



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115154** (13) **C2**  
(51) МПК (2017.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 31/53** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 253/08** (2006.01)

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

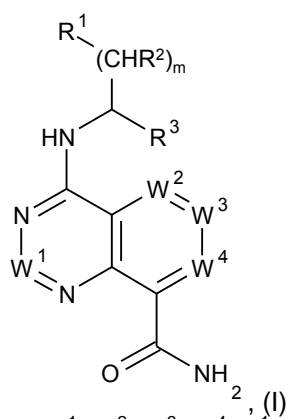
<p>(21) Номер заявки: <b>а 2015 06238</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>27.11.2013</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.09.2017</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/731,075</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>29.11.2012</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>12.10.2015, Бюл.№ 19</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.09.2017, Бюл.№ 18</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>PCT/US2013/072141, 27.11.2013</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Хак Байярд Р. (US), Лан Руоксі (CA/US), Потнік Джастін (US), Дізельм Лізбет Селест (US), Кронін Марк В. Дж. (US), Неагу Константін (RO/US), Чен Сяолін (CA/US), Боівін Рош (CA/US), Джонсон Тереза Л. (US), Гоутопулос Андреас (GR/US)</b></p> <p>(73) Власник(и): <b>МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, 250 Frankfurter Strasse, 64293 Darmstadt, Germany (DE)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Олішевич Людмила Анатоліївна, реєстр. №194</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2010093419 A1; 19.08.2010 WO 2012013282 A1; 02.02.2012 WO 2012016001; 02.02.2012 WO 2012069146 A1; 31.05.2012 WO 2004014873 A1, 19.02.2004</b></p>
---	---

## (54) ПОХІДНІ АЗАХІНАЗОЛІНКАРБОКСАМІДУ

### (57) Реферат:

Нові похідні азахіназолінкарбоксаміду формули (I)

UA 115154 C2



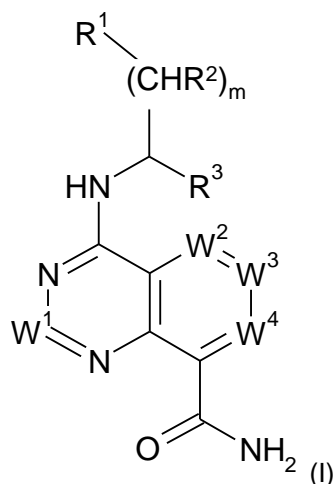
де  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $m$  мають визначені вище значення, є інгібіторами p70S6K і можуть бути застосовані, зокрема, для лікування гіперпроліферативних порушень.

## СПОРІДНЕНА ЗАЯВКА

У цій заявці заявлено переваги попередньої заявки США №61/731,075, поданої 29 листопада 2012 р., зміст якої включений до цієї заявки в усій повноті.

## ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

5 Цей винахід стосується сполук формули (I)



10 де  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $m$  мають описані нижче значення, та/або їх фізіологічно прийнятних солей. Сполуки формули (I) можуть бути використані як інгібітори p70S6K. До інших аспектів винаходу належать фармацевтичні композиції, що містять сполуки формули (I), та застосування сполук формули (I) для лікування гіперпроліферативних порушень.

## ОБҐРУНТУВАННЯ ВІНАХОДУ

15 Протеїн кінази становлять велике сімейство структурно споріднених ферментів, що відповідають за контролювання широкої низки процесів сигнальної трансдукції в клітині (Hardie, G. і Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book ("Книга фактів про протеїнкінази"). I і II, Academic Press, Сан-Дієго, штат Каліфорнія). Кінази можна категоризувати на сімейства за субстратами, які вони фосфорилюють (наприклад, протеїн-тирозин, протеїн-серин/треонін, ліпіди тощо). Були встановлені мотиви послідовностей, які звичайно відповідають кожному з цих

20 кіназних сімейств (наприклад, Hanks & Hunter, FASEB J. 9: 576-596 (1995); Knighton та ін., Science 253: 407-414 (1991); Hiles та ін., Cell 70: 419-429 (1992); Kunz та ін., Cell 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos та ін., EMBO J. 13:2352-2361 (1994)).

Протеїн кінази можуть бути охарактеризовані за їхніми механізмами регулювання. До цих механізмів відносяться, наприклад, автофосфорилювання, трансфосфорилювання іншими

25 кіназами, взаємодії білок-білок, взаємодії білок-ліпід і взаємодії білок-полінуклеотид. Окрему протеїн кіназу може регулювати більше ніж одним механізмом.

Кінази регулюють багато різних клітинних процесів, у тому числі, але це не є обмеженням, проліферацію, диференціацію, апоптоз, рухливість, транскрибування, трансляцію та інші

30 сигнальні процеси, шляхом додавання фосфатних груп до білків-мішеней. Ці події фосфорилювання діють як молекулярні перемикачі типу вмикання – вимикання, які можуть модулювати або регулювати біологічну функцію білка-мішені. Фосфорилювання білків-мішеней відбувається у відповідь на низку позаклітинних сигналів (гормонів, нейтротрансмітерів, факторів росту і диференціації тощо), подій клітинного циклу, впливу навколишнього середовища або харчування тощо. Відповідні протеїн кінази задіяні в сигнальних шляхах у

35 активації або дезактивації (прямо чи непрямо), наприклад, метаболічного ферменту, регуляторного білка, рецептора, білка цитоскелету, іонного каналу чи насоса або фактору транскрипції. Неконтрольоване передавання сигналів внаслідок порушеного контролювання фосфорилювання білка є наслідком низки захворювань, у тому числі, наприклад, запалення, раку, алергії/астми, захворювань і станів імунної системи, захворювань і станів центральної

40 нервової системи та ангіогенезу.

Протеїнкіназа 70S6K, 70 кДа рибосомна протеїнкіназа p70S6K (також відома як SK6, p70/p85 S6 кіназа, p70/p85 рибосомна S6 кіназа і pp70S6K), є членом підсімейства протеїнкіназ AGC. p70S6K є серин-треонін кіназою, що є компонентом шляху фосфатидилінозитол 3 кінази (PI3K)/AKT. p70S6K є нижче від PI3K, і активування відбувається шляхом фосфорилювання у

45 низці сайтів у відповідь на численні мітогени, гормони і фактори росту. Активність p70S6K також контролює комплекс, що містить mTOR (TORC1), оскільки рапаміцин діє для інгібування

активності p70S6K. p70S6K регулюють нижні мішені PI3K AKT і PKC $\zeta$ . Akt безпосередньо фосфорилує і деактивує TSC2, тим самим активуючи mTOR. Крім того, дослідження мутантних алелей p70S6K, що їх інгібує Вортманнін, а не рапаміцин, наводять на думку, що шлях PI3K може чинити вплив на p70S6K незалежно від регулювання активності mTOR.

Фермент p70S6K модулює синтез білка шляхом фосфорилування рибосомного білка S6. Фосфорилування S6 корелює з підвищеною трансляцією компонентів, що кодують мРНК трансляційного апарата, у тому числі рибосомні білки і фактори трансляційної елонгації, підвищена експресія яких є важливою для росту і проліферації клітин. Ці мРНК містять олігопиримідимний тракт на їх 5' транскрипційному початку (іменованому 5'TOP), який показав себе як важливий для їх регулювання на трансляційному рівні.

На додаток до залучення до трансляції, активація p70S6K також залучена до контролювання клітинного циклу, диференціації нейронних клітин, регулювання рухомості клітин і клітинної відповіді, що є важливим при метастазах пухлин, імунній реакції та відновленні тканин. Антитіла до p70S6K усувають спричинене мітогенною реакцією входження фібробластів пацюка у S фазу, що свідчить про те, що функція p70S6K є важливою для проходження від G1 до S фази в клітинному циклі. Крім того, інгібування проліферації клітинного циклу у фазі з G1 по S клітинного циклу за допомогою рапаміцину було визначено як наслідок інгібування вироблення гіперфосфорильованої, активованої форми p70S6K.

Роль p70S6K у проліферації пухлинних клітин та захисті клітин від апоптозу ґрунтується на її участі в сигнальній трансдукції рецептора фактору росту, надмірній експресії та активації у пухлинних тканинах. Наприклад, Північні та Західні аналізи виявили, що ампліфікація гену PS6K супроводжувалася відповідними збільшеннями експресії відповідно мРНК і білка (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer ("Локалізування PS6K у хромосомній ділянці 17q23 та визначення його ампліфікації при раку молочної залози").

Хромосома 17q23 ампліфікується до 20 % первинних пухлин молочної залози, на 87 % пухлин молочної залози, що містять мутації BRCA2, і на 50 % пухлин, що містять мутації BRCA1, так само як інших видів раку, таких як рак підшлункової залози, рак сечового міхура і нейробластома (порівн. Barlund et al., Cancer Res. 60: 5340-5346 (2000)). Було продемонстровано, що до ампліфікації 17q23 при раку молочної залози залучені гени PAT1, RAD51C, PS6K і SIGMA1B (Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371-5375). Ген p70S6K було ідентифіковано як мішень ампліфікації та надмірної експресії в цій ділянці, і спостерігали статистично значний зв'язок між ампліфікацією та несприятливим прогнозом.

Клінічне інгібування активації p70S6K спостерігали у пацієнтів з раком нирок, яких лікували CCI-779 (складним ефіром рапаміцину), інгібітором розташованої вище кінази mTOR. Повідомляли про значний лінійний зв'язок між прогресуванням хвороби та інгібуванням активності p70S6K.

У відповідь на енергетичний стрес супресор пухлин LKB1 активує AMPK, що фосфорилує комплекс TSC1/2 і дозволяє йому інактивувати шлях mTOR/p70S6K. Мутації в LKB1 спричиняють синдром Пейтца-Єгерса (PJS), при якому у пацієнтів з PJS ймовірність виникнення раку збільшується у 15 разів, ніж у решти населення. Крім того, в 1/3 випадків аденокарциноми легенів накопичуються інактивувальні мутації LKB1.

p70S6K пов'язана з метаболічними захворюваннями і порушеннями. Повідомляли, що відсутність p70S6K захищає від ожиріння, спричиненого віком і харчуванням, тоді як чутливість до інсуліну підвищується. Роль p70S6K в метаболічних захворюваннях і порушеннях, таких як ожиріння, діабет, метаболічний синдром, резистентність до інсуліну, гіперглікемія, гіпераміноацидемія і гіперліпідемія, ґрунтується на результатах досліджень.

Сполуки, описані як придатні для інгібування p70S6K, розкриті у міжнародних патентних заявках №№ WO 03/064397, WO 04/092154, WO 05/054237, WO 05/056014, WO 05/033086, WO 05/117909, WO 05/039506, WO 06/120573, WO 06/136821, WO 06/071819, WO 06/131835, WO 08/140947, WO 10/093419 та WO 12/069146.

Частково, кінази Auroга модулюють розвиток клітини впродовж клітинного циклу і мітозу. Ознаками фізіології ракових клітин є патологічні зміни в нормальному розвитку під час клітинного циклу і мітозу. Було документально підтверджено, що деякі сполуки, які інгібують Auroга-кінази, також пов'язані з порушенням вирівнювання хромосом, послабленням мітотичної контрольної точки, поліплоїдією та подальшою загибеллю клітин. Більш конкретно, було продемонстровано, що інгібування Auroга В кінази спричиняє нейтропенію як токсичність, що обмежує дозування, під час декількох клінічних випробувань (Dar et al., Mol Cancer Ther 9: 268-278 (2010)). Крім того, інгібування Auroга В кінази може бути побічним ефектом АТР-конкурентних інгібіторів кінази. Також очікували б, що ці інгібітори Auroга В кінази проявлятимуть

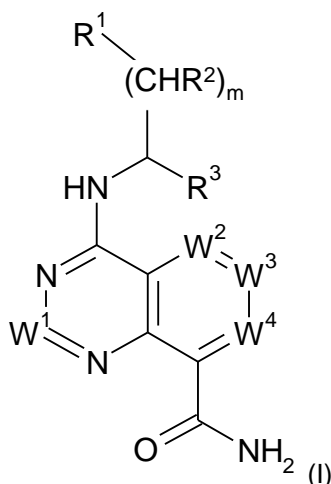
нейтропенію як дозообмежувальну токсичність, спричинену інгібуванням Aurora і, відповідно, мають обмежене терапевтичне вікно. Крім того, деякі інгібітори кінази Aurora також можуть індукувати поліплоїдію в нормальних культурах епітеліальних клітин молочної залози, тим самим піднімаючи питання несприятливого довготривалого клінічного ефекту.

Відповідно, очікують, що інгібітори p70S6K, які по суті усувають або значно знижують інгібування кінази Aurora B, подають особливі надії у лікуванні гіперпроліферативних захворювань, таких як рак, шляхом зниження нейтропенії як дозообмежувальної токсичності і, тим самим, покращення терапевтичного вікна для цих сполук. Крім того, очікують, що інгібітори p70S6K, які також інгібують кіназу Akt (вверх від p70S6K в шляху PI3K), забезпечують більш ефективне зупинення PI3K шляху (Choo et al., PNAS USA 105(45): 17414-9 (2008)) і дозволяють захоплення будь-якої активації петлі зворотного зв'язку Akt (Tamburini et al., Blood 111: 379-82 (2008)).

#### СУТЬ ВИНАХОДУ

Метою винаходу є винайдення нових сполук, що мають цінні властивості, зокрема такі, які можуть бути використані у виготовленні медикаментів. Було несподівано виявлено, що сполуки за винаходом та їхні солі мають дуже цінні фармакологічні властивості при добрій переносимості. Зокрема, вони діють як інгібітори p70S6K і необов'язково як Akt-інгібітори.

В одному аспекті, винахід забезпечує сполуки формули (I)



де  
кожний  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$  незалежно означає N або CH, де щонайменше один з  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  або  $W^4$  означає N;

$R^1$  означає Ar або Het<sup>1</sup>;

кожний  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  незалежно означає Y;

$R^3$  означає Y або  $-(CH_2)_p-NR^4R^5$ ;

$R^2$  і  $R^3$  разом з атомами, до яких кожний прикріплений, можуть утворювати  $-(CH_2)_n-NY-(CH_2)_p$ ;

$R^4$  і  $R^5$  разом з атомами, до яких кожний прикріплений, можуть утворювати  $-(CY_2)_q$ ;

Y означає H або A;

A означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів C, в якому 1-7 атомів H можуть бути заміщені Hal незалежно один від одного;

Ar означає ненасичений або ароматичний моно- або біциклічний карбоцикл, що має 3-10 атомів C, які можуть бути заміщені щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається з Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO<sub>2</sub>Y, SO<sub>2</sub>NY, NYO<sub>2</sub>Y, NYY, NO<sub>2</sub>, OCN, SCN, SH, необов'язково заміщеного фенілу і Het<sup>1</sup>;

Het<sup>1</sup> означає ненасичений або ароматичний моно- або біциклічний гетероцикл, що має 2-10 атомів C і 1-4 атомів N, O та/або S, які можуть бути заміщені щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається з Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO<sub>2</sub>Y, SO<sub>2</sub>NY, NYO<sub>2</sub>Y, NYY, NO<sub>2</sub>, OCN, SCN, SH, необов'язково заміщеного фенілу та Het<sup>2</sup>;

Het<sup>2</sup> означає необов'язково заміщений, насичений, ненасичений або ароматичний моноциклічний 5-6-членний гетероцикл, що має 2-5 атомів C і 1-3 атоми N, O та/або S;

Hal означає F, Cl, Br або I;

m означає 0 або 1;

кожний n або p незалежно означає 0, 1, 2 або 3; і

q означає 2, 3, 4, 5 або 6;  
та/або їх фізіологічно прийнятні солі.  
ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У розумінні цього винаходу термін "сполука" включає її фармацевтично застосовні похідні, сольвати, проліки, таутомери, енантіомери, рацемати і стереоізомери, у тому числі їхні суміші в усіх співвідношеннях.

Термін "фармацевтично застосовні похідні" означає, наприклад, солі сполук за винаходом, а також так звані сполуки проліків. Термін "сольвати" сполук означає додавання молекул інертного розчинника до сполук, які утворюються завдяки їх взаємній силі тяжіння. Сольватами є, наприклад, моно- чи дигідрати або алькоксида. Винахід також охоплює сольвати солей сполук за винаходом. Термін "проліки" означає сполуки за винаходом, які були змінені за допомогою, наприклад, алкільних або ацильних груп, цукрів або олігопептидів і які швидко розщеплюються в організмі для утворення ефективних сполук за винаходом. До них також відносяться біорозкладені полімерні похідні сполук за винаходом, як описано, наприклад, в Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). Подібним чином, для сполук за винаходом також можливо, щоб вони мали форму будь-яких бажаних проліків, таких як, наприклад, складні ефіри, карбонати, карбамати, сечовини, аміди або фосфати, і в цьому разі дійсно біологічно активна форма вивільнюється лише внаслідок обміну речовин. Будь-яка сполука, що може бути перетворена в умовах in-vivo для забезпечення біоактивного засобу (тобто сполук за винаходом) є проліками в межах обсягу і духу цього винаходу. Різні форми проліків є добре відомими у цій галузі і описані (наприклад, Wermuth CG та ін., глава 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry ("Практика медичної хімії"), Academic Press 1996; Bundgaard H, Design of Prodrugs ("Розробка проліків"), Elsevier 1985; Bundgaard H, глава 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development ("Підручник з розробки лікарських засобів"), Harwood Academic Publishers 1991). Згадані джерела включені до цього опису шляхом посилання. Крім того, відомо, що хімічні речовини перетворюються в тілі на метаболіти, які можуть, де це є доречним, подібним чином чинити бажаний біологічний ефект – у деяких випадках навіть у більш помітному вигляді. Будь-яка біологічно активна сполука, яку було перетворено в умовах in-vivo внаслідок обміну речовин з будь-якої зі сполук за винаходом, є метаболітом в межах обсягу і духу цього винаходу.

