂, 2 мМ DTT, 25 мМ Hepes pH 7.7, 0.05 % BSA (мас./об.), 0.001 % Pluronic F-127], і суміш інкубували впродовж 15 хв. при 22°C з метою забезпечити попереднє зв'язування тестованих сполук до Mps-1 перед початком кіназної реакції. Потім кіназну реакцію починали шляхом додавання 3 мкл розчину 3.33 мкМ аденозинтрифосфату (АТФ, 3.3 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналізованого об'єму становить 2 мкМ) і пептидного субстрату (1.67 мкМ => кінцева конц. в 5 мкл аналізованого об'єму становить 1 мкМ) в буфері для аналізу, і одержувану суміш інкубували впродовж часу реакції 60 хв. при 22°C. Концентрацію Mps-1 при аналізі регулювали з урахуванням активності партії ферменту, і вибирали придатною для отримання результатів аналізу в лінійній ділянці, звичайні концентрації ферменту перебували в діапазоні біля 0.5 нМ (кінцева конц. в 5 мкл аналізованого об'єму). Реакцію зупиняли шляхом додавання 5 мкл розчину TR-FRET реагентів для виявлення (100 мМ Hepes pH 7.4, 0.1 % BSA, 40 мМ EDTA, 140 нМ стрептавідин-XLent [# 61GSTXLB, Fa. Cis Biointernational, Маркуль, Франція], 1.5 нМ анти-фосфо (Ser/Thr)-Європей-антитіло [#AD0180, PerkinElmer LAS, Родгау-Югесхайм, Німеччина]. Замість 1.5 нМ анти-фосфо(Ser/Thr)-Європей-антитіла, можна використовувати суміш 2 нМ неміченого анти-фосфо ser/thr-pro антитіла MPM-2 [Millipore кат. № 05-368] і 1 нМ LANCE EU-W1024 міченого анти-мишачого IgG антитіла [Perkin-Elmer, продукт № AD0077]).

Одержувану суміш інкубували впродовж 1 год. при 22°C щоби забезпечити зв'язування фосфорилованого пептиду до анти-фосфо(Ser/Thr)-Європей-антитіла. Потім кількість фосфорилованого субстрату встановлювали шляхом вимірювання резонансного перенесення енергії від міченого європей-анти-фосфо(Ser/Thr) антитіла до стрептавідин-XLent. Таким чином, випромінювання флуоресценції на довжинах хвиль 620 нм і 665 нм після збудження на довжині 350 нм вимірювали в TR-FRET ридері Viewlux (PerkinElmer LAS, Родгау-Югесхайм, Німеччина). Як міра кількості фосфорилованого субстрату було взяте "скоректоване з урахуванням холостого дослідження відношення" (характерна величина, що реєструється Viewlux, аналогічна традиційному відношенню емісії на довжинах хвиль 665 нм і 622 нм, де перехресні викривлення холостого дослідження і Eu-донора віднімають від 665 нм сигналу перед обчисленням відношення). Дані нормували (ферментативна реакція без інгібітору = 0 % інгібування, всі інші компоненти аналізованої суміші, але без ферменту = 100 % інгібування). Тестовані сполуки тестували на одному і тому ж мікротитраційному планшеті при 10 різних концентраціях в діапазоні від 20 мкМ до 1 нМ (20 мкМ, 6.7 мкМ, 2.2 мкМ, 0.74 мкМ, 0.25 мкМ, 82 нМ, 27 нМ, 9.2 нМ, 3.1 нМ і 1 нМ, серії розведень готували перед аналізом виходячи з рівня 100-кратної конц. основних розчинів серією розведень 1:3) із забезпеченням подвійних значень для кожної концентрації, і значення IC₅₀ розраховували за допомогою 4-х параметричної підгонки з використанням програмного забезпечення для внутрішнього користування.

Приклад, номер	Інгібування Mps-1; Аналіз при концентрації АТФ 10 мкМ; IC ₅₀ в нМ	Інгібування Mps-1; Аналіз при концентрації АТФ 2 мМ; IC ₅₀ в нМ
Приклад 01.1	≤ 1.0	1.2
Приклад 01.2	≤ 1.0	4.1
Приклад 01.3	≤ 1.0	1.1
Приклад 01.4	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.5	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.6	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.7	≤ 1.0	≤ 1.0

Приклад 01.8	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.9	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.10	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.11	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.12	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.13	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.14	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.15	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.16	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.17	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.18	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.19	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.20	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.21	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.22	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.23	≤ 1.0	1.1
Приклад 01.24	≤ 1.0	1.2
Приклад 01.25	≤ 1.0	1.3
Приклад 01.26	≤ 1.0	21
Приклад 01.27	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.28	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.29	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.30	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.31	≤ 1.0	5.0
Приклад 01.32	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.33	≤ 1.0	1.3
Приклад 01.34	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.35	≤ 1.0	1.2
Приклад 01.36	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 01.37	≤ 1.0	1.6
Приклад 02.1	≤ 1.0	1.1
Приклад 02.2	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.3	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.4	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.5	≤ 1.0	1.8
Приклад 02.6	≤ 1.0	4.3
Приклад 02.7	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.8	≤ 1.0	1.5
Приклад 02.9	≤ 1.0	2.2

Приклад 02.10	≤ 1.0	2.3
Приклад 02.11	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.12	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.13	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.14	≤ 1.0	2.4
Приклад 02.15	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.16	≤ 1.0	3.8
Приклад 02.17	≤ 1.0	4.6
Приклад 02.18	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.19	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.20	≤ 1.0	1.7
Приклад 02.21	≤ 1.0	2.4
Приклад 02.22	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.23	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.24	≤ 1.0	5.9
Приклад 02.25	≤ 1.0	3.3
Приклад 02.26	≤ 1.0	6.1
Приклад 02.27	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 02.28	≤ 1.0	3.5
Приклад 02.29	≤ 1.0	7.5
Приклад 03.1	≤ 1.0	6.9
Приклад 04.1	≤ 1.0	16
Приклад 04.2	≤ 1.0	15
Приклад 05.1	≤ 1.0	29
Приклад 06.1	≤ 1.0	29
Приклад 06.2	1.4	26
Приклад 06.3	≤ 1.0	21
Приклад 06.4	≤ 1.0	11
Приклад 06.5	≤ 1.0	19
Приклад 07.1	≤ 1.0	14
Приклад 08.1	≤ 1.0	4.3
Приклад 09.1	≤ 1.0	19
Приклад 10.01	≤ 1.0	17
Приклад 11.01	≤ 1.0	11
Приклад 12.01	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.02	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.03	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.04	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.05	≤ 1.0	≤ 1.0