Сполуки за винаходом можуть бути присутніми у формі їх ізомерів з подвійним зв'язком як чисті E або Z ізомери або у формі сумішей цих ізомерів з подвійним зв'язком. Де можливо, сполуки за винаходом можуть бути у формі таутомерів, таких як кето-енольні таутомери. Винахід охоплює всі стереоізомери сполук за винаходом, у суміші або у чистому чи по суті чистому вигляді. Сполуки за винаходом можуть мати асиметричні центри у будь-якому з атомів вуглецю. Відповідно, вони можуть існувати у вигляді своїх рацематів, у вигляді чистих енантіомерів та/або діастереомерів або у вигляді суміші цих енантіомерів та/або діастереомерів. Суміші можуть мати будь-яке бажане співвідношення стереоізомерів для змішування. Тому, наприклад, сполуки за винаходом, які мають один або більше центри хиральності і які присутні як рацемати або як суміші діастереомерів, можуть бути поділені на фракції за допомогою методів, відомих по суті, на їх оптичні чисті ізомери, тобто енантіомери або діастереомери. Відокремлення сполук за винаходом може відбуватись колонковим відокремленням на хиральній чи нехиральній фазах або повторною кристалізацією з необов'язково оптично-активного розчинника або із застосуванням оптично-активної кислоти чи основи або дериватизацією з оптично-активним реактивом, таким як, наприклад, оптично-активний спирт, та наступним видаленням радикалу.

Винахід також стосується застосування сумішей сполук за винаходом, наприклад, сумішей двох діастереомерів, наприклад, у співвідношенні 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 або 1:1000. Цим сумішам стереоізомерних сполук надають особливую перевагу.

Номенклатура, використана тут для визначення сполук, особливо сполук за винаходом, загалом ґрунтується на правилах IUPAC (Міжнародного союзу теоретичної і прикладної хімії) для хімічних сполук і особливо органічних сполук. Терміни, вказані для пояснення вказаних вище сполук за винаходом, завжди, якщо не вказано інакше в описі або у формулі винаходу, мають наведені нижче значення.

Термін "незаміщений" означає, що відповідний радикал, група або частка не має жодного замісника. Термін "заміщений" означає, що відповідний радикал, група або частка має одного або більше замісників. Якщо радикал має множину замісників і вказаний вибір різних замісників, замісників вибирають незалежно один від одного і вони не мають бути тотожними. Навіть якщо радикал має множину конкретно вказаного замісника (наприклад, Y<sub>2</sub> або YY), вирази такого замісника можуть відрізнятися один від одного (наприклад, метил та етил). Відповідно, має бути зрозумілим, що множинне заміщення будь-яким радикалом за винаходом може стосуватися

тотожних або різних радикалів. Звідси, якщо окремі радикали зустрічаються декілька разів у сполуці, радикали набувають вказаних значень, незалежно один від одного. У разі множинного заміщення, радикал може альтернативно бути позначений як R", R'", R'''', R'''' тощо.

Термін "алкіл" або "А" стосується ациклічних насичених або ненасичених радикалів вуглеводню, які можуть бути розгалуженими або мати прямий ланцюг і переважно мати 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10 атомів вуглецю, тобто C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкілів. Прикладами підходящих радикалів алкілу є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, 1,1-, 1,2- або 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2- або 1,2,2-триметилпропіл, н-бутил, ізобутил, сек-бутил, терт-бутил, 1-, 2- або 3-метилбутил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- або 3,3-диметилбутил, 1- або 2-етилбутил, н-пентил, ізо-пентил, нео-пентил, терт-пентил, 1-, 2-, 3- або -метил-пентил, н-гексил, 2-гексил, ізогексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл, н-децил, н-ундецил, н-додецил, н-тетрадецил, н-гексадецил, н-октадецил, н-ікосаніл, н-докосаніл.

У втіленні винаходу, якому надають перевагу, А позначає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів С, де 1-7 атомів Н можуть бути заміщені Hal незалежно один від одного. У кращому варіанті А позначає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-6 атомів С, де 1-4 атоми можуть бути заміщені Hal незалежно один від одного. У втіленні винаходу, якому надають найбільшу перевагу, А позначає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-4 атомів С, де 1-3 атоми Н можуть бути заміщені Hal незалежно один від одного. Велику перевагу надають випадку, коли А позначає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-4 атоми С, де 1-3 Н атоми можуть бути заміщені незалежно один від одного F та/або Cl. Особливу перевагу надають C<sub>1-4</sub>-алкілу. Радикалом C<sub>1-4</sub>-алкілу є, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, терт-бутил, сек-бутил, терт-бутил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторетил, 1,1,1-трифторетил або бромметил, особливо метил, етил, пропіл або трифторметил. Має бути зрозумілим, що відповідне значення А не залежить одне від одного у будь-якому радикалі за винаходом.

Терміни "карбоцикл" або "карбоцикліл" для цілей цього винаходу стосуються моно- або поліциклічних вуглеводневих систем з 3-14 кільцевими атомами, переважно з 4-10 кільцевими атомами, ще краще 6-8 атомами вуглецю. Циклічна система може бути насиченою, моно- або поліненасиченою або ароматичною.

Термін "арил" або "карбоарил" для цілей цього винаходу стосується моно- або поліциклічних ароматичних вуглеводневих систем, що мають 3-14, краще 4-10, ще краще 6-8 атомів вуглецю, які можуть бути необов'язково заміщеними. Термін "арил" також включає системи, в яких ароматичний цикл є частиною бі- або поліциклічної насиченої, частково ненасиченої та/або ароматичної системи, такої як та, в якій ароматичний цикл конденсований з арильною, циклоалкільною, гетероарильною або гетероциклічною групою, як визначено тут, за допомогою будь-якого бажаного і можливого члена кільця арильного радикалу. Зв'язування зі сполуками загальної формули (I) може бути здійснене через будь-який можливий член кільця арильного радикалу. Прикладами підходящих арильних радикалів є феніл, біфеніл, нафтил, 1-нафтил, 2-нафтил та антраценіл, але так само інданіл, інденіл або 1,2,3,4-тетрагідронафтил. Кращими карбоарилами за винаходом є необов'язково заміщений феніл, нафтил і біфеніл, ще краще необов'язково заміщений моноциклічний карбоарил, що має 6-8 атомів С, найкраще необов'язково заміщений феніл.

В одному втіленні винаходу карбоцикл, у тому числі, але це не є обмеженням, карбоарил, позначають як "Ar". Прикладами підходящих радикалів Ar є феніл, о-, м- або р-толіл, о-, м- або р-етилфеніл, о-, м- або р-пропілфеніл, о-, м- або р-ізопропілфеніл, о-, м- або р-терт-бутилфеніл, о-, м- або р-гідроксифеніл, о-, м- або р-метоксифеніл, о-, м- або р-етоксифеніл, о-, м- або р-фторфеніл, о-, м- або р-бромфеніл, о-, м- або р-хлорфеніл, о-, м- або р-сульфонамідофеніл, о-, м- або р-(N-метил-сульфонамідо)феніл, о-, м- або р-(N, N-диметил-сульфонамідо)-феніл, о-, м- або р-(N-етил-N-метил-сульфонамідо)феніл, о-, м- або р-(N, N-діетил-сульфонамідо)-феніл, особливо 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- або 3,5-дибромфеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- або 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, р-йодофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 4-фтор-3-трифторметилфеніл, 4-хлор-3-фторфеніл, 4-хлор-3-трифторметилфеніл, 4-хлор-3-метоксифеніл, 3-ціано-4-хлор-феніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл або 2,5-диметил-4-хлорфеніл.

Ar переважно позначає ненасичений або ароматичний моно- або біциклічний карбоцикл, що має 3-10 атомів С, які можуть бути заміщені щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається з Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO<sub>2</sub>Y, SO<sub>2</sub>NY, NYSO<sub>2</sub>Y, NYY, NO<sub>2</sub>, OCN, SCN, SH, необов'язково заміщеного фенілу та Het<sup>1</sup>. У втіленні

винаходу, якому надають більшу перевагу, Ar позначає моноциклічний арил, що має 4-8 атомів С, які можуть бути заміщені щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається з Hal, A, OY або CN. Найкраще, коли Ar позначає феніл, який може бути моно- або заміщений щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається з Hal, A, OA або CN. У втіленні винаходу, якому надають особливу перевагу, Ar позначає феніл, двозаміщений Hal та A.

Терміни "гетероцикл" або "гетероцикліл" для цілей цього винаходу стосується моно- або поліциклічної системи з 3-14 кільцевими атомами, переважно 4-10 кільцевими атомами, ще краще 4-8 кільцевими атомами, що містять атоми вуглецю і 1, 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, які можуть бути однаковими або різними, зокрема, азоту, кисню та/або сірки. Циклічна система може бути насиченою, моно- чи поліненасиченою або ароматичною. У разі циклічної системи, яка складається щонайменше з двох кілець, кільця можуть бути конденсовані або спіро чи іншим чином сполучені. Такі гетероциклільні радикали можуть бути сполучені через будь-який член кільця. Термін "гетероциклільний" включає системи, в яких гетероцикл є частиною бі- або поліциклічної насиченої, частково ненасиченої та/або ароматичної системи, в якій гетероцикл конденсований з арильною, циклоалкільною, гетероарильною або гетероциклільною групою, як визначено тут, через будь-який бажаний і можливий член кільця гетероциклільного радикалу. Зв'язування сполук загальної формули (I) може бути через будь-який можливий член кільця гетероциклільного радикалу. Прикладами підходящих гетероциклільних радикалів є піролідиніл, тіапіролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, оксапіперазиніл, оксапіперидиніл, оксадіазоліл, тетрагідрофурил, імідазолідиніл, тіазолідиніл, тетрагідропіраніл, морфолініл, тетрагідротіофеніл, дигідропіраніл.

Термін "гетероарил" для цілей цього винаходу стосується 1-15, переважно 1-9, найкраще 5-, 6- або 7-членного моно- або поліциклічного радикалу ароматичного вуглеводню, що містить щонайменше 1, де є доречним також 2, 3, 4 або 5 гетероатомів, переважно азоту, кисню та/або сірки, де гетероатоми є однаковими або різними. Переважно кількість атомів азоту становить 0, 1, 2, 3 або 4, а кількість атомів кисню і сірки незалежно один від одного становить 0 або 1. Термін "гетероарил" також включає системи, в яких ароматичний цикл є частиною бі- або поліциклічної насиченої, частково ненасиченої та/або ароматичної системи, в якій ароматичний цикл конденсований з арильною, циклоалкільною, гетероарильною або гетероциклільною групою, як визначено тут, через будь-який бажаний і можливий член кільця гетероарильного радикалу. Зв'язування сполук загальної формули (I) може бути здійснене через будь-який можливий член кільця гетероарильного радикалу. Прикладами підходящих гетероарилів є піроліл, тієніл, фурил, імідазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, індоліл, хінолініл, ізохінолініл, імідазоліл, тріазоліл, тріазиніл, тетразоліл, фталазиніл, індазоліл, індолізиніл, хіноксалиніл, хіназолініл, птеридиніл, карбазоліл, феназиніл, феноксазиніл, фенотіазиніл та акридиніл.

Перевагу надають випадку, коли гетероарил в межах "Het<sup>1</sup>" позначає ненасичений або ароматичний моно- чи біциклічний гетероцикл, що має 2-10 атомів С і 1-4 атомів N, O та/або S, які можуть бути заміщені щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається з Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO<sub>2</sub>Y, SO<sub>2</sub>NY, NYSO<sub>2</sub>Y, NY, NO<sub>2</sub>, OCN, SCN, SH, необов'язково заміщеного фенілу та Het<sup>2</sup>. У втіленні винаходу, якому надають більшу перевагу, Het<sup>1</sup> позначає моноциклічний гетероарил, що має 4-8 атомів С і 1-3 атомів N, які можуть бути заміщені щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається з Hal, A або OA. Найбільшу перевагу надають випадку, коли Het<sup>1</sup> позначає піридил, який може бути моно- або двозаміщений щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається з Hal, A або OA. Найбільшу перевагу надають випадку, коли Het<sup>1</sup> позначає піридил, який може бути моно- або двозаміщеним щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається з Hal або A. Має бути зрозумілим, що відповідне позначення Het<sup>1</sup> не залежить одне від одного у будь-якому радикалі за винаходом.

Перевагу надають випадку, коли гетероарил в межах "Het<sup>2</sup>" позначає необов'язково заміщений, насичений, ненасичений або ароматичний моноциклічний 5-6-членний гетероцикл, що має 2-5 атомів С і 1-3 атомів N, O та/або S. У втіленні винаходу, якому надають більшу перевагу, Het<sup>2</sup> позначає насичений, ненасичений або ароматичний моноциклічний 5-6-членний гетероцикл, що має 2-5 атомів С і 1-2 атоми N, O та/або S.

Терміни "галоген", "атом галогену", "замісник галогену" або "Hal" для цілей цього винаходу стосуються одного атому або, де це є доречним, множини атомів фтору (F, фтор), бром (Br, бром), хлору (Cl, хлор) або йоду (I, йод). Позначення "дигалоген", "тригалоген" і "пергалоген" відповідно стосуються двох, трьох і чотирьох замісників, де кожний замісник може бути незалежно вибраний із групи, що складається з фтору, хлору, бром і йоду. Галоген переважно



означає атом фтору, хлору або броду. Більшу перевагу надають фтору і хлору, особливо коли ці галогени заміщені в алкільній (галоалкільній) або алкоксигрупі (наприклад,  $\text{CF}_3$  і  $\text{CF}_3\text{O}$ ). Має бути зрозумілим, що відповідне позначення Hal не залежить одне від одного у будь-якому радикалі за винаходом.

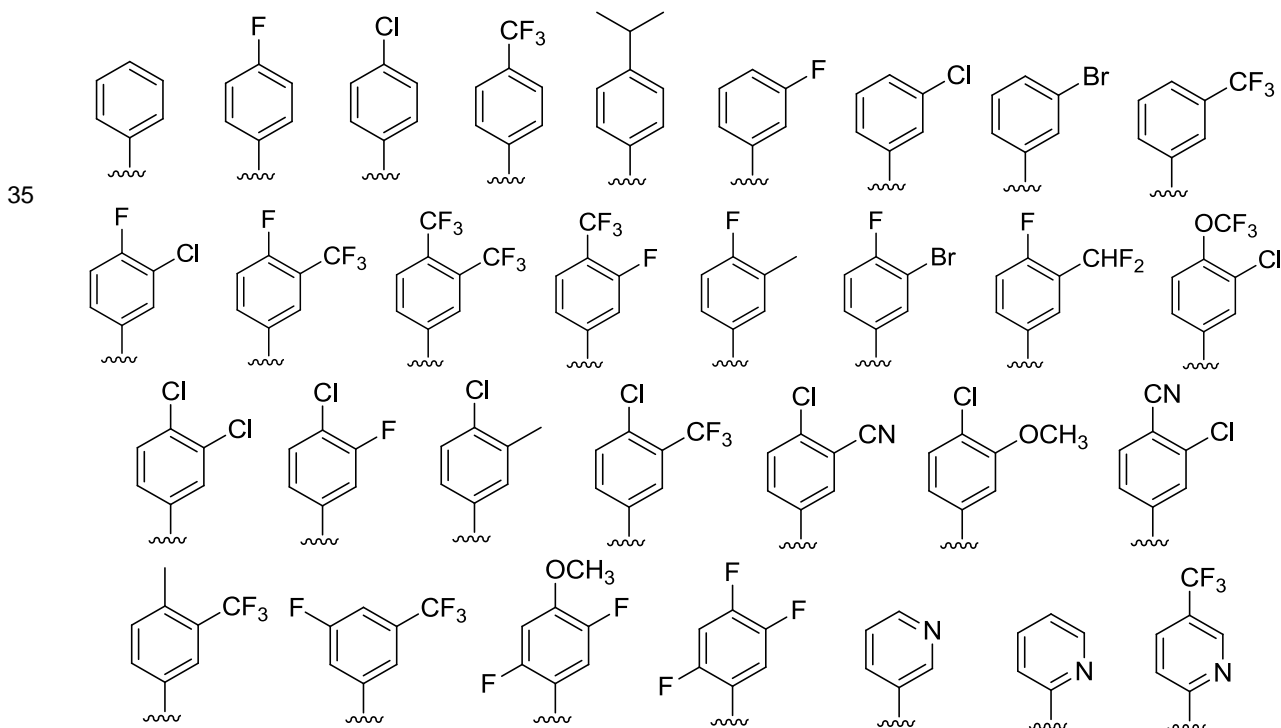
У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули I, де кожний з  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$  незалежно один від одного означає N або CH, але за умови, що лише один з  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  або  $W^4$  означає N. Іншими словами, будь-який з  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  або  $W^4$  означає N, тоді як відповідні три інші радикали означають CH. У деяких втіленнях  $W^1$  означає N і  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$  означають CH. У деяких втіленнях  $W^2$  означає N і  $W^1$ ,  $W^3$ ,  $W^4$  означають CH.

У деяких втіленнях  $R^1$  означає Ar. У деяких втіленнях  $R^1$  означає Het<sup>1</sup>.

У деяких втіленнях  $R^1$  означає феніл, нафтил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил, циклооктил, [3.3.0]біциклооктаніл, [4.3.0]біциклононаніл, [4.4.0]біциклодеканіл, [2.2.2]біциклооктаніл, фтореніл, інданіл, тетрагідронафтил, акридиніл, азоцініл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бензоксазоліл, бензтіазоліл, бензтріазоліл, бензтетразоліл, бензизоксазоліл, бензизотіазоліл, бензімідазолініл, карбазоліл, NH-карбазоліл, карболініл, хроманіл, хроменіл, цинолініл, декагідрохінолініл, 2H, 6H-1,5,2-дитіазиніл, дигідрофуран [2,3-b] тетрагідрофуран, фураніл, фуразаніл, імідазолідініл, імідазолініл, імідазоліл, 1H-індазоліл, індоленіл, індолініл, індолізініл, індоліл, 3H-індоліл, ізоіндолініл, ізоіндоленіл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, морфолініл, нафтиридиніл, октагідроізохінолініл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл; 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазолідініл, оксазоліл, оксазолідініл, піримідиніл, фенантридиніл, фенантролініл, феназініл, фенотіазиніл, феноксатініл, феноксазініл, фталазініл, піперазініл, піперидиніл, птеридиніл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піразолідініл, піразолініл, піразоліл, піридазініл, піридооксазол, піридоімідазол, піридотіазол, піридиніл, піридил, піримідиніл, піролідініл, піролініл, 2H-піроліл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, 4H-хінолізініл, хіноксалініл, хінуклідініл, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідрохінолініл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіантреніл, тіазоліл, тієніл, тієнотіазоліл, тієнооксазоліл, тієноімідазоліл, тіофеніл, тріазиніл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, 1,2,5-тріазоліл, 1,3,4-тріазоліл, оксетаніл, азетидиніл або ксантеніл; кожний з яких є необов'язково заміщеним.