Приклад 12.06	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.07	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.08	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.09	≤ 1.0	2.5
Приклад 12.10	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.11	≤ 1.0	1.2
Приклад 12.12	≤ 1.0	13
Приклад 12.13	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.14	≤ 1.0	8.5
Приклад 12.15	≤ 1.0	1.6
Приклад 12.16	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.17	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.18	≤ 1.0	1.5
Приклад 12.19	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.20	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.21	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.22	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.23	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.24	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.25	≤ 1.0	2.7
Приклад 12.26	≤ 1.0	1.2
Приклад 12.27	≤ 1.0	9.0
Приклад 12.28	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.29	≤ 1.0	2.3
Приклад 12.30	≤ 1.0	4.3
Приклад 12.31	≤ 1.0	3.8
Приклад 12.32	≤ 1.0	2.2
Приклад 12.33	≤ 1.0	1.4
Приклад 12.34	≤ 1.0	6.6
Приклад 12.35	≤ 1.0	2.1
Приклад 12.36	≤ 1.0	3.5
Приклад 12.37	≤ 1.0	13
Приклад 12.38	≤ 1.0	29
Приклад 12.39	≤ 1.0	16
Приклад 12.40	≤ 1.0	9.9
Приклад 12.41	≤ 1.0	7.2
Приклад 12.42	≤ 1.0	12
Приклад 12.43	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.44	≤ 1.0	1.6

Приклад 12.45	≤ 1.0	1.4
Приклад 12.46	≤ 1.0	3.5
Приклад 12.47	≤ 1.0	2.4
Приклад 12.48	≤ 1.0	1.3
Приклад 12.49	≤ 1.0	3.4
Приклад 12.50	≤ 1.0	3.1
Приклад 12.51	≤ 1.0	2.6
Приклад 12.52	≤ 1.0	14
Приклад 12.53	≤ 1.0	6.9
Приклад 12.54	≤ 1.0	1.1
Приклад 12.55	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.56	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.57	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.58	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.59	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.60	≤ 1.0	5.0
Приклад 12.61	≤ 1.0	6.1
Приклад 12.62	≤ 1.0	3.5
Приклад 12.63	≤ 1.0	26
Приклад 12.64	≤ 1.0	1.6
Приклад 12.65	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.66	≤ 1.0	2.0
Приклад 12.67	≤ 1.0	5.0
Приклад 12.68	≤ 1.0	1.9
Приклад 12.69	≤ 1.0	4.5
Приклад 12.70	≤ 1.0	9.5
Приклад 12.71	≤ 1.0	8.8
Приклад 12.72	≤ 1.0	16
Приклад 12.73	≤ 1.0	16
Приклад 12.74	≤ 1.0	16
Приклад 12.75	≤ 1.0	5.1
Приклад 12.76	≤ 1.0	7.4
Приклад 12.77	≤ 1.0	11
Приклад 12.78	≤ 1.0	7.6
Приклад 12.79	≤ 1.0	23
Приклад 12.80	≤ 1.0	18
Приклад 12.81	≤ 1.0	7.3
Приклад 12.82	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.83	≤ 1.0	1.8

Приклад 12.84	≤ 1.0	≤ 1.0
Приклад 12.85	≤ 1.0	2.2

Аналіз контрольної точки збірки веретена

Контрольна точка збірки веретена забезпечує належну сегрегацію хромосом під час мітозу. Після вступу в мітоз, хромосоми починають конденсуватися, що супроводжується фосфорилюванням гістону H3 по серину 10. Дефосфорилювання гістону H3 по серину 10 починається в анафазі і закінчується в ранній телофазі. Відповідно, фосфорилювання гістону H3 по серину 10 можна використовувати як маркер клітин в мітозі. Нокодазол є речовиною, що дестабілізує мікротрубочки. Таким чином, нокодазол втручається в динаміку мікротрубочок і мобілізує контрольну точку збірки веретена. Клітини затримуються в мітозі на стадії G2/M переходу, і демонструють фосфорилований гістон H3 на серині 10. Інгібування контрольної точки збірки веретена інгібіторами Mps-1 скасовує мітотичне блокування за присутності нокодазолу, і клітини завершують мітоз передчасно. Таку зміну виявляють за зменшенням кількості клітин з фосфорилованим гістоном H3 по серину 10. Це зниження використовується як маркер для визначення здатності сполук даного винаходу індукувати мітотичне проскакування.

Культивовані клітини пухлинних клітин шийки матки людини лінії HeLa (ATCC CCL-2) платували при густині 2500 клітин/лунку в 384-лунковий мікротитраційний планшет в 20 мкл середовища Дульбекко (без фенолового червоного, без пірувату натрію, з 1000 мг/мл глюкози, з піридоксином), доповненого 1 % (об./об.) глютаміну, 1 % (об./об.) пеніциліну, 1 % (об./об.) стрептоміцину і 10 % (об./об.) фетальної телячої сироватки. Після інкубування впродовж ночі при 37°C, до клітин додавали 10 мкл/лунку нокодазолу з кінцевою концентрацією 0.1 мкг/мл. Через 24 год. інкубування, клітини блокували на G2/M фазі прогресії клітинного циклу. Додавали тестовані сполуки, розчинені в диметилсульфоксиді (ДМСО), в різних концентраціях (0 мкМ, а також в діапазоні 0.005 мкМ - 10 мкМ; кінцева концентрація розчинника ДМСО становила 0.5 % (об./об.)). Клітини інкубували впродовж 4 год. при 37°C за присутності тестованих сполук. Після цього, клітини фіксували в 4 % (об./об.) параформальдегіді в забуференому фосфатом фізіологічному розчині (PBS) при 4°C впродовж ночі, потім пермеабілізували в 0.1 % (об./об.) Triton XTM 100 в PBS при кімнатній температурі впродовж 20 хв. і блокували в 0.5 % (об./об.) альбуміні бичачої сироватки (BSA) в PBS при кімнатній температурі впродовж 15 хв. Після промивання PBS, до клітин додавали 20 мкл/лунку розчину антитіла (анти-фосфо-гістон H3 клон 3H10, FITC; Upstate, кат. № 16-222; розведення 1:200), і клітини інкубували впродовж 2 год. при кімнатній температурі. Потім, клітини промивали PBS і до клітин додавали 20 мкл/лунку розчину NOECHST 33342 барвника (5 мкг/мл), і клітини інкубували впродовж 12 хв. при кімнатній температурі в темноті. Клітини промивали двічі PBS, потім покривали PBS і зберігали при 4°C до аналізу. Зображення були отримані на ридері Perkin Elmer OPERATM High-Content Analysis reader. Зображення аналізували за допомогою програмного забезпечення для аналізу зображень MetaXpressTM від Molecular devices, що використовує модуль Cell Cycle application module. В цьому аналізі вимірювали і мітки NOECHST 33342, і фосфорилований гістон H3 на серині 10. NOECHST 33342 мітить ДНК і використовується для підрахунку кількості клітин. Забарвлення фосфорилованого гістону H3 за серином 10 визначає кількість мітотичних клітин. Інгібування Mps-1 зменшує кількість мітотичних клітин за присутності нокодазолу, вказуючи на невідповідну прогресію мітозу. Необроблені дані аналізу додатково аналізували шляхом чотирьохпараметричного логістичного регресійного аналізу для визначення значення IC₅₀ для кожної тестованої сполуки.

Для спеціалістів в даній галузі буде очевидно, що аналізи на інші Mps кінази можна виконувати за аналогією, використовуючи відповідні реагенти.

Таким чином, сполуки даного винаходу ефективно інгібують одну або декілька Mps-1 кіназ, і тому є придатними для лікування або профілактики захворювань неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, невідповідних клітинних імунних відповідей, або невідповідних клітинних запальних відповідей, зокрема, де неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, невідповідні клітинні імунні відповіді, або невідповідні клітинні запальні відповіді опосередковуються Mps-1, в особливості, де захворювання неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, невідповідних клітинних імунних відповідей, або невідповідних клітинних запальних відповідей, являють собою гематологічні пухлини, солідні пухлини і/або їх метастази, наприклад, лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітини, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні

пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри, і саркоми, і/або їх метастази.

Аналіз гідролітичної стійкості

5 Аналіз гідролітичної стійкості досліджує стабільність сполуки у водній буферній системі. Стандартний аналіз стабільності в розчині проводять у 0.05 М фосфатному буфері при рН 7.4 (рН плазми крові) при 37°C. У ролі сполук в шлунково-кишковому тракті, їх піддають впливу середовища з широким спектром рН - можна вибрати будь-яке релевантне значення рН (як, наприклад, рН 2 для моделювання кислого середовища шлунково-кишкового тракту в наступному експерименті). Сполуки інкубують в характерному розчині при 37°C, і аналізують за допомогою ВЕРХ безпосередньо після інкубування і через 1, 2 і 24 години. Швидкість розкладання (розкладання в %) обчислюють за відношенням площі піка через 1, 2 і 24 години до початку відліку часу, коли проводили впорскування.

15 Сполука доступна у вигляді 10 мМ розчину в ДМСО (розчин 1). 2.5 мкл розчину 1 розчиняють в 1 мл ацетонітрилу, що приводить до розчину 2. Погано розчинні сполуки можуть вимагати іншої стадії розбавлення розчину 2 (1:5 і 1:10 відповідно) в ацетонітрилі. Розчин 2 інкубують при 37°C в відрегульованому ВЕРХ автоматичному дозаторі. 1 мл буфера з рН 2 переносять в ВЕРХ флакон. 100 мкл розчину 2 додають до буферного розчину з рН 2 і ретельно перемішують. Відразу після змішування об'єднаний розчин інjektують в ВЕРХ з одержанням початку відліку часу, коли проводили впорскування. Упорскування повторювали через 1, 2 і 24 години.

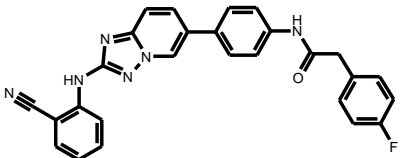
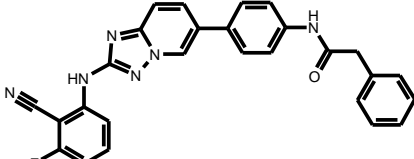
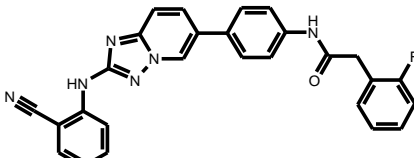
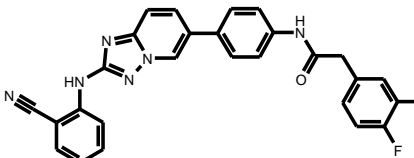
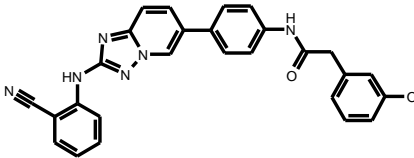
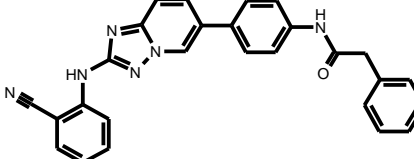
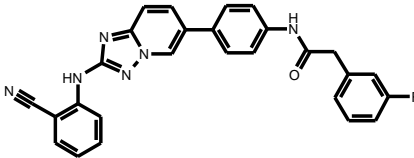
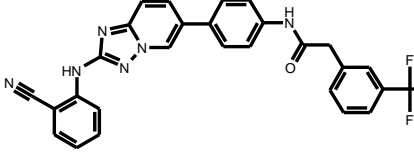
20 Швидкість розкладання (розкладання в %) обчислюють, використовуючи ВЕРХ програмне забезпечення Millennium і Excel відповідно.

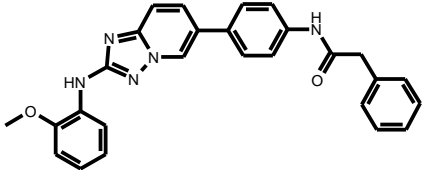
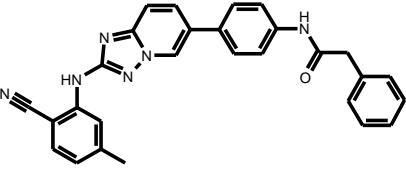
Приклад, номер	Гідроліз при рН 2; Розкладання в % через 24 год.
Приклад 01.1	< 10 %
Приклад 01.2	< 10 %
Приклад 01.3	< 10 %
Приклад 01.4	< 10 %
Приклад 01.5	< 10 %
Приклад 01.6	< 10 %
Приклад 01.7	< 10 %
Приклад 01.8	< 10 %
Приклад 01.9	< 10 %
Приклад 01.10	< 10 %
Приклад 01.11	< 10 %
Приклад 01.12	< 10 %
Приклад 01.13	< 10 %
Приклад 01.14	< 10 %
Приклад 01.15	< 10 %
Приклад 01.16	< 10 %
Приклад 01.17	< 10 %
Приклад 01.18	< 10 %
Приклад 01.19	< 10 %
Приклад 01.20	< 10 %
Приклад 01.21	< 10 %