У різних втіленнях  $R^1$  означає феніл або піридил, кожний з яких є необов'язково заміщеним.

У різних втіленнях  $R^1$  означає

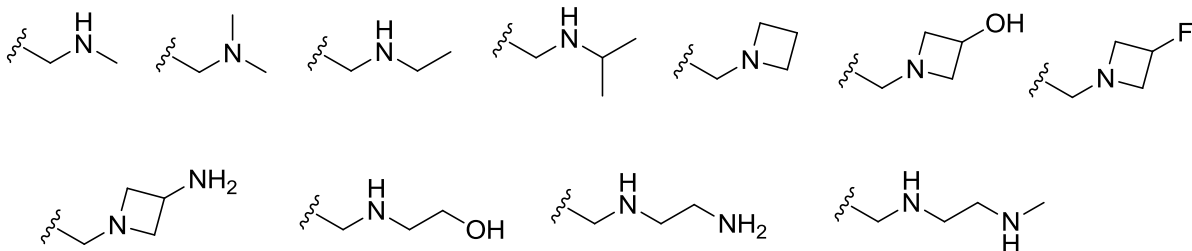


40 У деяких втіленнях  $R^2$  означає H. У деяких втіленнях  $R^2$  означає нерозгалужений або

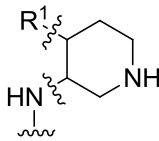
розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів С, в яких 1-7 атомів Н можуть бути заміщені На1 незалежно один від одного.

У деяких втіленнях  $R^3$  означає H. У деяких втіленнях  $R^3$  означає  $-(CH_2)_p-NR^4R^5$ . У деяких втіленнях  $R^3$  означає  $-CH_2-NR^4R^5$ .

5 У деяких втіленнях  $R^3$  означає Н.



У деяких втіленнях  $R^2$  і  $R^3$  разом з атомами, до яких кожний прикріплений, утворюють -



$(\text{CH}_2)_n\text{-NH-}(\text{CH}_2)_p$ . У деяких втіленнях групою є 

У деяких втіленнях радикали  $R^4$ ,  $R^5$  за цим винаходом означають А або разом позначають -  
 10  $(CY_2)_q^-$ . У деяких втіленнях  $R^4$ ,  $R^5$  разом позначають  $-(CY_2)_q^-$ . У деяких втіленнях  $-(CH_2)_q^-$ . У  
 деяких втіленнях  $R^4$ ,  $R^5$  разом позначають  $-(CY_2)_3^-$ .

В одному аспекті цього винаходу  $Y$  позначає  $H$  або  $A$ . Має бути зрозумілим, що відповідне значення  $Y$  не залежить одне від одного у будь-якому радикалі за винаходом.

У деяких втіленнях  $m$  означає 0 або 1.

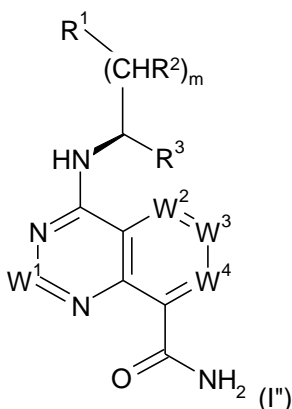
15 У деяких втіленнях  $n$  означає 1 або 2.

У деяких втіленнях  $r$  означає 1 або 2. У деяких втіленнях  $r$  означає 1. Має бути зрозумілим, що відповідне значення  $r$  не залежить одне від одного у будь-якому радикалі за винаходом.

У деяких втіленнях  $q$  означає 3, 4 або 5. У деяких втіленнях  $q$  означає 3 або 4. У деяких втіленнях  $q$  означає 3.

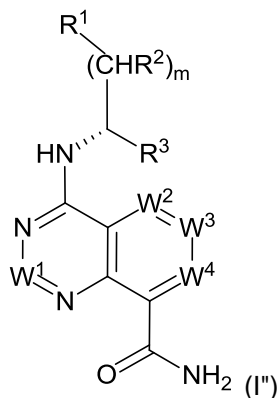
Відповідно, об'єкт цього винаходу стосується сполук формули (I), в яких щонайменше один із вказаних вище радикалів має будь-яке значення, зокрема реалізує будь-яке втілення винаходу, якому надають перевагу, як описано вище. Радикали, які чітко не вказані у контексті будь-якого втілення формули (I), їх підформули або інші радикали в них, мають тлумачитись як такі, що мають будь-яке відповідне значення відповідно до формули (I), як описано нижче для розв'язання задачі за винаходом. Це означає, що вказані вище радикали можуть набувати усіх вказаних значень, як описано вище або нижче у цьому описі, незалежно від контексту, у тому числі, але це не є обмеженням, будь-яких втілень, яким надають перевагу. Має бути особливо зрозумілим, що будь-яке втілення певного радикалу може бути поєднане з будь-яким втіленням одного або більше інших радикалів.

30 У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (I''):

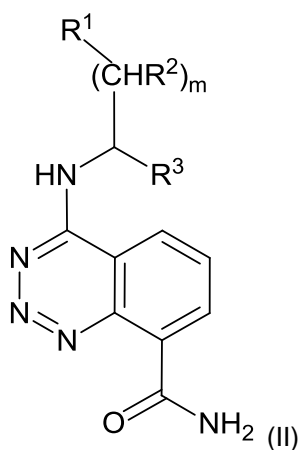


де  $W^1, W^2, W^3, W^4, R^1, R^2, R^3$  і  $m$  мають значення, вказані вище та описані у втіленнях,  
35 класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні;  
та/або її фізіологічно прийнятні солі.

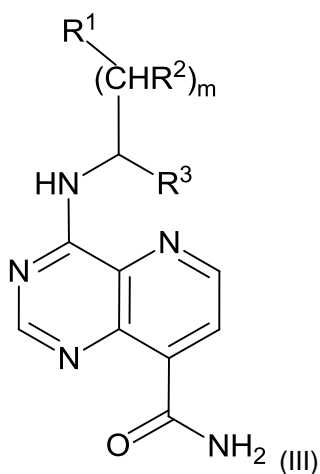
У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (I''):



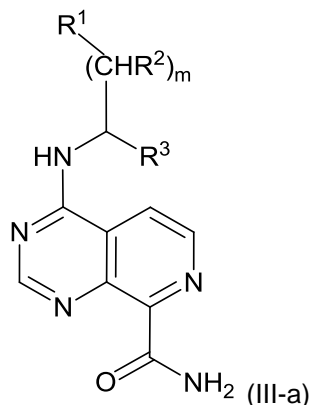
5 де  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $m$  мають значення, вказані вище та описані у втіленнях, класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні; та/або її фізіологічно прийнятні солі.  
У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (II):



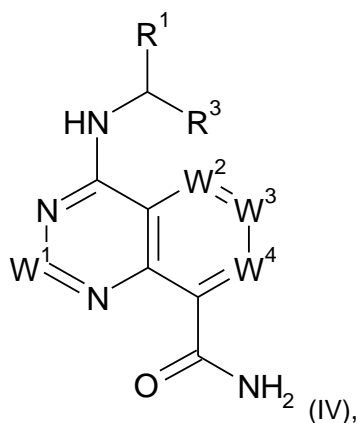
10 де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $m$  мають значення, вказані вище та описані у втіленнях, класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні; та/або її фізіологічно прийнятні солі.  
15 У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (III):



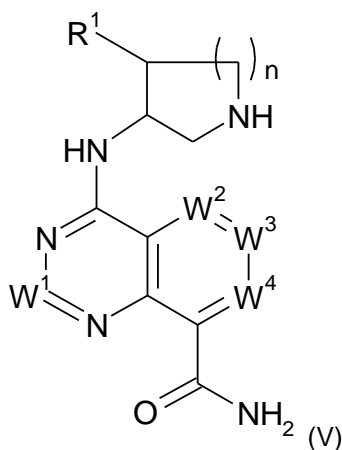
20 де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $m$  мають значення, вказані вище та описані у втіленнях, класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні; та/або її фізіологічно прийнятні солі.  
У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (III-a):



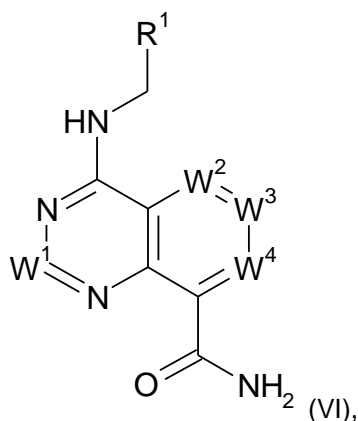
- де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $m$  мають значення, вказані вище та описані у втіленнях, класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні;  
 5 та/або її фізіологічно прийнятні солі.  
 У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (IV):



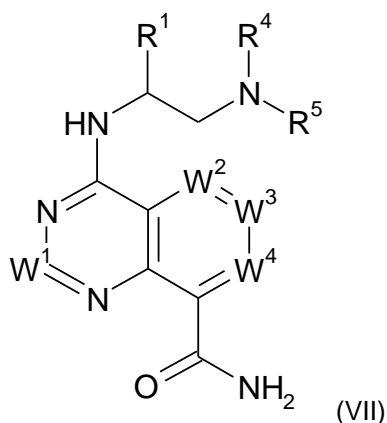
- де  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  і  $n$  мають значення, вказані вище та описані у втіленнях, класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні;  
 10 та/або її фізіологічно прийнятні солі.  
 У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (V):



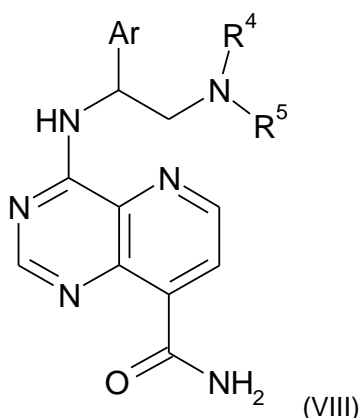
- де  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $R^1$ ,  $R^3$  і  $n$  мають значення, вказані вище та описані у втіленнях, класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні;  
 20 та/або її фізіологічно прийнятні солі.  
 У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (VI):



- де  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, вказані вище та описані у втіленнях, класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні;  
 5 та/або її фізіологічно прийнятні солі.  
 У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (VII):



- де  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $R^1$ ,  $R^4$  і  $R^5$  мають значення, вказані вище та описані у втіленнях, класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні;  
 10 та/або її фізіологічно прийнятні солі.  
 У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (VIII):



- де  $R^4$ ,  $R^5$  і Ar мають значення, вказані вище та описані у втіленнях, класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні;  
 15 та/або її фізіологічно прийнятні солі.  
 У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (VIII), де  $R^4$  означає метил і  $R^5$  означає H. У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (VIII), де  $R^4$  і  $R^5$  разом з азотом утворюють азетидинове кільце.  
 У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (VIII), де Ar означає феніл,

заміщений одним або двома галогенами або галоалкілами. У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (VIII), де Ag означає феніл, заміщений одним або двома Cl або CF<sub>3</sub>. У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (VIII), де Ag означає феніл, заміщений одним Cl та одним CF<sub>3</sub>. У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (VIII), де Ag означає феніл, заміщений двома CF<sub>3</sub>.

У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку формули (VIII), де R<sup>4</sup> означає метил і R<sup>5</sup> означає H. В іншому втіленні Ag означає феніл, заміщений одним або двома галогенами або галоалкілами. В іншому втіленні винахід забезпечує сполуку формули (VIII), де Ag означає феніл, заміщений пара Cl і мета CF<sub>3</sub>.

У деяких втіленнях кожний з W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup>, W<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> та m мають значення, вказані вище та описані у втіленнях, класах і підкласах вище і нижче, окремо або у поєднанні. У деяких втіленнях винахід забезпечує сполуку, вибрану з 1-76, вказаних у прикладах.

Похідні азахіназолін карбоксаміду відповідно до формули (I) і, відповідно, вихідні матеріали для їх одержання одержують відомими методами, як описано в літературі (наприклад, в стандартних роботах, таких як Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry] ("Методи органічної хімії"), Georg-Thieme-Verlag, Штутгарт), тобто за умов реакції, що є відомими і підходять для згаданих реакцій.

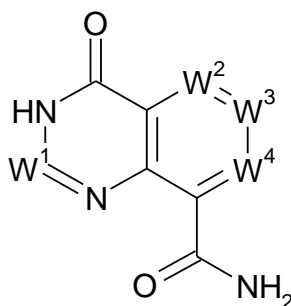
Також можуть бути використані варіанти, відомі як такі, але докладно тут не описані. За бажанням, вихідні матеріали також можуть бути утворені на місці шляхом залишення їх в невідокремленому стані в сирій реакційній суміші, але з негайним перетворенням їх на сполуку за винаходом. З іншого боку, можливо проводити реакцію стадіями.

Звичайно реакцію проводять в інертному розчиннику. Підходящими інертними розчинниками є, наприклад, вуглеводні, такі як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол або ксилол; хлоровані вуглеводні, такі як трихлоретилен, 1,2-дихлоретан, тетрахлорид вуглецю, хлороформ або дихлорметан; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, n-пропанол, n-бутанол або терт-бутанол; ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагідрофуран (ТГФ) або діоксан; гліколеві ефіри, такі як етиленгліколевий монометилловий або моноетиловий ефір, етиленгліколевий диметилловий ефір (диглім); кетони, такі як ацетон або бутанон; аміди, такі як ацетамід, диметилацетамід або диметилформамід (ДМФ); нітрили, такі як ацетонітрил; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (ДМСО); дисульфід вуглецю; карбонові кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота або трифтороцтова кислота (ТФК); нітросполуки, такі як нітрометан або нітробензол; складні ефіри, такі як етилацетат, або суміші згаданих розчинників. Особливу перевагу надають ДМФ, ТФК, H<sub>2</sub>O, ТГФ, терт-бутанолу, терт-аміловому спирту, тріетиламіну або діоксану.

Залежно від умов, що їх використовують, час реакції становить від декількох хвилин до 14 днів, температура реакції становить між близько -30 °C і 140 °C, звичайно між -10 °C і 130 °C, переважно між 0 °C і 100 °C.

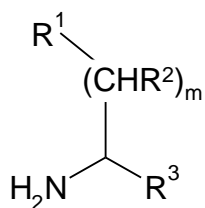
Цей винахід також стосується способу одержання сполук формули (I), що має у своєму складі стадії:

(а) введення у реакцію сполуки формули (IX)



(IX)

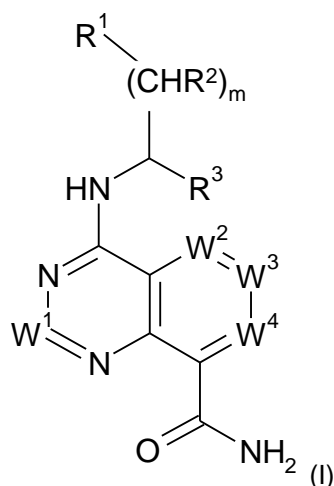
де W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> і W<sup>4</sup> мають визначені вище значення, зі сполукою формули (X)



(X)

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $m$  мають визначені вище значення, для одержання сполуки формули (I)

5



де  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $m$  мають визначені вище значення, і необов'язково

10 (b) перетворення основи або кислоти сполуки формули (I) на її сіль.

Похідні азахіназолін карбоксаміду формули (I) можна одержати описаним вище шляхом. Вихідні матеріали, у тому числі сполуки формул (IX) і (X), звичайно відомі досвідченому спеціалістові у цій галузі або їх легко можна одержати за допомогою відомих способів. Відповідно, будь-яка сполука формул (IX) і (X) може бути очищена, забезпечена як проміжний продукт і використана як вихідний матеріал для одержання сполук формули (I).

15

На останній стадії описаних вище способів необов'язково може бути одержана сіль сполук формули (I). Згадані сполуки за винаходом можуть бути використані у своїй кінцевій несольовій формі. З іншого боку, цей винахід також охоплює застосування цих сполук у вигляді їх фармацевтично прийнятних солей, які можуть бути одержані з різних органічних і неорганічних кислот та основ за допомогою відомих у цій галузі процедур. Форми фармацевтично прийнятних солей сполук за винаходом більшою мірою одержують традиційними методами. Якщо сполука за винаходом містить карбоксильну групу, одна з її підходящих солей може бути утворена реакцією сполуки з підходящою основою для одержання відповідної солі додавання основи. Такими основами є, наприклад, гідроксиди лужних металів, у тому числі гідроксид калію, гідроксид натрію і гідроксид літію; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксид барію і гідроксид кальцію; алькоксиди лужних металів, наприклад, етоксид калію і пропоксид натрію; і різні органічні основи, такі як піперидин, діетаноламін і N-метилглутамін. Алюмінієві солі сполук за винаходом охоплені так само. У більшості випадку сполук за винаходом перевагу надають утворенню солей додавання кислоти шляхом обробки цих сполук фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними кислотами, наприклад, галідами водню, такими як хлорид водню, бромід водню або йодид водню, іншими мінеральними кислотами та їх відповідними солями, такими як сульфат, нітрат або фосфат та подібне, і алкіл- and моноарилсульфонатами, такими як етансульфонат, толуолсульфонат і бензолсульфонат, та іншими органічними кислотами та їх відповідними солями, такими як ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, саліцилат, аскорбат та подібні. Відповідно, до фармацевтично прийнятних солей додавання кислоти сполук за винаходом відносять такі: ацетат, адипат, альгінат, аргінат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат (бесилат), бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, циклопентанпропіонат, диглюконат, дигідрофосфат, динітробензоат, додецилсульфат, етансульфонат, фумарат, галактерат (з муринової кислоти), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глютамат,

30

35

40

гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гіппурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, йодид, ізетіонат, ізобутират, лактат, лактобінат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, гідрогенфосфат, 2-нафталенсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенілацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат, фталат, але це не є обмеженням.