Приклад 01.22	< 10 %
Приклад 01.23	< 10 %
Приклад 01.24	< 10 %
Приклад 01.25	< 10 %
Приклад 01.26	< 10 %
Приклад 01.27	< 10 %
Приклад 01.28	< 10 %
Приклад 01.29	< 10 %
Приклад 02.1	< 10 %
Приклад 02.2	< 10 %
Приклад 02.3	< 10 %
Приклад 02.4	< 10 %
Приклад 02.5	< 10 %
Приклад 02.6	< 10 %
Приклад 02.7	< 10 %
Приклад 02.8	< 10 %
Приклад 02.9	< 10 %
Приклад 02.10	< 10 %
Приклад 02.11	< 10 %
Приклад 02.12	< 10 %
Приклад 02.13	< 10 %
Приклад 02.14	< 10 %
Приклад 02.15	< 10 %
Приклад 02.16	< 10 %
Приклад 02.17	< 10 %
Приклад 02.18	< 10 %
Приклад 02.19	< 10 %
Приклад 02.20	< 10 %
Приклад 02.21	< 10 %
Приклад 02.22	< 10 %
Приклад 02.23	< 10 %
Приклад 02.24	< 10 %
Приклад 03.1	< 10 %
Приклад 04.1	< 10 %
Приклад 05.1	< 10 %
Приклад 06.1	< 10 %
Приклад 06.2	< 10 %
Приклад 06.3	< 10 %
Приклад 06.4	< 10 %

Приклад 06.5	< 10 %
Приклад 07.1	< 10 %
Приклад 08.1	< 10 %

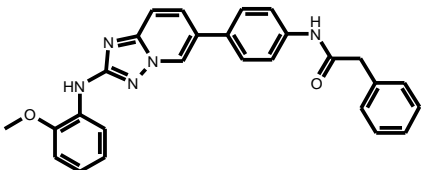
Порівняння зі сполуками, зазначеними в WO2011/063908
Інгібування Mps-1 в аналізі інгібування при концентрації АТФ 10 мкМ:

Структура	№	Інгібування Mps-1; Аналіз при концентрації АТФ 10 мкМ; IC ₅₀ в нМ
	1	≤ 1.0
	2	≤ 1.0
	3	≤ 1.0
	4	≤ 1.0
	5	≤ 1.0
	6	≤ 1.0
	7	1.1
	8	1.4

	9	1.6
	10	2.1

Порівняння зі сполуками, зазначеними в WO2011/063908

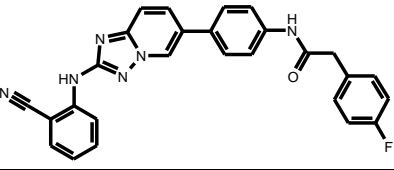
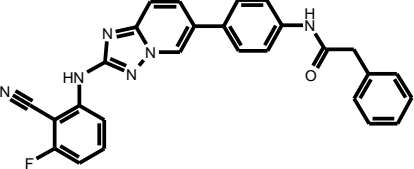
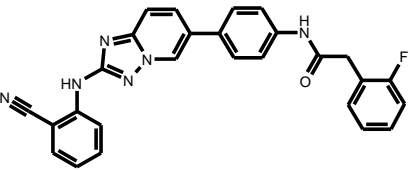
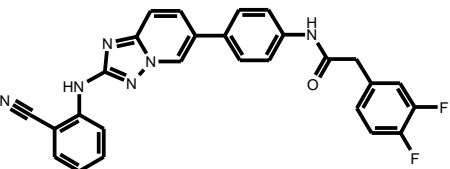
Інгібування Mps-1 в аналізі інгібування при концентрації АТФ 2 мМ:

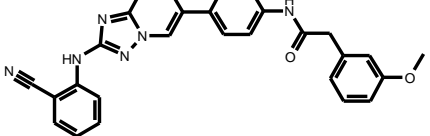
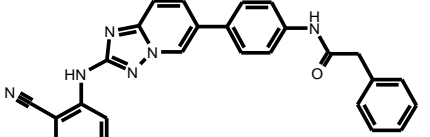
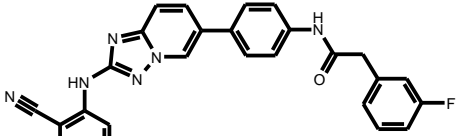
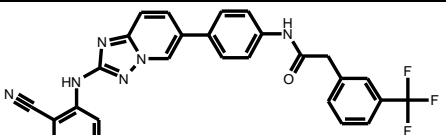
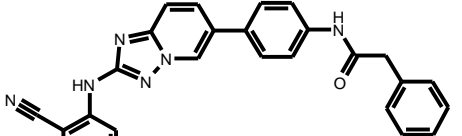
Структура	№	Інгібування Mps-1; Аналіз при концентрації АТФ 2 мМ; IC ₅₀ в нМ
	9	55

5

Порівняння зі сполуками, зазначеними в WO2011/063908

Гідролітична стійкість:

Структура	№	Гідроліз при рН 2; Розкладання в % через 24 год.
	1	≥ 90 %
	2	≥ 20 %
	3	≥ 70 %
	4	≥ 70 %

	5	$\geq 70 \%$
	6	$\geq 90 \%$
	7	$\geq 70 \%$
	8	$\geq 70 \%$
	10	$\geq 70 \%$

Напівмаксимальна інгібувальна концентрація (IC_{50}) найбільш ефективних сполук, зазначених у WO2011/063908, визначена в аналізі Mps-1 кіназної активності при концентрації АТФ 10 мкМ, була нижчою, ніж 2 нМ (ефективнішою, ніж 2 нМ).

Проте, всі ці сполуки демонструють в аналізі Mps-1 кіназної активності при концентрації АТФ 2 мМ або IC_{50} вище, ніж 30 нМ (менш ефективну, ніж 30 нМ), або вони демонструють низьку гідролітичну стійкість при рН 2 з більш ніж 15 %-вим розкладанням через 24 год.

Сполуки даного винаходу характеризуються

- IC_{50} , визначеною в аналізі Mps-1 кіназної активності при концентрації АТФ 10 мкМ, нижче, ніж 2 нМ (ефективнішою, ніж 2 нМ), і

- IC_{50} , визначеною в аналізі Mps-1 кіназної активності при концентрації АТФ 2 мМ, нижче, ніж 30 нМ (ефективнішою, ніж 30 нМ), і

- високою гідролітичною стійкістю, з менш ніж 10 %-вим розкладанням через 24 год. при рН 2.