Відносно вказаного вище, можна побачити, що вирази "фармацевтично прийнятна сіль" та "фізіологічно прийнятна сіль", які поперемінно використані в цьому описі, у цьому відношенні означають активний інгредієнт, що містить сполуку за винаходом у формі однієї з її солей, зокрема якщо ця сіль надає активному інгредієнтові покращені фармакокінетичні властивості порівняно з вільною формою активного інгредієнта або будь-якою іншою сольовою формою активного інгредієнта, використаною раніше. Форма фармацевтично прийнятної солі активного інгредієнта також може вперше забезпечити цей активний інгредієнт бажаною фармакокінетичною властивістю, якої він до цього не мав, і навіть може мати позитивний вплив на фармакодинаміку цього активного інгредієнта відносно його терапевтичної ефективності в організмі.

Метою цього винаходу є також застосування сполук формули (I) та/або її фізіологічно прийнятних солей для модулювання і переважно інгібування активності p70S6-кінази. Термін "модулювання" позначає будь-яку зміну в опосередкованій p70S6K сигнальній трансдукції, що ґрунтується на дії конкретних сполук за винаходом, здатних взаємодіяти з p70S6K-мішенню таким чином, що забезпечує можливість розпізнавання, зв'язування та інгібування. Термін "інгібування" позначає будь-яке зниження активності p70S6K, що ґрунтується на дії специфічних сполук за винаходом, здатних взаємодіяти з p70S6K-мішенню таким чином, що забезпечує можливість розпізнавання, зв'язування та блокування. Сполуки відрізняються такою помітною афінністю до p70S6K, що забезпечує надійне зв'язування і блокування активності p70S6K. Це саме стосується Akt-мішені, якщо це є доречним. Переважно речовини є p70S6K-специфічними для гарантування виключного і спрямованого розпізнавання p70S6K-мішені. Ще краще, якщо речовини є бі-специфічними для гарантування виключного і спрямованого розпізнавання p70S6K-мішені і Akt-мішені. У контексті цього винаходу, термін "розпізнавання", без обмеження, стосується будь-якого виду взаємодії між специфічними сполуками і мішенню, особливо ковалентного або нековалентного зв'язування або сполучення, такого як ковалентний зв'язок, гідрофобні/гідрофільні взаємодії, ван-дер-ваальсови сили міжмолекулярної взаємодії, іонні пари, водневі зв'язки, взаємодії ліганд-рецептор та подібне. Таке сполучення може також охоплювати присутність інших молекул, таких як пептиди, білки або нуклеотидні послідовності. Ця взаємодія відрізняється високою афінністю, високою селективністю і мінімальною або навіть недостатньою перехресною реактивністю з іншими молекулами-мішенями для виключення нездорового і шкідливого впливу на суб'єкта, якого лікують.

Об'єктом цього винаходу, якому надають перевагу, є спосіб інгібування p70S6-кінази, де систему, здатну експресувати p70S6 кіназу, яка переважно експресує p70S6 кіназу, вводять у контакт із щонайменше однією сполукою формули (I) за винаходом та/або її фізіологічно прийнятними солями, за умов, за яких відбувається інгібування згаданої p70S6-кінази. Перевагу надають клітинній системі в обсязі цього винаходу. Клітинною системою може бути будь-який суб'єкт, за умови, що він має клітини. Відповідно, клітинна система може бути вибрана із групи окремих клітин, культур клітин, тканин, органів і тварин. Спосіб інгібування p70S6-кінази переважно здійснюють в умовах in-vitro. Наведене вище в цьому описі стосовно сполук формули (I), у тому числі будь-яке її втілення, якому надають перевагу, є дійсним і застосовним без обмежень до сполук формули (I) та їх солей при застосуванні у способі інгібування p70S6-кінази.

Сполуки за винаходом переважно проявляють сприятливу біологічну активність, яка легко продемонстрована в аналізах на основі культур клітин, наприклад, описаних у цьому описі або у попередньому рівні техніки. У таких аналізах сполуки за винаходом переважно проявляють і спричиняють інгібувальну дію. Сполуки за винаходом проявляють значення EC<sub>50</sub> в межах від 10 нмоль до 25 мкмоль. Перевагу надають випадку, коли сполуки за винаходом мають активність, виражену за допомогою стандарту EC<sub>50</sub>, 5 мкмоль або менше, переважно 1 мкмоль або менше, ще краще 0,5 мкмоль або менше, найкраще менше ніж 0,1 мкмоль. "EC<sub>50</sub>" є ефективною концентрацією сполуки, що забезпечує 50 % максимально можливої реакції на таку сполуку.

Спосіб за винаходом може бути здійснений в умовах in-vitro або in-vivo. Чутливість конкретної клітини до лікування сполуками за винаходом може бути конкретно визначена за допомогою тестів в умовах in-vitro під час дослідження або клінічного застосування. Звичайно, культуру клітини поєднують зі сполукою за винаходом у різних концентраціях впродовж періоду



часу, достатнього для модулювання активними засобами активності p70S6K, звичайно від однієї години до одного тижня. Лікування в умовах in-vitro може бути проведене із застосуванням культивованих клітин зі зразка біопсії або лінії клітин. В аспекті винаходу, якому надають перевагу, фолікулярну клітину стимулюють до дозрівання. Живі клітини, що залишилися після лікування, рахують і додатково обробляють.

Хазяїн або пацієнт можуть належати до будь-якого виду ссавців, наприклад, виду приматів, зокрема людей; гризунів, у тому числі мишей, пацюків і хом'яків; кролів; коней, корів, собак, котів тощо. Тваринні моделі становлять інтерес для експериментальних досліджень, забезпечуючи модель для лікування людських хвороб.

Для встановлення шляху сигнальної трансдукції і для виявлення взаємодії між різними шляхами сигнальної трансдукції різні науковці розробили підходящі моделі або системи моделей, наприклад, моделі культур клітин і моделі трансгенних тварин. Для визначення певних стадій в каскаді сигнальної трансдукції сполуки, що взаємодіють, можуть бути використані для модулювання сигналу. Сполуки за винаходом також можуть бути використані як реактиви для випробовування p70S6K-залежних шляхів сигнальної трансдукції у тварин та/або в моделях культур клітин або в клінічних захворюваннях, згаданих у цій заявці.

Застосування відповідно до попередніх абзаців цього опису може бути здійснене на моделях in-vitro або in-vivo. За модулюванням можна спостерігати за допомогою технічних прийомів, описаних в цьому описі. Застосування в умовах in-vitro переважно застосовують до зразків людей, які страждають на гіперпроліферативні порушення. Тестування декількох специфічних сполук та/або їх похідних робить можливим вибір того активного інгредієнта, що більше за все підходить для лікування людського суб'єкта. Потужність дози в умовах in-vivo вибраної похідної з вигодою наперед прилаштовують до чутливості p70S6K та/або тяжкості захворювання відповідного суб'єкта на підставі даних in-vitro. Відповідно, терапевтична ефективність значно підвищується. Крім того, наведене далі вчення цього опису стосовно застосування сполук формули (I) та її похідних для виготовлення медикамента для профілактичного або терапевтичного лікування та/або спостереження вважають чинним і застосовним без обмежень стосовно застосування сполуки для модулювання активності p70S6K, якщо це є доцільним.

Як вказано у цьому описі, сигнальний шлях PI3K є релевантним для різних захворювань, переважно в онкології. Відповідно, сполуки за винаходом є придатними для профілактики та/або лікування захворювань, які залежать від згаданих сигнальних шляхів, шляхом взаємодії з одним або більше зі згаданих сигнальних шляхів. Відповідно, цей винахід стосується сполук за винаходом як модуляторів, переважно інгібіторів, описаних тут сигнальних шляхів, переважно опосередкованого PI3K сигнального шляху. Зокрема, винахід стосується застосування сполук за винаходом для одержання медикамента для лікування гіперпроліферативних захворювань, пов'язаних з гіперактивністю p70S6K, а також захворювань, модульованих каскадом p70S6K у ссавців, або порушень, опосередкованих аберантною проліферацією, такою як рак і запалення.

Винахід крім того стосується медикамента, який містить щонайменше одну сполуку за винаходом та/або її фармацевтично застосовні похідні, солі, сольвати і стереоізомери, у тому числі їхні суміші в усіх співвідношеннях. Переважно винахід стосується медикамента, який містить щонайменше одну сполуку за винаходом та/або її фізіологічно прийнятні солі.

"Медикаментом" у значенні за винаходом є будь-який засіб у сфері медицини, що містить одну або більше сполуку формули (I) або її препарати (наприклад, фармацевтичну композицію або фармацевтичний склад) і може бути використаний у профілактиці, лікуванні, подальшому лікарському нагляді або догляді пацієнтів, які страждають на захворювання, пов'язані з активністю p70S6K, таким чином, що патогенна зміна їх загального стану або стану окремих ділянок організму може мати місце принаймні тимчасово.

Відповідно, винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку формули (I) за винаходом та/або її фізіологічно прийнятні солі разом із фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами та/або наповнювачами. Має бути зрозумілим, що сполука за винаходом забезпечена в ефективній кількості.

У розумінні винаходу термін "допоміжна речовина" позначає кожну речовину, яка дозволяє, посилює або змінює специфічну реакцію на активний інгредієнт за винаходом при одночасному, спільному або послідовному введенні. Відомими допоміжними речовинами для ін'єкційних розчинів є, наприклад, композиції алюмінію, такі як гідроксид алюмінію або фосфат алюмінію, сапоніни, такі як QS21, мурамільдипептид або мурамільтрипептид, білки, такі як гамма-інтерферон або ТНФ, М59, сквален або поліоли.

Крім того, активний інгредієнт може бути введений окремо або у поєднанні з іншими видами лікування. Синергійного ефекту можна досягти при застосуванні більше ніж однієї сполуки у

фармацевтичній композиції, тобто сполуку формули (I) поєднують з принаймні іншим агентом як активним інгредієнтом, яким є або інша сполука формули (I), або сполука іншого структурного кістяка. Активні інгредієнти можуть бути використані одночасно або послідовно. Винахід також стосується сполуки або фармацевтичної композиції для інгібування росту аномальних клітин

або раку у ссавця, яка містить кількість сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату чи проліків у поєднанні з кількістю іншого протиракового терапевтичного засобу, де кількості сполуки, солі, сольовату або проліків та хіміотерапевтичного засобу разом є ефективними для інгібування росту аномальних клітин або раку. Ці сполуки є підходящими для поєднання з відомими протираковими засобами.

Нині відомо багато протионкологічних терапевтичних засобів у цій галузі науки. У втіленні, якому надають перевагу, іншим активним фармацевтичним інгредієнтом є протираковий терапевтичний засіб, що є хіміотерапевтичним засобом, вибраним із групи, що складається з мітотичних інгібіторів, алкілувальних агентів, анти-метаболітів, вставних (інтеркалювальних) антибіотиків, інгібіторів фактору росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної реакції, антигормонів, інгібіторів ангиогенезу та антиандрогенів. В іншому втіленні винаходу, якому надають перевагу, протираковим терапевтичним засобом є антитіло, вибране із групи, що складається з бевацизумабу, CD40-специфічних антитіл, chTNT-1/B, деносумабу, заноліумабу, IGF1R-специфічних антитіл, лінтузумабу, едреколомабу, WX G250, ритуксимабу, тициліумабу, трастузумабу і цетуксимабу.

У ще іншому втіленні винаходу, якому надають перевагу, протираковим терапевтичним засобом є інгібітор іншої протеїнкінази, такої як Akt, Axl, dyrk2, epha2, fgfr3, igf1r, IKK2, JNK3, Vegfr1, Vegfr2, Vegfr3 (також відомої як Flt-4), KDR, MEK, MET, Plk1, RSK1, Src, TrkA, Zap70, cKit, bRaf, EGFR, Jak2, PI3K, NPM-Alk, c-Abl, BTK, FAK, PDGFR, TAK1, LimK, Flt-3, PDK1 та Erk. Інші протиракові засоби відомі спеціалістові у цій галузі і є застосовними зі сполуками за цим винаходом.

Винахід також стосується набору, що складається з окремих пакетів ефективної кількості сполуки за винаходом та/або її фармацевтично прийнятних солей, похідних, сольватів і стереоізомерів, у тому числі їхніх сумішей в усіх співвідношеннях, та ефективної кількості іншого активного інгредієнта медикамента. Набір містить підходящі контейнери, такі як коробки, окремі пляшки, мішечки або амули. Набір може, наприклад, містити окремі ампули, кожна з яких містить ефективну кількість сполуки за винаходом та/або її фармацевтично прийнятних солей, похідних, сольватів і стереоізомерів, у тому числі їхніх сумішей в усіх співвідношеннях, та ефективну кількість іншого активного інгредієнта медикамента у розчиненій або ліофілізованій формі.

Фармацевтичні склади можуть бути пристосовані для введення за допомогою будь-якого підходящого способу, наприклад, перорального (у тому числі буккального або сублінгвального), ректального, назального, місцевого (у тому числі буккального, сублінгвального або трансдермального), вагінального або парентерального (у тому числі підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного або інтрадермального) способів. Такі склади можуть бути одержані із застосуванням всіх процесів, відомих у фармацевтичній галузі, наприклад, поєднанням активного інгредієнта з наповнювачем чи наповнювачами або допоміжною речовиною чи речовинами.

Фармацевтичну композицію за винаходом одержують відомим шляхом із застосуванням звичних твердих або рідких носіїв, розріджувачів та/або домішок та звичайних для фармацевтичної техніки допоміжних речовин і при відповідному дозуванні. Кількість матеріалу наповнювача, яку поєднують з активним інгредієнтом для одержання одиночної дозованої форми, варіюється залежно від хазяїна, якого лікують, та конкретного способу введення. Підходящими допоміжними речовинами є органічні або неорганічні речовини, які є підходящими для різних способів введення, таких як ентеральний (наприклад, пероральний), парентеральний або місцеве застосування, і які не реагують зі сполуками формули (I) або їх солями. Прикладами підходящих допоміжних речовин є вода, рослинні олії, бензилові спирти, алкіленгліколи, поліетиленгліколи, гліцеролтріацетат, желатин, вуглеводні, наприклад, лактоза або крохмаль, стеарат магнію, тальк і вазелін.

Фармацевтичні склади, пристосовані для перорального введення, можуть бути введені у вигляді окремих одиниць, як, наприклад, капсули або таблетки; порошки або гранули; розчини або суспензії у водній чи неводній рідині; харчові піни або піноподібні харчові продукти; або рідкі суспензії олія-у-воді або рідкі емульсії вода-в-олії.

Фармацевтичні склади, пристосовані для парентерального введення, включають водні та неводні стерильні розчини для ін'єкцій, що містять антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби і розчини, за допомогою яких склад стає ізотонічним з кров'ю реципієнта, що підлягає

лікуванню; та водні і неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспензійне середовище та згущувачі. Склади можуть бути введені в контейнери для одиної дози або множинної дози, наприклад, запаїні ампули і пробірки, і зберігатися у ліофілізованому стані, так що необхідне лише додавання стерильної рідини носія, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед застосуванням. Ін'єкційні розчини та суспензії, приготовані за рецептом, можуть бути одержані зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

Є цілком зрозумілим, що на додаток до особливо вказаних вище складників складу також можуть містити інші засоби, звичайні в цій галузі відносно конкретного виду складу; так, наприклад, складу, придатні для перорального введення, можуть містити ароматизатори.

У втіленні цього винаходу, якому надають перевагу, фармацевтична композиція пристосована для перорального введення. Препарати можуть бути стерилізовані та/або можуть містити допоміжні засоби, такі як білки-носії (наприклад, сировотковий альбумін), змашувачі, консерванти, стабілізатори, наповнювачі, хелатні агенти, антиоксиданти, розчинники, зв'язувальні агенти, суспендувальні агенти, зволожувальні засоби, емульгатори, солі (для впливу на осмотичний тиск), буферні речовини, барвники, ароматизатори, та одну або більше додаткову активну речовину, наприклад, один або більше вітаміни. Домішки є добре відомими у цій галузі, і їх використовують у широкій низці складів.

Відповідно, винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить як активний фармацевтичний інгредієнт щонайменше одну сполуку формули (I) за винаходом та/або її фізіологічно прийнятні солі разом із фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, необов'язково у поєднанні із принаймні іншим активним фармацевтичним інгредієнтом. Обидва активні фармацевтичні інгредієнти особливо забезпечені в ефективних кількостях. Наведене вище вчення цього опису стосовно шляху введення та комбінованого продукту відповідно є чинним і застосовним без обмежень відносно поєднання обох ознак, якщо це є доцільним.

Терміни "ефективна кількість" або "ефективна доза" або "доза" використані тут поперемінно і позначають кількість фармацевтичної сполуки, що має профілактично або терапевтично релевантний вплив на хворобу або патологічні стани, тобто яка спричиняє у тканині, системі, тварині або людині біологічну або медичну реакцію, якої намагаються досягти або яка є бажаною, наприклад, для дослідника або лікаря. "Профілактичний ефект" знижує ймовірність розвитку хвороби або навіть попереджає початок хвороби. "Терапевтично релевантний ефект" полегшує певною мірою один або більше симптоми хвороби або повертає до нормального стану частково чи повністю один або більше фізіологічні або біохімічні параметри, пов'язані з хворобою чи патологічними станами або які є їх причиною. Крім того, вираз "терапевтично ефективна кількість" позначає кількість, яка, порівняно з відповідним суб'єктом, який не одержував цієї кількості, має такий наслідок: покращене лікування, видужання, запобігання або усунення хвороби, синдрому, стану, скарги, порушення чи побічних ефектів або також зниження прогресування хвороби, скарги або порушення. Вираз "терапевтично ефективна кількість" також охоплює кількість, що є ефективними для підвищення нормальної фізіологічної функції.

Відповідна доза або діапазон доз для введення фармацевтичної композиції за винаходом є достатньо високими для досягнення бажаного профілактичного або терапевтичного ефекту зниження симптомів вказаних вище хвороб, таких як рак і запалення. Має бути зрозумілим, що рівень конкретної дози, частота і період введення будь-якої конкретній людині залежатиме від низки факторів, у тому числі від активності конкретної сполуки, що її застосовують, віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі, раціону харчування, часу і способу введення, швидкості виведення, поєднання ліків і тяжкості конкретної хвороби, відносно якої проводять відповідну терапію. Застосування добре відомих засобів і методів, конкретна доза може бути визначена спеціалістом під час звичайних експериментів. Наведена вище ідея цього опису є дійсною і застосовується без обмежень до фармацевтичної композиції, що містить сполуки формули (I), якщо це є доцільним.

Фармацевтичні складу можуть бути введені у вигляді дозованих одиниць, які містять наперед визначену кількість активного інгредієнта на дозовану одиницю. Концентрація профілактично або терапевтично активного інгредієнта у складі може коливатися від близько 0,1 до 100 ваг. %. Переважно сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі вводять у дозах приблизно від 0,5 до 1000 мг, ще краще між 1 і 700 мг, найкраще між 5 і 100 мг на дозовану одиницю. Загалом, такий діапазон доз є підходящим для загального введення на добу. Іншими словами, добова доза переважно становить між приблизно 0,02 і 100 мг/кг ваги тіла. Конкретна доза для кожного пацієнта залежить, однак, від широкої низки факторів, як було вже зазначено в цьому описі (наприклад, вона залежить від стану, що його лікують, способу введення та віку, ваги і стану пацієнта). Складами дозованої одиниці, яким надають перевагу, є складу, що містять добову дозу або часткову дозу, як вказано вище, або її відповідну частку

активного інгредієнта. Крім того, фармацевтичні склади цього виду можуть бути одержані із застосуванням способу, який є загально відомим у фармацевтичній галузі.

Хоча терапевтично ефективну кількість сполуки за винаходом повинен зрештою визначати лікар або ветеринар, що лікує, з урахуванням низки факторів (наприклад, віку та ваги тварини, конкретного стану, що потребує лікування, тяжкості стану, основних властивостей складу і способу введення), ефективна кількість сполуки за винаходом для лікування неопластичного росту, наприклад, раку товстої кишки або молочної залози, звичайно становить у межах від 0,1 до 100 мг/кг ваги тіла реципієнта (ссавця) на добу і особливо типово у межах від 1 до 10 мг/кг ваги тіла на добу. Таким чином, фактична кількість на добу для дорослого ссавця вагою 70 кг звичайно становить між 70 і 700 мг, де ця кількість може бути введена у вигляді одиничної дози на добу або звичайно низкою часткових доз (таких як, наприклад, дві, три, чотири, п'ять або шість) на добу, так що загальна добова доза є такою самою. Ефективна кількість солі чи сольовату або їх фізіологічно функціональної похідної може бути визначена як частка ефективної кількості сполуки за винаходом як такої. Можна припустити, що подібні дози є підходящими для лікування інших станів, вказаних вище.

Фармацевтична композиція за винаходом може бути застосована як медикамент у медицині людини і ветеринарії. Відповідно до винаходу сполуки формули (I) та/або їх фізіологічні солі є підходящими для профілактичного або терапевтичного лікування та/або спостереження за хворобами, спричиненими, опосередкованими та/або поширеними активністю p70S6K. Перевагу надають вибиранню хвороб із групи гіперпроліферативних порушень, раку, метастазів, пухлин, порушень ангіогенезу, ангіогенезу пухлин, доброякісної гіперплазії, гемангіоми, гліоми, меланоми, саркоми Капоші, захворювань передміхурової залози, пов'язаних з утворенням і розвитком судин або ангіогенезом, запалення, панкреатиту, ретинопатії, ретролєтальної фіброплазії, діабетичної ретинопатії, діабету, болю, рестенозу, псоріазу, екземи, склеродермії та вікової дегенерації жовтої плями. Має бути зрозумілим, що хазяїн сполуки входить до обсягу охорони за цим винаходом.

Особливу перевагу надають лікуванню раку, такого як рак мозку, легенів, товстої кишки, епідермоїду, сквамозних клітин, сечового міхура, шлунка, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, нирок, печінки, яєчників, передміхурової залози, колоректальний рак, рак матки, прямої кишки, стравоходу, яєчок, гінекологічний рак, рак щитоподібної залози, меланома; гематологічних злоякісностей, таких як гостра мієлогенна лейкемія, множинна мієлома, хронічна мієлогенна лейкемія, лейкемія мієлоїдних клітин; гліома; саркома Капоші; або будь-якого іншого виду солідних або рідких пухлин. Ще краще, якщо рак, що підлягає лікуванню, вибирають із раку молочної залози, колоректального раку, раку легенів, раку передміхурової залози або підшлункової залози чи гліобластоми.

Прикладами порушень, які лікують сполуками за винаходом, є рак передміхурової залози, рак щитоподібної залози, рак печінки, рак легенів, рак молочної залози, рак товстої кишки, рак передміхурової залози, пухлини гіпофізу, карцинома сечового міхура, рак молочної залози, товстої кишки (наприклад, колоректальні карциноми, такі як аденокарцинома товстої кишки і аденома товстої кишки), рак нирок, епідермісу, печінки, легенів, наприклад, аденокарцинома, дрібноклітинний рак легенів і недрібноклітинні карциноми легенів, рак стравоходу, жовчного міхура, яєчників, підшлункової залози, наприклад, екзокринна карцинома підшлункової залози, рак шлунка, шийки матки, ендометрію, щитоподібної залози, передміхурової залози або шкіри, наприклад, плоскоклітинний рак; пухлина кровотвірної тканини лімфоїдного походження, наприклад, лейкемія, гостра лімфоцитарна лейкемія, хронічна лімфоцитарна лейкемія, лімфома В-клітин, лімфома Т-клітин, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома; лімфома волоскових клітин або лімфома Беркітта; пухлина кровотвірної тканини мієлоїдного походження, наприклад, лейкемії, гострі та хронічні мієлогенні лейкемії, мієлопроліферативний синдром, мієлодиспластичний синдром або промієлоцитарна лейкемія; множинна мієлома; фолікулярний рак щитоподібної залози; пухлина мезенхимного походження, наприклад, фібросаркома або рабдоміосаркома; пухлина центральної або периферійної нервової системи, наприклад, астроцитом, нейробластома, гліома або шваннома; меланома; семінома; тератоканцинома; остеосаркома; пігментна ксеродерма; кератоакантома; фолікулярний рак щитоподібної залози; або саркома Капоші.

У деяких втіленнях порушенням є рак сечового міхура, рак молочної залози, рак шийки матки, рак товстої кишки, рак епідермісу, рак жовчного міхура, рак нирок, рак печінки, рак легенів, гіпофізарні пухлини, рак стравоходу, рак яєчників, рак підшлункової залози, рак передміхурової залози, рак шлунка, рак щитоподібної залози, лейкемія, лімфома В-клітин, лімфома Т-клітин, лімфома Ходжкіна, неходжкінська лімфома, лімфома волоскових клітин, лімфома Беркітта, гострі та хронічні мієлогенні лейкемії, мієлопроліферативний синдром,

мієлодиспластичний синдром, промієлоцитарна лейкемія; множинна мієлома, фолікулярний рак щитоподібної залози; астроцитома, нейробластома, гліома, шваннома, меланома або саркома Капоші.

У деяких втіленнях порушенням є множинна мієлома, мієлопроліферативні порушення, рак ендометрію, рак передміхурової залози, рак сечового міхура, рак легенів, рак яєчників, рак молочної залози, рак шлунка, колоректальний рак та плоскоклітинна карцинома порожнини рота. У деяких втіленнях порушенням є множинна мієлома, рак сечового міхура, рак шийки матки, рак передміхурової залози, карциноми щитоподібної залози, рак легенів, рак молочної залози або рак товстої кишки.

Перевагу надають лікуванню захворювання, пов'язаного з утворенням і розвитком судин або ангиогенезом у ссавця, яке полягає у введенні терапевтично ефективної кількості сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, проліків чи гідрату та фармацевтично прийнятного носія. В одному втіленні сполука або фармацевтична композиція за винаходом призначена для лікування захворювання, вибраного із групи, що складається з ангиогенезу пухлин; хронічного запального захворювання, такого як ревматоїдний артрит, запальна хвороба кишечника, атеросклероз; хвороб шкіри, таких як псоріаз, екзема, склеродерма; порушення обміну речовин, таких як діабет, ожиріння, метаболічний синдром, стійкість до інсуліну, гіперглікемія, гіпераміноацидемія, гіперліпідемія, діабетична ретинопатія, ретролєтальна фіброплазія; та вікова дегенерація жовтої плями.

Винахід також стосується застосування сполук формули (I) та/або її фізіологічно прийнятних солей для профілактичного або терапевтичного лікування та/або спостереження за хворобами, спричиненими, опосередкованими та/або поширеними активністю p70S6. Крім того, винахід стосується застосування сполук формули (I) та/або їх фізіологічно прийнятних солей для одержання медикаменту для профілактичного або терапевтичного лікування та/або спостереження за хворобами, спричиненими, опосередкованими та/або поширеними активністю p70S6K. Крім того, сполуки формули (I) та/або їх фізіологічно прийнятні солі можуть бути використані як проміжні сполуки для одержання додаткових активних інгредієнтів медикамента. Медикамент переважно одержують нехімічним способом, наприклад, поєднанням активного інгредієнта із щонайменше одним твердим, рідким та/або напіврідким носієм або наповнювачем та необов'язково у поєднанні з однією або більше іншими активними речовинами у підходящій лікарській формі.

Іншим об'єктом цього винаходу є сполуки формули (I) за винаходом та/або їх фізіологічно прийнятні солі для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні та/або спостереженні за хворобами, спричиненими, опосередкованими та/або поширеними активністю p70S6K. Інший об'єкт цього винаходу, якому надають перевагу, стосується сполук формули (I) за винаходом та/або їх фізіологічно прийнятних солей для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні та/або спостереженні за гіперпроліферативними порушеннями. Наведене вище вчення цього опису стосовно сполук формули (I), у тому числі будь-які їх втілення, яким надають перевагу, є чинним і застосовним без обмежень до сполук формули (I) та їх солей для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні та/або спостереженні за гіперпроліферативними порушеннями.

Сполуки формули (I) за винаходом можуть бути введені до або після початку хвороби один або декілька разів у вигляді терапії. Згадані вище сполуки та медичні продукти за винахідницьким застосуванням особливо використовують для терапевтичного лікування. Терапевтично релевантний ефект послабляє певною мірою один або більше симптоми порушення чи повертає до нормального стану, частково або повністю, один або більше фізіологічні або біохімічні параметри, пов'язані із захворюванням чи патологічним станом або які є їх причиною. Спостереження вважають видом лікування, за умови, що сполуки вводять через певні інтервали, наприклад, для посилення реакції та повного знищення патогенів та/або симптомів хвороби. Можуть бути застосовані ідентичні або різні сполуки. Медикамент також може використаний для зниження ймовірності розвитку порушення або навіть для попередження виникнення порушень, пов'язаних з активністю p70S6K, заздалегідь або для лікування симптомів, що виникають і тривають. Порушеннями, що їх стосується винахід, переважно є гіперпроліферативні порушення.

У розумінні цього винаходу, профілактичне лікування є бажаним, якщо суб'єкт має будь-які передумови до згаданих вище фізіологічних або патологічних станів, таких як спадкова схильність, генетичні пороки або раніше перенесене захворювання.

Іншим об'єктом цього винаходу є забезпечення способу лікування хвороб, спричинених, опосередкованих та/або поширених активністю p70S6K, де щонайменше одну сполуку формули (I) за винаходом та/або її фізіологічно прийнятні солі вводять ссавцеві, що потребує такого

лікування. Іншим об'єктом цього винаходу, якому надають перевагу, є забезпечення способу лікування гіперпроліферативних порушень, де щонайменше одну сполуку формули (I) за винаходом та/або її фізіологічно прийнятні солі вводять ссавцеві, що потребує такого лікування. Сполуку переважно вводять в ефективній кількості, як визначено вище. Лікуванням, якому

5 надають перевагу, є пероральне введення.

В іншому аспекті, якому надають перевагу, спосіб лікування раку у ссавця полягає у введенні ссавцеві кількості сполуки за цим винаходом у поєднанні з променевою терапією, де кількість сполуки перебуває у поєднанні з променевою терапією, ефективною при лікуванні раку у ссавця. Методи проведення променевої терапії є відомими у цій галузі, і ці методи можуть

10 бути використані в описаній тут комбінованій терапії. Кількість та способи введення сполуки за винаходом у цій комбінованій терапії можуть бути визначені відповідно до засобів для визначення ефективних кількостей, доз і способів введення таких сполук, як описано тут. Вважають, що сполуки за цим винаходом можуть зробити аномальні клітини більш чутливими до лікування опромінюванням з метою знищення та/або інгібування росту таких клітин.

15 Відповідно, цей винахід стосується способу сенсibilізації аномальних клітин у ссавця до лікування опромінюванням, який полягає у введенні ссавцеві кількості сполуки за цим винаходом, де ця кількість є ефективною для сенсibilізації аномальних клітин до лікування опромінюванням.

Ще іншим аспектом цього винаходу є забезпечення способу інгібування росту аномальних клітин у ссавця, який включає введення кількості сполуки за цим винаходом або її ізотопно-міченої похідної та кількості однієї або більше речовин, вибраних з-поміж засобів проти

20 ангіогенезу, інгібіторів сигнальної трансдукції та антипроліферативних засобів.

Розкриті сполуки формули I можуть бути введені у поєднанні з іншими відомими терапевтичними засобами, у тому числі протираковими засобами. Використаний тут термін "протираковий засіб" стосується будь-якого засобу, який вводять пацієнтові з раком з метою

25 лікування раку.

Визначене вище протиракове лікування може бути застосоване у вигляді монотерапії або може включати, на додаток до розкритих тут сполук формули I, традиційну хірургію чи радіотерапію або медичну терапію. Така медична терапія, наприклад, хіміотерапія або

30 лікування відкритими радіонуклідами, може включати один або більше, але краще один, з наведених нижче протиракових засобів:

алкілувальні засоби: такі як альтретамін, бендамустин, бусульфан, кармустин, хлорамбуцил, хлорметин, циклофосфамід, дакарбазин, іфосфамід, імпросульфан, тозилат, ломустин, мелфалан, мітобронітол, мітолактол, німустин, ранімустин, темозоломід, тіотепа, треосульфат, мехлоретамін, карбоквон; апазиквон, фотемустин, глүфосфамід, паліфосфамід, піпоброман, трофосфамід, урамустин, TH-302<sup>4</sup>, VAL-083<sup>4</sup>;

35

сполуки платини: такі як карбоплатин, цисплатин, ептаплатин, міриплатин гідрат, оксалиплатин, лобоплатин, недаплатин, пікоплатин, сатраплатин; лобоплатин, недаплатин, пікоплатин, сатраплатин;

40 засоби, що змінюють ДНК: такі як амрубіцин, бісантрен, децитабін, мітоксантрон, прокарбазин, трабектедин, клофарабін; амсакрин, бросталіцин, піксантрон, ларомустин<sup>1,3</sup>;

інгібітори топоізомерази: такі як етопозид, іринотекан, разоксан, собузоксан, теніпозид, топотекан; амонафід, белотекан, еліптинію ацетат, ворелоксин;

модифікатори мікротрубочок: такі як кабазитаксел, доцетаксел, ерибулін, іксабепілон, паклітаксел, вінбластин, вінкрестин, вінорелбін, віндезин, вінфлунін; фосбретабулін, тесетаксел;

45

антиметаболіти: такі як аспарагіназа<sup>3</sup>, азацитидин, левофолінат кальцію, капецитабін, кладрибін, цитарабін, еноцитабін, флоксурин, флударабін, фторурацил, гемцитабін, меркаптопурин, метотрексат, неларабін, пеметрексед, пралатрексед, азатіоприн, тіогуанін, кармофур; доксифлуридин, елацитарабін, ралтитрексед, сапацитабін, тегафур<sup>2,3</sup>, триметрексед;

50

протиракові антибіотики: такі як блеоміцин, дактиноміцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, левамизол, мілтефозин, мітоміцин С, ромідепсин, стрептозоцин, вальрубіцин, зиностатин, зорубіцин, даунорубіцин, плікаміцин; акларубіцин, пепломіцин, пірарубіцин;

55 гормони/антагоністи: такі як абарелікс, абіратерон, бікалутамід, бусерелін, калустерон, хлортріанізен, дегарелікс, дексаметазон, естрадіол, флуокортолон, флуоксиместерон, флутамід, фульвестрант, гoserелін, гістрелін, леупрорелін, мегестрол, мітотан, нафарелін, нандролон, нілутамід, октреотид, преднізолон, ралоксифен, тамоксифен, тиротропін альфа, тореміфен, трилостан, трипторелін, діетилстилбестрол; аколбіфен, даназол, деслорелін,

60 епітіостанол, ортеронел, ензалутамід<sup>1,3</sup>;

інгібітори ароматази: такі як аміноглутетимід, анастрозол, екземестан, фадрозол, летрозол, тестолактон; форместан;