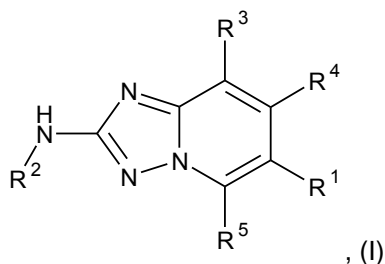
15

-

- ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

-

1. Сполука загальної формули (I):



20

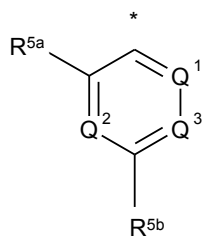
в якій:

R^1 означає фенільну або піридиньну групу,

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

R^6 -(C₁-C₆-алкокси)-, R^6 -O-, -C(=O) R^6 , -C(=O)O- R^6 , -N(H)C(=O) R^6 , -N(H)C(=O)NR⁶ R^7 , -NR⁶ R^7 , -C(=O)N(H) R^6 , -C(=O)NR⁶ R^7 , R^6 -S-, R^6 -S(=O)₂-, -N(H)S(=O)₂ R^6 , -S(=O)₂N(H) R^6 ; i
- яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

- 5 галогену-, гідрокси-, нітро-, C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, гідроксі-C₁-C₆-алкілу-, -N(H)C(=O) R^8 , -N(H)C(=O)NR⁸ R^7 , -C(=O)N(H) R^8 , -N(H)S(=O)₂ R^8 ;
 R^2 означає групу



10

де * показує точку приєднання вищевказаної групи до іншої частини молекули;

Q^1 означає групу, вибрану з: N, CH, C-(C₁-C₆-алкілу), C-(C₁-C₆-алкокси), C-галогену;

Q^2 означає групу, вибрану з: N, CH, CR^{5b};

Q^3 означає групу, вибрану з: N, CH, CR^{5b};

- 15 R^{5a} означає групу, вибрану з:

галогену-, нітро-, C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, галоген-C₁-C₆-алкокси-, гідроксі-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, R^8 -(C₁-C₆-алкокси)-, R^8 -O-, -NR⁸ R^7 , R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, (C₃-C₆-циклоалкіл)-(CH₂)_n-O-;

R^{5b} означає групу, вибрану з:

- 20 галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, галоген-C₁-C₆-алкокси-, гідроксі-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, R^8 -(C₁-C₆-алкілу)-, R^8 -(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R^8 -(C₁-C₆-алкокси)-, R^8 -(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R^8 -(C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу)-, R^8 -(C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл)-O-, -O-(CH₂)_n-C(=O)NR⁸ R^7 , R^8 -O-, -C(=O) R^8 , -C(=O)O- R^8 , -OC(=O)- R^8 , -N(H)C(=O) R^8 , -N(R⁷)C(=O) R^8 , -N(H)C(=O)NR⁸ R^7 , -N(R⁷)C(=O)NR⁸ R^7 , -NR⁸ R^7 , -NR⁷ R^7 , -C(=O)N(H) R^8 , -C(=O)NR⁸ R^7 , R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, -N(H)S(=O) R^8 , -N(R⁷)S(=O) R^8 , -S(=O)N(H) R^8 , -S(=O)NR⁸ R^7 , -N(H)S(=O)₂ R^8 , -N(R⁷)S(=O)₂ R^8 , -S(=O)₂N(H) R^8 , -S(=O)₂NR⁸ R^7 , -S(=O)(=NR⁸) R^7 , -S(=O)(=NR⁷) R^8 , -N=S(=O)(R^8) R^7 ;

- 25 R^3 означає атом водню, атом галогену, групу гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-, C₁-C₄-алкіл-, галоген-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкокси-, галоген-C₁-C₄-алкокси-, гідроксі-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, галоген-C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, галоген-C₂-C₆-алкеніл-, галоген-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₆-циклоалкіл- або галоген-C₃-C₆-циклоалкіл-;

- 30 R^4 означає атом водню, атом галогену, групу гідрокси-, аміно-, ціано-, нітро-, C₁-C₄-алкіл-, галоген-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкокси-, галоген-C₁-C₄-алкокси-, гідроксі-C₁-C₄-алкіл-, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, галоген-C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкіл-, C₂-C₆-алкеніл-, C₂-C₆-алкініл-, галоген-C₂-C₆-алкеніл-, галоген-C₂-C₆-алкініл-, C₃-C₆-циклоалкіл- або галоген-C₃-C₆-циклоалкіл-;

- 35 R^5 означає атом водню;

R^6 означає групу, вибрану із C₃-C₆-циклоалкілу-, 3-10-членного гетероциклілу-, арилу-, гетероарилу-, -(CH₂)_q-(C₃-C₆-циклоалкілу), -(CH₂)_q-(3-10-членного гетероциклілу), -(CH₂)_q-арилу або -(CH₂)_q-гетероарилу, де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

- 40 галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, галоген-C₁-C₆-алкокси-, гідроксі-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, R^8 -(C₁-C₆-алкілу)-, R^8 -(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_m-, R^8 -(C₁-C₆-алкокси)-, R^8 -(CH₂)_n(CHOH)(CH₂)_p-O-, R^8 -(C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу)-, R^8 -(C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкіл)-O-, арилу-, R^8 -O-, -C(=O) R^8 , -C(=O)O- R^8 , -OC(=O)- R^8 , -N(H)C(=O) R^8 , -N(R⁷)C(=O) R^8 , -N(H)C(=O)NR⁸ R^7 , -N(R⁷)C(=O)NR⁸ R^7 , -NR⁸ R^7 , -C(=O)N(H) R^8 , -C(=O)NR⁸ R^7 , R^8 -S-, R^8 -S(=O)-, R^8 -S(=O)₂-, -N(H)S(=O) R^8 , -N(R⁷)S(=O) R^8 , -S(=O)N(H) R^8 , -S(=O)NR⁸ R^7 , -N(H)S(=O)₂ R^8 , -N(R⁷)S(=O)₂ R^8 , -S(=O)₂N(H) R^8 , -S(=O)₂NR⁸ R^7 , -S(=O)(=NR⁸) R^7 , -S(=O)(=NR⁷) R^8 , -N=S(=O)($R^8) R^7 ;$

R^7 означає атом водню, C₁-C₆-алкільну або C₃-C₆-циклоалкільну групу;

- 50 R^8 означає атом водню або C₁-C₆-алкільну або C₃-C₆-циклоалкільну групу, де зазначена C₁-C₆-алкільна або C₃-C₆-циклоалкільна група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, гідрокси-, $-NHR^7$, $-NR^7R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-алкіл})-C(=O)R^7$, $-N(C_1-C_3\text{-алкіл})-C(=O)OR^7$, C_1-C_3 -алкілу-, $R^7-S(=O)_2$ -, C_1-C_3 -алкокси-, галоген- C_1-C_3 -алкокси-;

n, m, p означають, незалежно один від одного, ціле число 0, 1, 2 або 3; i

q означає ціле число 0, 1, 2 або 3;

5 або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або суміш таких.