інгібітори кінази малих молекул: такі як кризотиніб, дасатиніб, ерлотиніб, іматиніб, лапатиніб, нілотиніб, пазопаніб, регорафеніб, руксолитиніб, сорафеніб, сунітиніб, вандетаніб, вемурафеніб, босутиніб, гефітиніб, акситиніб; афатиніб, алісертиніб, дабрафеніб, дакамітиніб, динацикліб, довітиніб, ензастаурин, нінтеданіб, ленватиніб, лініфаніб, лінситиніб, маситиніб, мідостаурин, мотесаніб, нератиніб, орантиніб, перифозин, понатиніб, радотиніб, ригосертиніб, типіфарніб, тивантиніб, тивозаніб, траметиніб, пімасертиніб, бриваніб аланінат, сидираніб, апатиніб<sup>4</sup>, кабозантиніб S-малат<sup>1,3</sup>, ібрутиніб<sup>1,3</sup>, ікотиніб<sup>4</sup>, бупарлізиб<sup>2</sup>, ципатиніб<sup>4</sup>, кобіметиніб<sup>1,3</sup>, іделалісиб<sup>1,3</sup>, федратиніб<sup>1</sup>, XL-647<sup>4</sup>;

фотосенсибілізатори: такі як метоксален<sup>3</sup>; порфімер натрію, талапорфін, темопорфін;

антитіла: такі як алемтузумаб, бесилесомаб, брентуксимаб ведотин, цетуксимаб, деносумаб, іпіліумаб, офатумумаб, панітумумаб, ритуксимаб, тозитумумаб, трастузумаб, бевацизумаб, пертузумаб<sup>2,3</sup>, катумаксомаб, елотузумаб, епратузумаб, фарлетузумаб, могамулізумаб, нецитумумаб, німотузумаб, обінутузумаб, окаратузумаб, ореговомаб, рамуцирумаб, рилотумумаб, силтуксимаб, тоцилізумаб, залутумумаб, заноліумаб, матузумаб, далотузумаб<sup>1,2,3</sup>, онартузумаб<sup>1,3</sup>, ракотумумаб<sup>1</sup>, табалумаб<sup>1,3</sup>, EMD-525797<sup>4</sup>, ніволумаб<sup>1,3</sup>;

цитокіни: такі як альдеслейкін, інтерферон альфа<sup>2</sup>, інтерферон альфа2а<sup>3</sup>, інтерферон альфа2б<sup>2,3</sup>, цельмолейкін, тазонермін, тецелейкін, опрелвекін<sup>1,3</sup>, рекомбінантний інтерферон бета-1а<sup>4</sup>;

кон'югати лікарських засобів: такі як денілейкін дифтитокс, ібритумумаб тіуксетан, іобенгуан I123, преднімустин, трастузумаб емтанзин, естрамустин, гемтузумаб, озогаміцин, афліберсепт; цинтредекін бесудотокс, едотреотид, інотузумаб озогаміцин, наптумумаб естефенатокс, опортузумаб монатокс, технецій (99mTc) арцитумумаб<sup>1,3</sup>, вінтафолід<sup>1,3</sup>;

вакцини: такі як сипулейцел<sup>3</sup>, вітеспен<sup>3</sup>, емепепімут-S<sup>3</sup>, онкоVAX<sup>4</sup>, риндопепімут<sup>3</sup>, троВакс<sup>4</sup>, MGN-1601<sup>4</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>; та

різні: алітретиноїн, бексаротен, бортезоміб, еверолімус, ібандроновна кислота, іміхімод, леналідомід, лентинан, метирозин, міфамуртид, памідроновна кислота, пегаспаргас, пентостатин, сипулейцел<sup>3</sup>, сизофіран, тамібаротен, темсиролімус, талідомід, третиноїн, вісмодегіб, золедроновна кислота, вориностат, целекоксиб, циленгітид, ентиностат, етанідазол, ганетеспіб, ідронксил, ініпариб, іксазоміб, лонідамін, німоразол, панобіностат, перетиноїн, плітидесин, помалідомід, прокодазол, ридафоролімус, тасхінімод, телотристат, тимальфазин, тирапазамін, тозедостат, трабедерсен, убенімекс, вальсподар, гендицин<sup>4</sup>, піцибаніл<sup>4</sup>, реолізін<sup>4</sup>, ретаспіміцин гідрохлорид<sup>1,3</sup>, требананіб<sup>2,3</sup>, вірулізін<sup>4</sup>, карфілзоміб<sup>1,3</sup>, ендостатин<sup>4</sup>, імукотел<sup>4</sup>, беліностат<sup>3</sup>, MGN-1703<sup>4</sup>.

(<sup>1</sup>Запроп. INN (Запропонована міжнародна непатентована назва); <sup>2</sup>Рек. INN (Рекомендовані міжнародні непатентовані назви); <sup>3</sup>USAN (Прийнята назва Сполучених Штатів); <sup>4</sup>INN немає).

Наведене вище вчення за винаходом та його втілення є чинними і застосовними без обмежень до способів лікування, якщо це є доцільним.

У межах обсягу цього винаходу вперше забезпечені нові сполуки азахіназолін карбоксаміду формули (I). Інгібітори p70S6K за винаходом є структурно відмінними від сполук у цій галузі внаслідок введення гетероатомів в остов хіназолін карбоксаміду. Винахід включає застосування сполук формули (I) у регулюванні, модулюванні та/або інгібуванні каскаду сигналів PI3K через p70S6K, що є членом вказаного шляху. Сполуки за винаходом можуть бути з вигодою застосовані як інструмент дослідження, для діагностики та/або у лікуванні будь-яких порушень, що є чутливими до сигналювання та інгібування p70S6K.

Наприклад, сполуки за винаходом є придатними в умовах in-vitro як унікальний інструмент для розуміння біологічної ролі p70S6K, у тому числі оцінювання багатьох факторів, про які вважають, що вони впливають на вироблення p70S6K або що на них впливає вироблення p70S6K. Ці сполуки є також придатними для розробки інших сполук, що взаємодіють з p70S6K, оскільки ці сполуки забезпечують важливу інформацію про залежність активності від структури (SAR), що полегшує таку розробку.

Сполуки за винаходом є потужними, селективними та перорально біодоступними інгібіторами p70S6K, спрямованими на цю незадоволену медичну потребу для декількох станів, особливо раку та запалення, відносно ознак захворювань, які прогресують. Медикаменти та фармацевтичні композиції, що містять згадані композиції, та застосування згаданих сполук для лікування p70S6K-опосередкованих станів є новим перспективним підходом для широкого спектру терапій, що спричиняють безпосереднє та негайне покращення стану здоров'я людини або тварини. Вплив має особливі переваги для ефективної боротьби з гіперпроліферативними порушеннями, окремо або у поєднанні з іншими видами лікування.

Завдяки інгібіторній активності відносно p70S6K, яка є несподівано помітною, сполуки за винаходом можуть бути з вигодою введені у більш низьких дозах порівняно з іншими менш потужними або селективними інгібіторами попереднього рівня техніки, причому вони досягають еквівалентних або навіть кращих бажаних біологічних ефектів. Крім того, таке зниження дози з перевагою спричиняє менші побічні медичні ефекти або навіть не спричиняють жодного побічного медичного ефекту. Крім того, сполуки формули (I), їхні солі, ізомери, таутомери, енантіомерні форми, діастереомери, рацемати, похідні, проліки та/або метаболіти відрізняються високою специфічністю та стійкістю, низькими виробничими витратами та зручністю у користуванні. Ці ознаки становлять основу для відтворюваної дії, що передбачає відсутність перекресної реакції, і для надійної та безпечної взаємодії зі структурою-мішенню.

Всі джерела, наведені в цьому описі, включені шляхом посилання при розкритті винаходу.

Має бути зрозумілим, що цей винахід не обмежений окремими сполуками, фармацевтичними композиціями, описаними тут застосуваннями та способами, оскільки такі об'єкти, звичайно, можуть варіюватися. Також треба розуміти, що використана тут термінологія призначена лише для опису окремих втілень і не має на меті обмежити обсяг цього винаходу, який визначений лише доданою формулою винаходу. Як використано тут, у тому числі у доданій формулі винаходу, форми однини слів включають їх відповідну форму у множині, якщо контекст чітко не вказує інакше. Так, наприклад, посилання на "сполуку" включає одну або декілька різних сполук, а посилання на "спосіб" включає посилання на еквівалентні стадії та способи, відомі спеціалістові у цій галузі, і так далі. Якщо не вказано інакше, всі використані тут технічні і наукові терміни мають таке саме значення, що є звичайно зрозумілим спеціалістові у галузі, до якої відноситься винахід.

Технічні прийоми, що є важливими відповідно до винаходу, докладно описані в описі. Інші прийоми, які докладно не описані, відповідають відомим стандартним методам, добре відомим спеціалістам у цій галузі, або такі методи докладно описані у цитованих посиланнях, патентних заявках або стандартній літературі. Хоча методи й матеріали, подібні або еквівалентні описаним тут, можуть бути використані на практиці або при тестуванні цього винаходу, нижче описані підходящі приклади. Наведені далі приклади надані для ілюстрування, а не для обмеження. У прикладах використані стандартні реактиви та буфери, вільні від забруднювальної дії (якщо це практично можливо). Приклади треба, зокрема, тлумачити як такі, що не обмежені чітко продемонстрованими комбінаціями ознак, але показані в прикладах ознаки можуть бути без обмежень поєднані знову, якщо розв'язується технічна задача за винаходом. Подібним чином, ознаки будь якого пункту формули можуть бути поєднані з ознаками одного або більше інших пунктів формули.

У наведених далі прикладах "звичайна обробка" означає: воду додали, за потреби, рівень pH довели, за потреби, до рівня між 2 і 10, залежно від структури кінцевого продукту, суміш екстрагували етилацетатом або дихлорметаном, фази відокремили, органічну фазу висушили над сульфатом натрію та випарили, і продукт очистили хроматографією на силікагелі або C-18 та/або кристалізацією.

Деякі скорочення, які можуть бути використані у цій заявці:

ACN	Ацетонітрил
AcOH	Оцтова кислота
AIBN	Азобісізобутилонітрил
ATP	Аденозину трифосфат
B	розмитий максимум
Bor-Cl	біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфіню хлорид
конц.	концентрований
D	дублет
ДХМ	Дихлорметан
ДХЕ	Дихлоретан
DMAP	Диметиламінопіридин
ДМФ	Диметилформамід
DMCO	Диметилсульфоксид
DIEA/DIPEA	N, N-діізопропілетиламін
DTT	Дитіотреїтол
EDTA	Етилендіамінтетраоцтова кислота
Екв.	Еквіваленти
Et	Етил



ACN	Ацетонітрил
Год.	Година
HEPES	4-(2-гідроксietил)-1-піперазинетансульфонова кислота
PXBT	Рідинна хроматографія високого тиску
PX/MC	Рідинна хроматографія, сполучена з масовою спектрометрією
LiOH	Гідроксид літію
M	Мультиплет
M	Молекулярний іон
m/z	Співвідношення маса-заряд
Me	метил
MeOH	метанол
Хв.	Хвилина
MC	масова спектрометрія
H	Нормальна (одиниця концентрації)
NaOH	Гідроксид натрію
NBS	N-бромсукцинімід
NMO	4-метилморфолін N-оксид
NMP	N-метил-2-піролідон
ЯМР	Ядерно-магнітний резонанс
ЗГ	Захисна група
Ф/д <sup>2</sup>	Фунтів на квадратний дюйм
PyBOP	(Бензотріазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію гексафторфосфат
Q	Квартет
К.у.	Коефіцієнт утримання
КТ/кт	Кімнатна температура
Ч.у.	Час утримання
S	Синглет
ТЗР	Пропілфосфонієвий ангідрид
TBAF	Тетрабутиламонію фторид
Терт	Третинний
TEA	Тріетиламін
ТФК	Трифтороцтова кислота
TNAV	Тетрагексиламонію бромід
ТГФ	тетрагідрофуран
У.Ф.	Ультрафіолет
VIS	Видимий

#### Спектри ЯМР

Спектри ЯМР одержали на спектрометрі Varian <sup>Unity</sup>Inova або Bruker 400 МГц ЯМР-спектрометрі, обладнаному автоматичним потрійним широкосмуговим (АТВ) зондом. Зонд АТВ одночасно налаштували на <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F та <sup>13</sup>C. Для типового спектру <sup>1</sup>H ЯМР кут пульсації становив 45 градусів, 8 сканів підсумовували і ширина спектру становила 16 ч/млн (-2 ч/млн – 14 ч/млн). Загальну кількість 32768 комплексних точок зібрали за час експозиції 5,1 секунд, і затримку повторного циклу встановили на рівні 1 секунди. Спектри зібрали при температурі 25 °C. <sup>1</sup>H ЯМР спектри звичайно обробляли за допомогою уширення спектральної лінії 0,2 Гц та заповнення нулями до 131072 точок перед перетворенням Фур'є.

Аналітичну РХ/МС проводили із використанням таких трьох методів:

Метод А: Колонку Discovery C<sup>18</sup>, 5 мкм, 3 × 30 мм використовували при швидкості потоку 400 мкл/хв, пробовідбірна петля 5 мкл, мобільна фаза (А) вода з 0,1 % мурашиною кислотою, мобільна фаза (В) метанол з 0,1 % мурашиною кислотою; час утримання зазначали у хвилинах.

Опис методу: (І) проводять на насосі для чотириккомпонентних сумішей G1311A (Agilent) з

детектором на діодній матриці для оптичної спектроскопії G1315B (Agilent) та подвійним LCQ детектором масової спектроскопії Finnigan при іонізації електророзпилюванням + спосіб з УФ-виявленням на 254 і 280 нм з градієнтом 15-95 % (B) у 3,2 хв. градієнтному режимі; (II) тримають 1,4 хв. при 95 % (B); (III) знижують з 95-15 % (B) у 0,1 хв. градієнтному режимі; (IV) тримають 2,3 хв. при 15 % (B).

Метод В: Колонка Waters Symmetry C<sup>18</sup>, 3,5 мкм, 4,6 × 75 мм при швидкості потоку 1 мл/хв., пробовідбірна петля 10 мкл, мобільна фаза (A) вода з 0,05 % ТФК, мобільна фаза (B) ацетонітрил з 0,05 % ТФК; час утримання зазначали у хвилинах. Опис методу: (I) проводять на насосі для двокомпонентних сумішей G1312A (Agilent) з детектором на діодній матриці для оптичної спектроскопії G1315B (Agilent) та Agilent G1956B (SL) детектором масової спектроскопії при іонізації електророзпилюванням + спосіб з УФ-виявленням на 254 і 280 нм з градієнтом 20-85 % (B) у 10 хв. градієнтному режимі; (II) тримають 1 хв. при 85 % (B); (III) знижують з 20-85 % (B) у 0,2 хв. градієнтному режимі; (IV) тримають 3,8 хв. при 20 % (B).

Метод С: Градієнт: 4,2 хв.; потік: 2 мл/хв.; 99:1-0:100 вода + 0,1 % (об.) ТФК, Ацетонітрил + 0,1 % (об.) ТФК; (i) 0,0 – 0,2 хв.: 99:1; (ii) 0,2 – 3,8 хв.: 99:1 → 0:100; (iii) 3,8 – 4,2 хв.: 0:100; колонка: продуктивність Chromolith RP18e; довжина 100 мм, діаметр 3 мм; довжина хвилі: 220 нм.

#### Аналітична хиральна ВЕРХ

Аналітичну хиральну ВЕРХ проводили із використанням колонки ChiralPak AD-H (250 × 4,6 мм) від Daicel Chemical Industries, Ltd. у системі Agilent серії 1100. У методі використовували 5,0 мкл об'єм для ін'єкцій зі швидкістю потоку 1 мл/хв. 100 %-ного метанолу впродовж 15 хв. при температурі 25 °C та УФ-виявленні при 254 і 280 нм.

#### Препаративна ВЕРХ

Препаративну ВЕРХ проводили із використанням колонки Waters Atlantis dC<sub>18</sub> OBD 10 мкмоль (30 × 250 мм) або колонки Waters Sunfire преп. C<sub>18</sub> OBD 10 мкмоль (30 × 250 мм). Колонки використовували при швидкості потоку 60 мл/хв. на системі препаративної рідинної хроматографії Waters 4000, обладнаної пробовідбірною петлею (10 мл) і детектором оптичної спектроскопії ISCO UA-6. Мобільну фазу зібрали з двох резервуарів для розчинників із вмістом (A) води та (B) ацетонітрилу для ВЕРХ. При типовому препаративному циклі використовували лінійний градієнт (наприклад, 0-60 % розчинник B впродовж 60 хв.).

Цей винахід також стосується способів виготовлення сполук відповідно до описаних нижче схем та робочих прикладів.

#### Загальні схеми синтезу

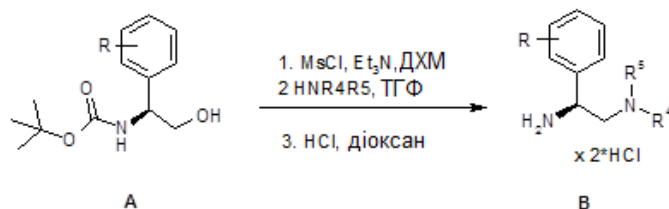


Схема 1A: Спиртову проміжну сполуку А (WO12/69146) перетворили на відповідний мезилат, який потім ввели у реакцію із вторинним алкіламіном з подальшим зняттям захисту Вос соляною кислотою з одержанням бажаної проміжної сполуки В солі амінгідрохлориду.

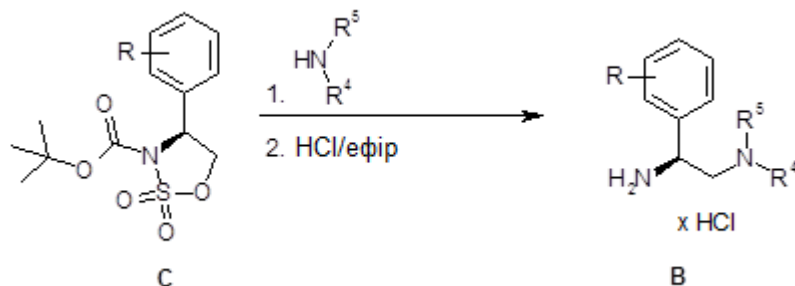


Схема 1В: Нуклеофільний напад на проміжну речовину С (WO12/69146) вторинного алкіламіну з подальшим зняттям захисту Вос соляною кислотою з одержанням бажаної проміжної сполуки В солі амінгідрохлориду.