2. Сполука за пунктом 1, де:

R^1 означає фенільну групу,

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

$R^6-(C_1-C_6\text{-алкокси})$ -, R^6-O -, $-N(H)C(=O)R^6$, $-N(H)C(=O)NR^6R^7$, $-C(=O)N(H)R^6$, $-C(=O)NR^6R^7$; i

10 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$;

R^3 означає атом водню, атом галогену, групу гідрокси-, C_1-C_4 -алкіл-, галоген- C_1-C_4 -алкіл-, або C_1-C_4 -алкокси-;

15 R^4 означає атом водню, атом галогену, групу C_1-C_6 -алкіл-, галоген- C_1-C_6 -алкіл- або C_1-C_6 -алкокси-;

R^{5a} означає групу, вибрану з:

галогену-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, галоген- C_1-C_6 -алкокси-, гідрокси- C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси- C_1-C_6 -алкілу-, галоген- C_1-C_6 -алкокси- C_1-C_6 -алкілу-, $R^8-(C_1-C_6\text{-алкокси})$ -, R^8-O -, R^8-S -, $R^8-S(=O)_2$ -, $(C_3-C_6\text{-циклоалкіл})-(CH_2)_n-O$;

20 R^{5b} означає групу, вибрану з:

галогену-, ціано-, нітро-, C_1-C_6 -алкілу-, галоген- C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, галоген- C_1-C_6 -алкокси-, R^8-O -, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-NR^8R^7$, $-NR^7R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)$ -, $R^8-S(=O)_2$ -, $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

25 Q^1 означає групу, вибрану з: CH , $C-(C_1-C_6\text{-алкілу})$, $C-(C_1-C_6\text{-алкокси})$, C -галогену;

Q^2 означає групу, вибрану з: N , CH , $C-R^{5c}$;

де R^{5c} вибирають із групи, що складається з:

галогену-, ціано-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, $-N(H)C(=O)R^7$, $-N(R^7)C(=O)R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)$ -, $R^8-S(=O)_2$ -, $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

30 Q^3 означає групу, вибрану з: N , CH , $C-R^{5c}$;

де R^{5c} вибирають із групи, що складається з:

галогену-, ціано-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, $-N(H)C(=O)R^7$, $-N(R^7)C(=O)R^7$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)$ -, $R^8-S(=O)_2$ -, $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

R^6 означає групу, вибрану з:

35 C_3-C_6 -циклоалкілу-, 3-10-членного гетероциклілу-, арилу-, гетероарилу-, $-(CH_2)_q-(C_3-C_6\text{-циклоалкілу})$ -, $-(CH_2)_q-(3-10\text{-членного гетероциклілу})$ -, $-(CH_2)_q$ -арилу або $-(CH_2)_q$ -гетероарилу;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

40 галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C_1-C_6 -алкілу-, галоген- C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, галоген- C_1-C_6 -алкокси-, гідрокси- C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси- C_1-C_6 -алкілу-, галоген- C_1-C_6 -алкокси- C_1-C_6 -алкілу-;

n означає ціле число 0, 1 або 2;

q означає ціле число 0, 1 або 2;

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або суміш таких.

45 3. Сполука за пунктом 1 або 2, де:

R^1 означає фенільну групу

- яка заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

$-N(H)C(=O)R^6$, $-C(=O)N(H)R^6$; i

50 - яка необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-;

R^3 і R^4 означають атом водню;

Q^1 означає CH ;

Q^2 означає CH ;

55 Q^3 означає CH або N ;

R^{5a} означає групу, вибрану з:

галогену-, C_1-C_6 -алкілу-, C_1-C_6 -алкокси-, галоген- C_1-C_6 -алкокси-, $(C_3-C_6\text{-циклоалкіл})-(CH_2)_n-O$;

R^{5b} означає групу, вибрану з:

60 галогену-, ціано-, C_1-C_6 -алкокси-, $-N(H)C(=O)R^8$, $-N(R^7)C(=O)R^8$, $-C(=O)N(H)R^8$, $-C(=O)NR^8R^7$, $R^8-S(=O)$ -, $R^8-S(=O)_2$ -, $-S(=O)(=NR^7)R^8$;

R⁶ означає групу, вибрану з:

-(CH₂)_q-(C₃-C₆-циклоалкілу) або -(CH₂)_q-арилу;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів, однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

- 5 галогену-, гідрокси-, ціано-, нітро-, C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-, галоген-C₁-C₆-алкокси-, гідроксі-C₁-C₆-алкілу-, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкокси-C₁-C₆-алкілу-;

n означає ціле число 0, 1 або 2;

q означає ціле число 1 або 2;

- 10 або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або суміш таких.

4. Сполука за будь-яким із пунктів 1, 2 або 3, де:

R⁶ означає групу, вибрану з:

-CH₂-(C₃-C₆-циклоалкілу) або -CH₂-арилу;

де вищезазначена група необов'язково заміщена, один або декілька разів,

- 15 однаково або по-різному, замісником, вибраним із:

галогену-, C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкілу-, галоген-C₁-C₆-алкокси-;

n означає ціле число 0 або 1;

q означає ціле число 1;

або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або суміш таких.

- 20 5. Сполука за пунктом 1, яку вибирають із групи, що складається з:

N,N-діетил-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метоксибензаміду,

N-(4-{2-[(4-ціано-2-метоксифеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,

- 25 N-(4-{2-[(2-етокси-4-фторфеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}феніл)-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,

N-етил-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метоксибензаміду,

- 30 N-трет-бутил-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метоксибензаміду,

4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(2-гідроксіетил)-3-метоксибензаміду,

N-(2-етоксіетил)-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метоксибензаміду,

- 35 3-етокси-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(2-гідроксіетил)бензаміду,

3-етокси-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)бензаміду,

- 40 3-етокси-N,N-діетил-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}бензаміду,

4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(2-гідроксіетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,

4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-метоксибензаміду,

- 45 4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-метоксибензаміду,

N-{2-[ацетил(метил)аміно]етил}-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-3-метокси-N-метилбензаміду,

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

- 50 3-етоксі-N-етил-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}бензаміду,

3-етокси-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)бензаміду,

- 55 3-етоксі-N-етил-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(2-метоксіетил)бензаміду,

3-етокси-4-{{6-(4-{{(4-фторфеніл)ацетил}аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл}аміно}-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензаміду,

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

- 60 N-метил-N-[2-(метиламіно)етил]бензаміду,

- N-трет-бутил-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 N,N-діетил-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 5 N,N-діетил-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-пропоксibenзаміду,
 3-(циклопропілметокси)-N,N-діетил-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]бензаміду,
 N,N-діетил-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-ізопропоксibenзаміду,
 10 N,N-діетил-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(2-метоксіетокси)бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)-N-(2,2,2-трифторетил)бензаміду,
 15 3-етокси-4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-[2-(метилсульфоніл)етил]бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторфеніл)ацетил]аміно]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-
 20 N-метилбензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-гідроксіетил)-3-метоксибензаміду,
 3-етокси-4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-гідроксіетил)бензаміду,
 25 3-етокси-4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-гідроксіетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-гідрокси-
 30 2-метилпропіл)-3-метоксибензаміду,
 N-(4-фторбензил)-4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
 3-етокси-4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)бензаміду,
 35 4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-метоксибензаміду,
 N-{2-[ацетил(метил)аміно]етил}-4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-метилбензаміду,
 N-(2-етоксіетил)-4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-
 40 іл]аміно]-3-метоксибензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-метил-N-[2-(метиламіно)етил]бензаміду,
 3-етокси-4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-гідроксіетил)-N-метилбензаміду,
 45 4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-метилбензаміду,
 N-трет-бутил-4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-
 50 [2-(метилсульфоніл)етил]бензаміду,
 4-{2-[[2,4-диметоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-N-(4-фторбензил)бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(1-гідрокси-
 55 2-метилпропан-2-іл)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 3-етокси-4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-[2-(метилсульфоніл)етил]бензаміду,
 N-етил-4-[[6-(4-[[4-фторбензил)карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензаміду,

- N-трет-бутил-3-етокси-4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]бензаміду,
 4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-гідрокси-2-метилпропіл)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 5 4-[(6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)-N-(2,2,2-трифторетил)бензаміду,
 4-(2-{4-(диметиламіно)-2-метилфеніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензаміду,
 2-фтор-N-(4-фторбензил)-4-[2-({4-[(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбамоїл]-2-метоксифеніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензаміду,
 10 N-(4-фторбензил)-4-[2-({4-[(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбамоїл]-2-метоксифеніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-2-метилбензаміду,
 2-хлор-N-(4-фторбензил)-4-[2-({4-[(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбамоїл]-2-метоксифеніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензаміду,
 15 4-[(6-{4-[(циклопропілметил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-етоксі-N-етилбензаміду,
 4-[(6-{4-[(циклопропілметил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-етоксі-N-етил-N-(2-метоксіетил)бензаміду,
 4-[(6-{4-[(циклопропілметил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-етокси-N-(2-гідроксіетил)бензаміду,
 20 4-[(6-{4-[(циклопропілметил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-гідроксіетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 4-[(6-{4-[(циклопропілметил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-етил-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 25 N-етил-4-[(6-{4-[(3-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метоксибензаміду,
 N-(4-фторбензил)-4-[2-({4-[(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)карбамоїл]-2-метоксифеніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]-2-метоксибензаміду,
 4-[(6-{4-[(4-фторфеніл)ацетил]аміно}феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензаміду,
 30 N-[4-(2-{2-етокси-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 N-[4-(2-{2-етоксі-4-(етилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 35 2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-{4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 N-[4-(2-{2-(дифторметокси)-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 40 N-[4-(2-{2-(циклопропілокси)-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 4-(2-{2-етокси-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензаміду,
 45 4-(2-{2-етоксі-4-(етилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензаміду,
 N-(4-фторбензил)-4-(2-{4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
 4-(2-{2-(дифторметокси)-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензаміду,
 50 4-(2-{2-(циклопропілокси)-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензаміду,
 N-(4-фторбензил)-2-метил-4-(2-{4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
 55 N-(4-фторбензил)-2-метокси-4-(2-{2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
 2-(2,4-дифторфеніл)-N-[4-(2-{2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 N-(2,4-дифторбензил)-4-(2-{2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл}аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
 60 а]піридин-6-іл)бензаміду,

- 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-(2-метоксietил)бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N,N-диметилбензаміду,
 5 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-[2-(метилсульфоніл)етил]бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензаміду,
 10 N-(2-фторетил)-4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензаміду,
 N-етил-4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-метилбензаміду,
 N-(2,2-дифторетил)-4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензаміду,
 15 N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-метилбензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензаміду,
 N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензаміду,
 20 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(3-фторпропіл)-3-метоксибензаміду,
 N-[4-(2-[[5-фтор-2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 25 2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфініл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 N-[4-(2-[[5-фтор-2-метокси-4-(метилсульфініл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 N-[4-(2-[[4-(трет-бутилсульфамойл)-2-метоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 30 2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 N-(4-{2-[[2,4-диметоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл)-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 35 3-етоксі-N-етил-4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-метилбензаміду,
 N-[2-(диметиламіно)етил]-3-етокси-4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]бензаміду,
 40 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-[2-(метилсульфоніл)етил]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(1-гідрокси-2-метилпропан-2-іл)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 45 2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[4-(метилсульфініл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(трифторметокси)бензаміду,
 N-[4-(2-[[2-(дифторметокси)-4-(пропан-2-ілсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 50 N-[4-(2-[[2-(дифторметокси)-4-фторфеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метилбензаміду,
 55 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензаміду,
 N-(2-фторетил)-4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метилбензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-(фторфеніл)ацетил]аміно}феніл)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N,N,3-триметилбензаміду,
 60

- 2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 5 2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[2-метил-4-[(метилсульфоніл)аміно]феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-[[4-метокси-2-метилфеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 N-[4-(2-[[4-(диметиламіно)-2-метилфеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 10 N-етил-5-[[6-(4-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-4-метилпіридин-2-карбоксаміду,
 5-[[6-(4-[[4-фторфеніл]ацетил]аміно)феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-4-метил-N-(2,2,2-трифторетил)піридин-2-карбоксаміду,
 15 N-[4-(2-[[2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)ацетаміду,
 2-(4-фтор-3-метилфеніл)-N-[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 2-(4-хлорфеніл)-N-[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
 20 N-[4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]-2-фенілацетаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензаміду,
 25 4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-(2-метоксietил)бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-фторетил)-3-метоксибензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N,N-диметилбензаміду,
 30 N-(2,2-дифторетил)-4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензаміду,
 N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метоксибензаміду,
 35 N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-метокси-N-метилбензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(3-фторпропіл)-3-метоксибензаміду,
 N-(4-фторбензил)-4-(2-[[2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
 40 4-(2-[[4-(трет-бутилсульфаміноіл)-2-метоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензаміду,
 N-(4-фторбензил)-4-(2-[[4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метоксифеніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
 45 N-[2-(диметиламіно)етил]-3-етокси-4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]бензаміду,
 3-етоксі-N-етил-4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-метилбензаміду,
 3-етокси-4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-фторетил)бензаміду,
 50 N-[2-(диметиламіно)етил]-4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-N-(2-фторетил)-3-(2,2,2-трифторетокси)бензаміду,
 55 4-[[6-(4-[[4-фторбензил]карбамоїл]феніл][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл]аміно]-3-(трифторметокси)бензаміду,
 4-(2-[[2-(диформетокси)-4-(етилсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензаміду,
 4-(2-[[2-(диформетокси)-4-(пропан-2-ілсульфоніл)феніл]аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензаміду,
 60