5

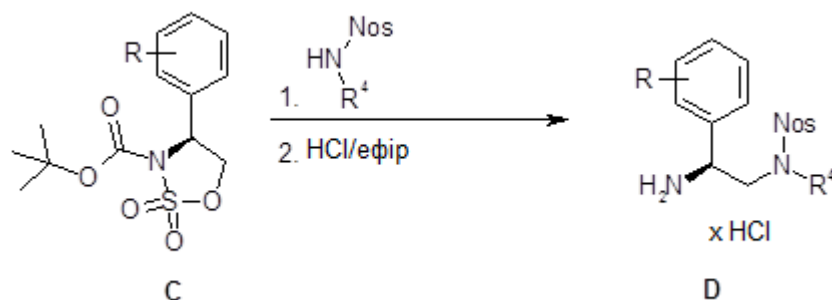


Схема 2: Нуклеофільний напад на проміжну речовину С (WO12/69146) нозил-захищеного первинного аміну з подальшим зняттям захисту Вос соляною кислотою з одержанням бажаної проміжної речовини D солі амінгідрохлориду.

10

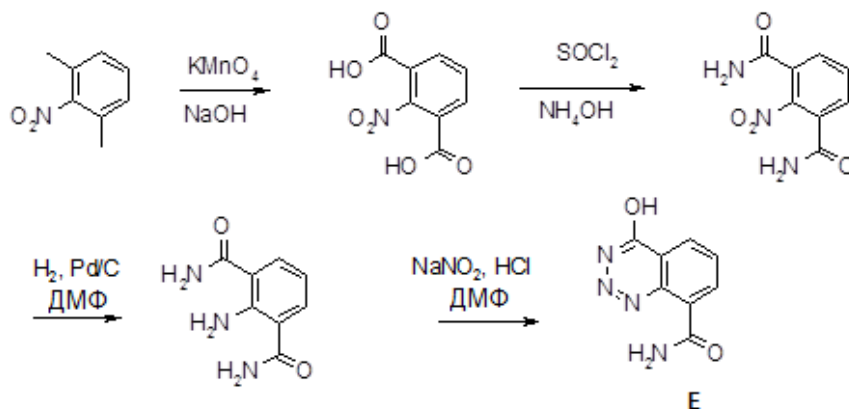
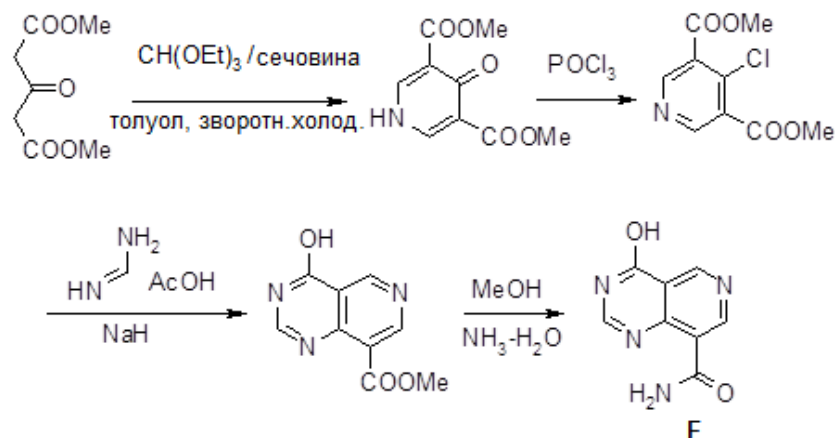


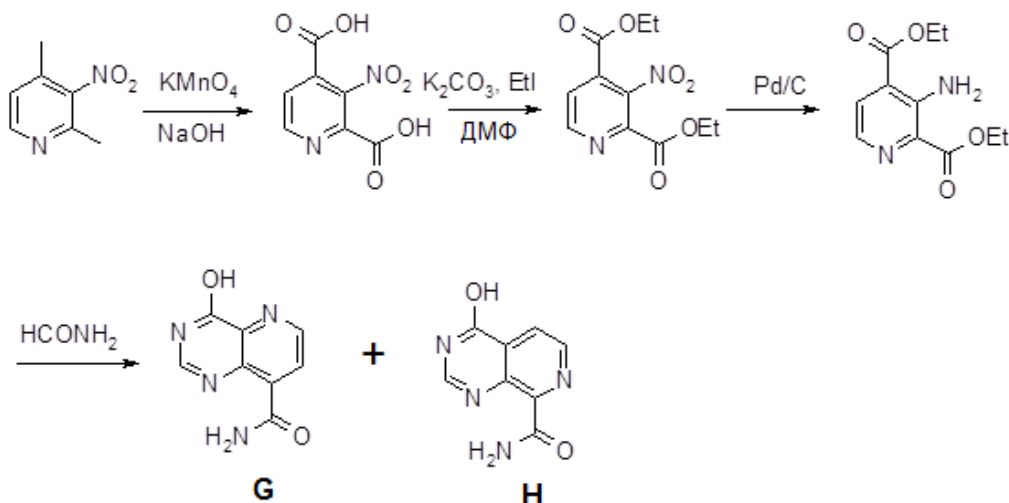
Схема 3: 2-Нітро-м-ксилол обробили перманганатом калію у присутності NaOH у воді для одержання проміжної речовини 2-нітроізофталевої кислоти. Двокислоту нагрівали зі зворотним холодильником із тіонілхлоридом у ДМФ з подальшим додаванням водного аміаку у ТГФ для одержання 2-нітроізофталаміду, який потім гідрували із використанням Pd/C для одержання проміжної сполуки 2-аміноізофталаміду. Циклізування 2-аміноізофталаміду продовжували у ДМФ із використанням нітриту натрію у 0,5М соляної кислоти, що дало бажаний 4-оксо-3,4-дигідро-бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід Е.

15

20



5 Схема 4: Суміш диметил 3-оксопентандіоату, тріетоксиметану і сечовини в толуолі нагрівали зі зворотним холодильником для одержання диметил 4-оксо-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилату у вигляді осаду. Цю проміжну сполуку потім нагрівали зі зворотним холодильником у фосфорилхлориді для одержання проміжної сполуки 4-хлорпіридину. Розчин складного дієфіру і формімідамід ацетату у 1,4-діоксані обробили гідридом натрію для одержання 4-гідроксипіrido[4,3-d]піримідин-8-карбоксаміду F.



10

15 Схема 5: Нітропіридин обробили перманганатом калію для одержання бажаної двокислоти, яку потім обробили йодоетаном для одержання похідної складного діетилового ефіру. Каталізоване паладієм гідрування нітропіридилового складного дієфіру дало амінопіридиновий складний дієфір, який потім циклізували обробкою формамідом для одержання суміші G (основний продукт) і H (менший продукт), яку використовували без відокремлення.

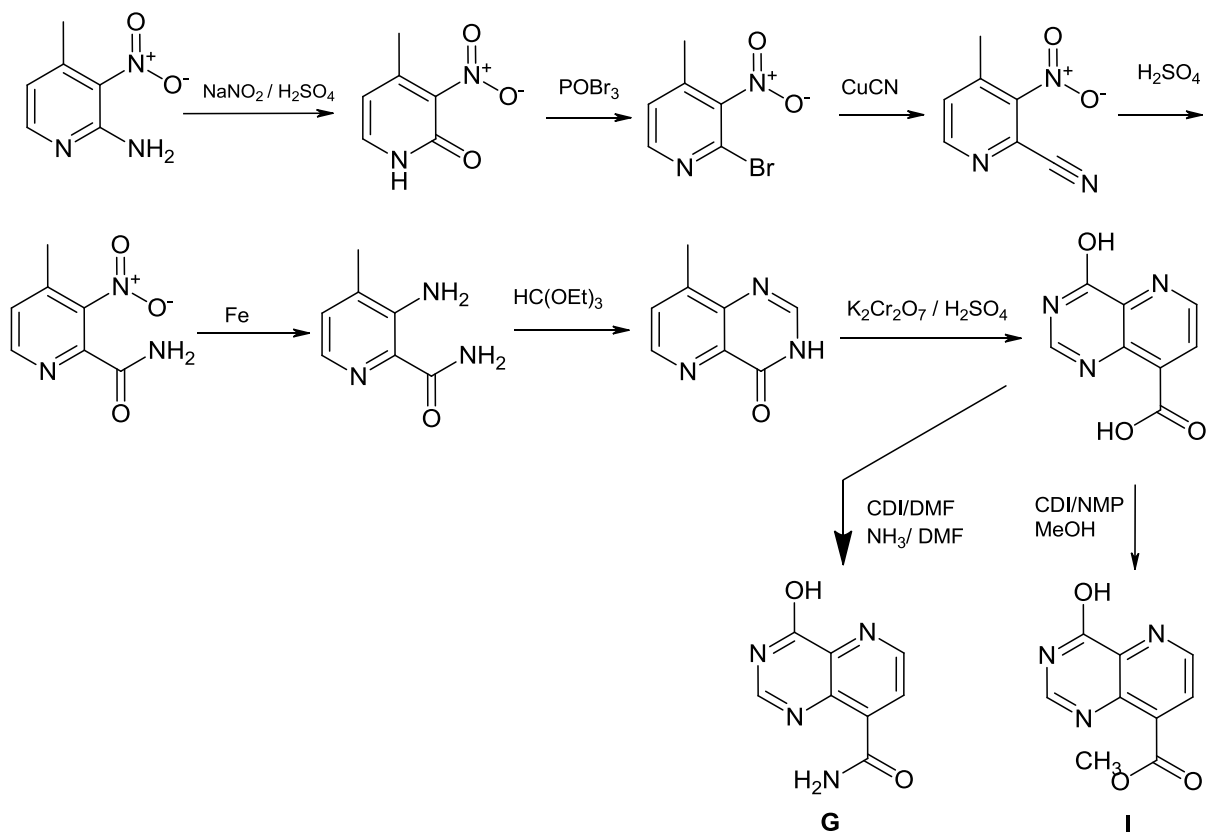


Схема 6: Амінопіридинову похідну обробили концентрованою сірчаною кислотою і нітритом натрію з одержанням піридонової похідної, яку потім обробили фосфорним оксидом бромідом для одержання проміжної сполуки бромпіридину. Бромпіридин обробили ціанідом міді для одержання похідної нітрилу з подальшим гідролізом сірчаною кислотою для одержання похідної аміду. Відновлення одержаної похідної аміду із залізним порошком дало бажаний амінопіридин. Похідну амінопіридину нагрівали зі зворотним холодильником у надлишку тріетилортоформату з одержанням бажаної проміжної сполуки піридопиримідину, яку обробили сірчаною кислотою і дихроматом калію для одержання бажаної кислоти.

Кислоту обробили карбонілдіімідазолом у диметилформаміді з подальшим додаванням аміаку для одержання бажаного 4-гідрокіпідідо[3,2-d]піримідин-8-карбоксаміду G або метанолу для одержання бажаного метил 4-гідрокіпідідо[3,2-d]піримідин-8-карбоксилату I.

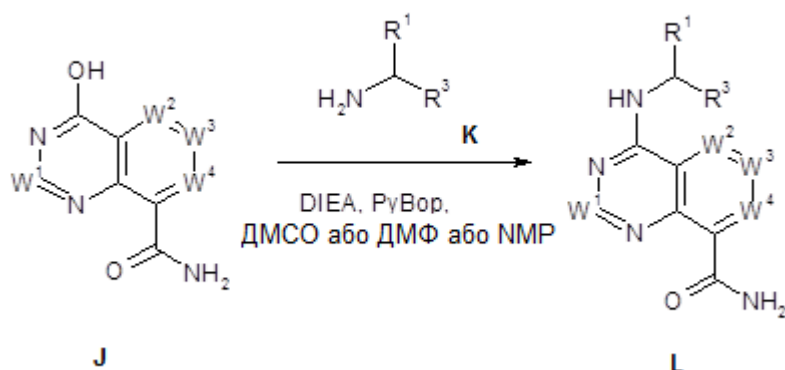


Схема 7: Проміжну сполуку азахіназолін карбоксаміду J ввели у реакцію з аміною проміжною сполукою K у присутності  $\text{DIEA}$  і  $\text{PyBop}$  у  $\text{DMCO}$  або  $\text{DMF}$  або  $\text{NMP}$  при температурі  $50^\circ\text{C}$  для одержання бажаної сполуки L.

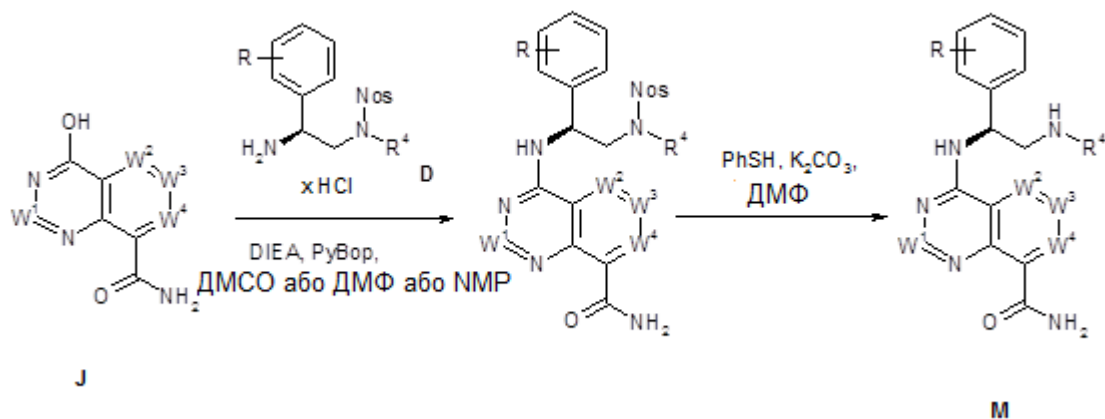


Схема 8: Проміжну сполуку азахіназолін карбоксаміду **J** ввели у реакцію з проміжною сполукою аміну **D** у присутності DIEA і PyBop у ДМСО або ДМФ або NMP при температурі 50 °С для одержання нозил-захищеної проміжної сполуки, яку обробили тіофенолом у присутності карбонату калію для одержання бажаної сполуки **M**.

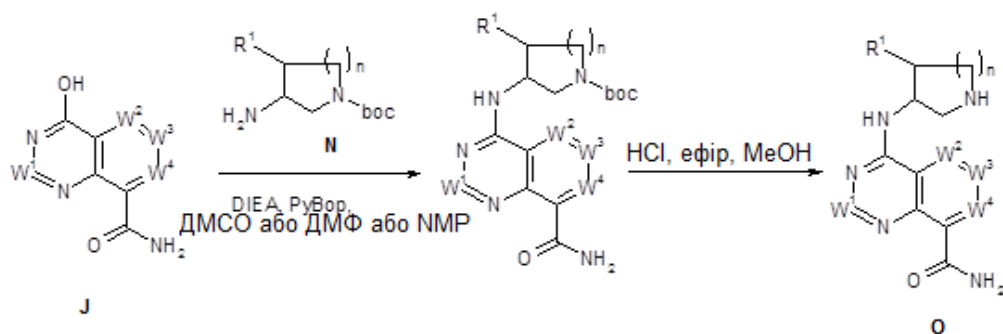


Схема 9: Проміжну сполуку аза-хіназолін карбоксаміду **J** ввели у реакцію з проміжною сполукою аміну **N** у присутності DIEA і PyBop у ДМСО або ДМФ або NMP при температурі 50 °С, що дало Вос-захищену проміжну сполуку, яку обробили розчином HCl/діоксану в MeOH для одержання бажаної сполуки **O**.

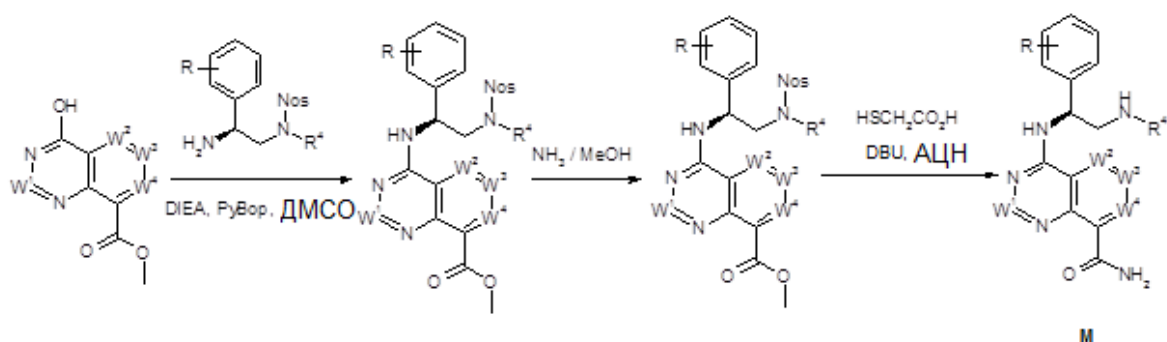


Схема 10: Проміжну сполуку метил аза-хіназолін карбоксилату ввели у реакцію з проміжною сполукою аміну у присутності DIEA і PyBop у ДМСО при температурі 40 °С, що дало нозил-захищену проміжну сполуку, яку потім перетворили на її карбоксамідну проміжну сполуку з аміаком в метанолі. Денозилювання меркаптооцтовою кислотою у присутності основи дало бажану сполуку **M**.