- 4-(2-([2-(дифторметокси)-4-фторфеніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-фторбензил)бензаміду,
N-етил-4-([6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метилбензаміду,
- 5 4-([6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метилбензаміду,
4-([6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метил-N-(2,2,2-трифторетил)бензаміду,
4-([6-{4-[(4-фторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-N-(2-фторетил)-3-метилбензаміду,
- 10 N-(4-фторбензил)-4-(2-([2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
N-(4-фторбензил)-4-(2-([2-метил-4-(метилсульфініл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
- 15 N-(4-фторбензил)-4-[2-([2-метил-4-((метилсульфоніл)аміно)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл]бензаміду,
N-(4-фторбензил)-4-{2-[(4-метокси-2-метилфеніл)аміно][1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл}бензаміду,
- 20 4-([6-{4-[(4-хлорбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензаміду,
N-(4-хлорбензил)-4-(2-([2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
N-(4-хлорбензил)-4-(2-([2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
- 25 N-(4-хлорбензил)-4-(2-([2-метил-4-(метилсульфініл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
4-(2-([2-метокси-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-N-(4-метилбензил)бензаміду,
N-(4-метилбензил)-4-(2-([2-метил-4-(метилсульфоніл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
- 30 N-(4-метилбензил)-4-(2-([2-метил-4-(метилсульфініл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
4-([6-{4-[(2,4-дифторбензил)карбамоїл]феніл}[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)аміно]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторетил)бензаміду,
- 35 N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-4-(2-([4-(метилсульфоніл)-2-(2,2,2-трифторетокси)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
N-(4-фторбензил)-4-(2-([4-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метоксифеніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)-2-метоксибензаміду,
- 40 2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-([2-метокси-4-(S-метилсульфонімідоїл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду,
N-(4-фторбензил)-4-(2-([2-метокси-4-(S-метилсульфонімідоїл)феніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
2-(4-фторфеніл)-N-[4-(2-([4-(гідроксиметил)-2-метоксифеніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)феніл]ацетаміду і
- 45 N-(4-фторбензил)-4-(2-([4-(гідроксиметил)-2-метоксифеніл]аміно)[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-6-іл)бензаміду,
або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль або суміш таких.
6. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5 або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема її фармацевтично прийнятна сіль, або суміш таких для застосування для лікування або профілактики захворювання.
7. Сполука за пунктом 6, де зазначене захворювання являє собою захворювання неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, невідповідної клітинної імунної відповіді або невідповідної клітинної запальної відповіді, зокрема, де неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, невідповідна клітинна імунна відповідь або невідповідна клітинна запальна відповідь опосередковується Mps-I, особливості, де захворювання неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, невідповідної клітинної імунної відповіді або невідповідної клітинної запальної відповіді являє собою гематологічну пухлину, солідну пухлину і/або їх метастази, наприклад лейкої і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи
- 60 пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітки, включаючи

недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри і саркоми і/або їх метастази.

5 8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пунктів 1-5 або її стереоізомер, таутомер, N-оксид, гідрат, сольват або сіль, зокрема її фармацевтично прийнятну сіль, або суміш таких і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

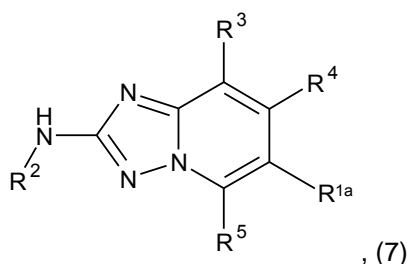
9. Фармацевтична комбінація, що містить:

10 - одну або декілька сполук за будь-яким із пунктів 1-5 або їх стереоізомери, таутомери, N-оксиди, гідрати, сольвати або солі, зокрема їх фармацевтично прийнятні солі, або суміш таких; і
 - один або декілька засобів, вибраних з: таксану, такого як доцетаксел, паклітаксел або таксол; епотилону, такого як іксабепілон, патупілон або сагопілон; мітоксантрон; преднізолону; дексаметезону; естрамустину; вінбластину; вінкрестину; доксорубіцину; адриаміцину; ідарубіцину; даунорубіцину; блеоміцину; етопозиду; циклофосфаміду; іфосфаміду; прокарбазину; мелфалану; 5-фтороурацилу; капецитабіну; флударабіну; цитарабіну; Ага-С; 2-хлор-2'-дезоксіаденозину; тіогуаніну; антиандрогену, такого як флутамід, ципротерону ацетат або бікалутамід; бортезомібу; похідної платини, такої як цисплатин або карбоплатин; хлорамбуцилу; метотрексату і ритуксимабу.

20 10. Застосування сполуки за будь-яким із пунктів 1-5 або її стереоізомера, таутомеру, N-оксиду, гідрату, сольвату або солі, зокрема її фармацевтично прийнятної солі, або суміш таких для одержання лікарського засобу для профілактики або лікування захворювання.

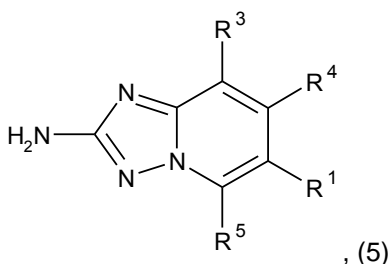
25 11. Застосування за пунктом 10, де зазначене захворювання являє собою захворювання неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, невідповідної клітинної імунної відповіді або невідповідної клітинної запальної відповіді, зокрема, де неконтрольований(-а) ріст клітин, проліферація і/або життєздатність, невідповідна клітинна імунна відповідь або невідповідна клітинна запальна відповідь опосередковується Mps-I, особливості, де захворювання неконтрольованого(-ої) росту клітин, проліферації і/або життєздатності, невідповідної клітинної імунної відповіді або невідповідної клітинної запальної відповіді являє собою гематологічну пухлину, солідну пухлину і/або їх метастази, наприклад
 30 лейкемії і мієлодиспластичний синдром, злоякісні лімфоми, пухлини голови і шиї, включаючи пухлини головного мозку і метастази в головний мозок, пухлини грудної клітки, включаючи недрібноклітинні і дрібноклітинні пухлини легені, гастроінтестинальні пухлини, ендокринні пухлини, пухлини молочної залози і інші гінекологічні пухлини, урологічні пухлини, включаючи пухлини нирок, сечового міхура і передміхурової залози, пухлини шкіри і саркоми і/або їх метастази.

35 12. Сполука загальної формули (7):



40 у якій R², R³, R⁴ і R⁵ приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I) в будь-якому із пунктів 1-5, і R^{1a} означає арильну групу, до якої приєднаний замісник -NH₂.

13. Застосування сполуки загальної формули (5):



45

у якій R^1 , R^3 , R^4 і R^5 приймають значення, визначені для сполук загальної формули (I) в будь-якому із пунктів 1-5,
для одержання сполук загальної формули (I) за будь-яким із пунктів 1-5.

5

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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

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