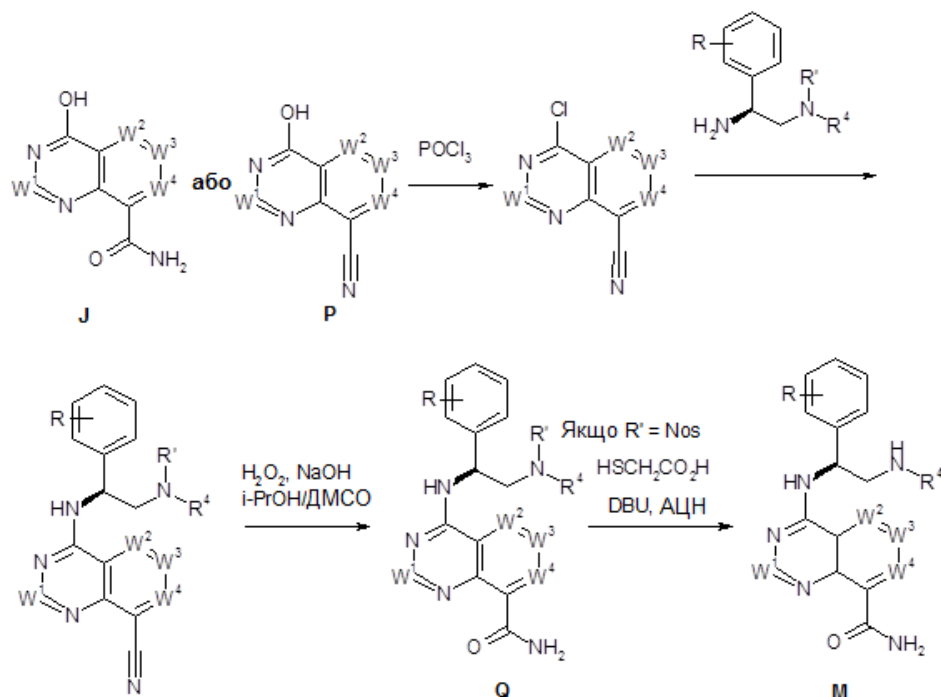
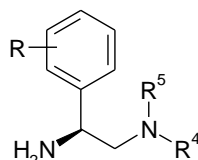


Схема 11: Проміжну сполуку аза-хіназолін карбоксаміду J або проміжну сполуку аза-хіназолін нітрилу P ввели у реакцію з фосфорним тріоксихлоридом для одержання бажаної хлоридної проміжної сполуки. Реакція згаданої хлоридної проміжної сполуки з відповідним аміном дала бажану сполуку Q (якщо R" не є Nos) або нозил-захиснену проміжну сполуку (якщо R" = Nos), яку потім обробили меркаптооцтовою кислотою у присутності основи для одержання бажаної сполуки M.

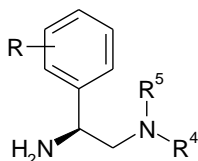
Приклад 1: Синтез проміжних сполук



Аміно фенілетанамін дигідрохлорид (B) (Схема 1А)

Розчин проміжної сполуки спирту А (3,17 ммоль) у ДХМ (5,00 мл) охолодили до  $-78^{\circ}\text{C}$  та обробили тріетиламіном (9,52 ммоль) і метансульфонілхлоридом (4,76 ммоль), потім збовтувати впродовж 30-60 хвилин перед тим, як його погасили насиченим розчином бікарбонату натрію (10 мл). Органічний шар екстрагували соляним розчином, висушили над сульфатом магнію, відфільтрували та концентрували для одержання відповідного мезилату, який використовували без додаткового очищення. Мезилат обробили аміном (2-5 екв., якщо чистий; або 1,5 екв., якщо у розчині ТГФ) при кімнатній температурі впродовж 30-60 хвилин. Одержаний бажаний 2-фенілетан-1,2-діамін розбавили EtOAc та піддали водному екстрагуванню насиченим бікарбонатом натрію. Органічні шари промили соляним розчином, висушили над сульфатом магнію, відфільтрували та концентрували. Сирий осад потім очистили хроматографією з нормальними фазами (20-50 % EtOAc в гексанах на силікагелі) для одержання чистої бажаної вос-захисненої амінофенілетанамінової проміжної речовини у вигляді білої твердої речовини з виходом 55-78 %.

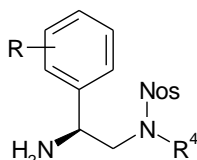
Суспензію Вос-захисненої проміжної речовини амінофенілетанаміну (0,22 ммоль) в безводному ДХМ (2 мл) обробили 4,0 М HCl в 1,4-діоксані (1,1 ммоль, ~5 екв.), і вміст збовтували при кімнатній температурі. Відбулося розчинення з подальшим випаденням в осад твердої речовини. Через 3 години тверду речовину зібрали фільтруванням, промили діетиловим ефіром (10 мл) та сушили у вакуумі впродовж 2 годин для одержання B у вигляді білої або не дуже білої твердої речовини (63-95 %).



Аміно фенілетанамін дигідрохлорид (В) (Схема 1В)

Суспензію циклічної проміжної сполуки сульфону С (52,52 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 мл) обробили у вторинному аміні (65,67 ммоль, 1,25 екв.), і вміст збовтували при кімнатній температурі впродовж 30-60 хвилин. Тверда речовина випала в осад, який відфільтрували, промили  $\text{MeOH}$  або ацетоном (100 мл) і сушили у вакуумі впродовж 2 годин для одержання Вос-захищеної проміжної сполуки амінофенілетанаміну (60-77 %) у вигляді білої твердої речовини.

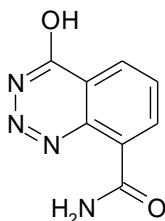
Суспензію Вос-захищеної проміжної речовини амінофенілетанаміну (38,61 ммоль) в безводному  $\text{MeOH}$  (50 мл) обробили 2,0 М  $\text{HCl}$  в діетиловому ефірі (200 ммоль, ~5 екв.), і вміст збовтували при кімнатній температурі. Відбулося розчинення з подальшим випаданням в осад твердої речовини. Через 3 години тверду речовину зібрали фільтруванням, промили діетиловим ефіром (100 мл) і сушили у вакуумі впродовж 2 годин для одержання В у вигляді білої або не зовсім білої твердої речовини (69-75 %).



Аміно фенілетанамін дигідрохлорид (D) (Схема 2)

$\text{N}(\text{!AEA58290-0943-472D-875F-8A4D4AB01920!})$ -алкіл-4-нітробензолсульфонамід (7,84 ммоль) додали до суспензії порошкоподібного гідроксиду калію (15,68 ммоль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30,00 мл), і реакційну суміш збовтували впродовж 15 хвилин. Розчин циклічної проміжної сполуки сульфону С (7,47 ммоль) в  $\text{M}(\text{!849AA97D-AB37-4D4D-A219-2ABCA3ECC238!})\text{eCN}$  (30,00 мл) додали краплями, і розчин збовтували впродовж 12 год. До реакційної суміші додали 0,5 Н  $\text{HCl}$  (50 мл), і розчин залишили збовтуватись ще на 15 хвилин. Через декілька хвилин утворився осад. Тверду речовину зібрали фільтруванням, промили водою (50 мл) і сушили у вакуумі для одержання Вос-захищеної проміжної речовини у вигляді бежевої твердої речовини (50-60 %).

Суспензію Вос-захищеної проміжної сполуки (0,77 ммоль) в безводному  $\text{MeOH}$  (1 мл) обробили 2,0 М  $\text{HCl}$  в діетиловому ефірі (4,6 ммоль, ~5 екв.), і вміст збовтували при кімнатній температурі. Відбулося розчинення з подальшим випаданням в осад твердої речовини. Через 3 години реакційну суміш розбавили діетиловим ефіром (10 мл), і тверду речовину зібрали фільтруванням, промили діетиловим ефіром (10 мл) і висушили у вакуумі для одержання D у вигляді бежевої твердої речовини (65-75 %).



4-гідроксибензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (E) (Схема 3)

2-Нітроізофталева кислота

Суміш 2-нітро-*m*-ксилолу (10,0 г, 0,066 моль) і гідроксиду натрію (2,29 г, 0,072 моль) у воді (200 мл) нагріли до 90 °C, і додавали перманганат калію (41,0 г, 0,264 моль) партією впродовж 3 год. Реакційну суміш нагрівали до 90 °C впродовж 20 год. Реакційну масу відфільтрували крізь целітний шар, промили гарячою водою (50 мл) та окислили із використанням 6Н  $\text{HCl}$  ( $\text{pH} > 1$ ). Тверду речовину, що випала в осад, зібрали фільтруванням, промили водою та висушили у вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід 72 %).  $\text{PX-MC}$  [210 (M-H)],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,18 (d,  $J=7,80$  Гц, 2H), 7,80 (t,  $J=7,80$



Гц, 1H).

#### 2-Нітро-ізофталамід

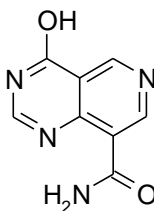
Суміш 2-нітро-ізофталевої кислоти (10,0 г, 0,047 моль), тіонілхлориду (100 мл) і ДМФ (0,1 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 16 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш випарили при зниженому тиску. Осад розчинили у ТГФ (50 мл), охолодили до 0 °С і додали краплями водний аміак (50 мл). Реакційну суміш збовтували при КТ впродовж 6 год., тверду речовину, що випала в осад, зібрали фільтруванням, промили водою та висушили у вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід 61 %). РХ-МС [208 (M-H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,28 (brs, 2H), 7,77 (brs, 2H), 7,74-7,67 (m, 3H).

#### 2-Аміноізофталамід

Суміш 2-нітро-ізофталаміду (6 г, 0,028 моль) і Pd/C (0,6 г) у ДМФ (100 мл) гідрували при КТ при тиску кисню в пневмокамері впродовж 16 год. Реакційну суміш відфільтрували крізь целітний шар, промили ДМФ, і фільтрат випарили у вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (вихід 78 %). РХ-МС [178 (M-H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,97 (s, 2H), 7,84 (brs, 2H), 7,65 (d, J=7,76 Гц, 2H), 7,22 (brs, 2H), 6,49 (t, J=7,76 Гц, 1H).

#### 4-гідроксibenзо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід

Розчин 2-аміно-ізофталаміду (4,0 г, 0,022 моль) у ДМФ (40 мл) додали до розчину нітриту натрію (1,85 г, 0,0267 моль) у 0,5 М HCl (120 мл) при температурі 0 °С. Реакційну суміш збовтували при КТ впродовж 2 год. і випарили при зниженому тиску. Осад перетворили на суспензію за допомогою води та відфільтрували, висушили у вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки С у вигляді білої твердої речовини (вихід 84 %). РХ-МС [191 (M+H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 15,19 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 7,94 (dd, J=5,5, 14,4 Гц, 2H).



#### 4-гідроксипіридо[4,3-d]піримідин-8-карбоксамід (F) (Схема 4)

##### Диметил 4-оксо-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат

Суміш диметил 3-оксопентандіоату (12 г, 69 ммоль), СН(ОEt)<sub>3</sub> (15,1 г, 100 ммоль) і сечовини (6 г, 100 ммоль) в ксилолі (25 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 3 годин. Суміш охолодили до кімнатної температури і осад відфільтрували, промили ксилолом і ДХМ для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід 82,3 %).

##### Диметил 4-хлорпіридин-3,5-дикарбоксилат

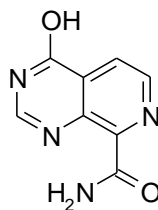
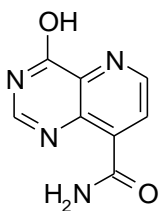
Суміш диметил 4-оксо-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилату (3 г, сирого) і POCl<sub>3</sub> (10 мл) нагрівали при температурі 140 °С у запаяній пробірці впродовж 15 годин. Суміш охолодили до КТ, вилили на лід та екстрагували ефіром. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (вихід 33,7 %).

##### Метил 4-гідроксипіридо[4,3-d]піримідин-8-карбоксилат

До суміші диметил 4-хлорпіридин-3,5-дикарбоксилату (0,6 г, 2,6 ммоль) і формідаміду ацетату (0,82 г, 7,8 ммоль) у діоксані (20 мл) додали NaNH (0,31 г, 7,8 ммоль). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 48 годин, охолодили до КТ. Осад відфільтрували та промили ЕА для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді сірої твердої речовини (вихід 56,1 %).

#### 4-гідроксипіридо[4,3-d]піримідин-8-карбоксамід

Суміш метил 4-гідроксипіридо[4,3-d]піримідин-8-карбоксилату (47 мг, 0,1 ммоль), NH<sub>4</sub>OH (3 мл) і MeOH (10 мл) нагрівали зі зворотним холодильником впродовж 20 годин у запаяній пробірці. Потім суміш концентрували та очистили препаративною ВЕРХ для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (вихід 41,1 %).



4-гідроксипіrido[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) і 4-гідроксипіrido[3,4-d] піримідин-8-карбоксамід (H) (Схема 5)

5 3-Нітро-піридин-2,4-дикарбонова кислота

До розчину гідроксиду натрію (515,24 г; 12881,94 ммоль) у воді (15,00 л; 30,00 об.) додали 2,4-диметил-3-нітропіридин (500,00 г; 3220,48 ммоль). Суміш збовтували при температурі 90 °С і додали перманганат калію (5,25 кг; 32204,85 ммоль) малими порціями, і суміш нагрівали зі зворотним холодильником при збовтуванні впродовж 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш відфільтрували крізь целіт і промили водою (1 л). Фільтрат випарили у вакуумі до 1/2-ї первісного об'єму і одержаний розчин охолодили до ~5 °С. Додали краплями HCl (конц., водн.), і рівень pH довели до ~2. Продукт екстрагували EtOAc (5 × 3 л). Поєднаний органічний шар висушили над Na2SO4 та випарили у вакуумі для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 12,4 %). PX-МС [167 (M+H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) 14,2 (bs, 2H), 9,0-8,99 (d, 2H), 8,11-8,10 (d, 1H).

15 3-Нітро-піридин-2,4-дикарбонової кислоти складний діетиловий ефір

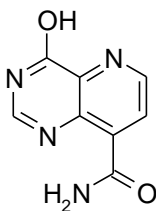
До розчину 3(\$!DD9AE6FD-4F73-40CA-8987-310B13D30915!\$)-нітро-піридин-2,4-дикарбонової кислоти (110,00 г; 0,40 моль) у ДМФ (1100,00 мл; 10,00 об.) додали карбонат калію (170,02 г; 1,19 моль) і йод(\$!AD24C607-3A31-463B-B945-A46C85D9FF4D!\$)оетан (94,95 мл; 1,19 моль). Суміш збовтували при температурі навколишнього середовища впродовж 16 годин. Після завершення реакції реакційну суміш відфільтрували і фільтрат видалили концентруванням у вакуумі. Осад перенесли в етилацетат (1 л), знову відфільтрували і концентрували у вакуумі. Осад розбавили холодною водою (1 л) та екстрагували діетиловим ефіром (3 × 1 л). Поєднаний органічний шар промили водою (2 × 300 мл), висушили над Na2SO4 і концентрували у вакуумі. Осад очистили колонковою хроматографією на силікагелі (60-120 меш) із використанням 5-10 % EtOAc: гексани для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді коричневої рідини (вихід 51,6 %). PX-МС [269 (M+H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl3) 8,94-8,93 (d, 1H), 8,00-7,98 (d, 1H), 4,48-4,38 (m, 4H), 1,41-1,38 (m, 6H).

30 3-Аміно-піридин-2,4-дикарбонової кислоти складний діетиловий ефір

До розчину 3(\$!292040E5-04FA-47C7-BAAE-F609CED0450!\$)-нітро-піридин-2,4-дикарбонової кислоти складного діетилового ефіру (55,00 г; 0,19 моль) додали паладій на вуглєці (10 % об./об.) (6,00 г; 0,01 моль). Суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 4 годин під тиском 5 кг водню. Після завершення реакції реакційну суміш відфільтрували крізь целіт, і фільтрат концентрували у вакуумі. Осад очистили колонковою хроматографією (60-120 меш) із використанням 15-20 % EtOAc: петролейний ефір для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 69,7 %). PX-МС [239 (M+H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) 7,94-7,93 (d, 1H), 7,84-7,83 (d, 1H), 4,34-4,27 (m, 4H), 1,33-1,29 (m, 6H)

4-Гідрокси-піrido[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) і 4-гідрокси-піrido[3,4-d] піримідин-8-карбоксамід (H)

40 Розчин 3(\$!BC061D50-C9BA-47A4-8641-8E0FA2B928ED!\$)-аміно-піридин-2,4-дикарбонової кислоти складного діетилового ефіру (30,00 г; 0,13 моль) у формаміді (150,00 мл; 5,00 об.) збовтували при температурі 140 °С впродовж 4 діб. Реакційну суміш охолодили до 0 °С. Після 5 годин збовтування при температурі 0 °С реакційну суміш відфільтрували, і зібрані тверді речовини промили водою (20 мл). Утворили суспензію з твердими речовинами в IPA (20 мл), відфільтрували і знову промили IPA, потім висушили у вакуумі для одержання суміші вказаних у заголовку сполук (G, основний продукт) і (H, менший продукт) у вигляді сірої твердої речовини (вихід 50,1 %). PX-МС [189 (M-H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) 12,42 (bs, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,88-8,87 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21-8,20 (d, 1H), 8,13 (s, 1H)



4-гідроксипіrido[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) (Схема 6)

4-метил-3-нітропіридин-2(1H)-он

- 5 2-Аміно-4-метил-3-нітропіридин (120 г, 0,78 моль) суспендували у воді (1,6 л), концентровану сірчану кислоту (120 мл) додали краплями, і прозорий жовтий розчин охолодили до 0 °С в крижаній ванні. Повільно додали нітрит натрію (98 г, 1,42 моль), розчинений у воді (250 мл), під поверхню рідини реакційного розчину через воронку з довгим носиком. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і кип'ятили, поки вже не спостерігали виділення коричневого газу. Реакційний розчин охолодили, відфільтрували та висушили для одержання вказаної у заголовку сполуки (вихід 91,6 %).

2-бром-4-метил-3-нітропіридин

- 15 4-метил-3-нітропіридин-2(1H)-он (110 г, 0,71 моль) суспендували в дихлоретані (1 л). Розчин фосфорного оксидоброму (317 г, 1,1 моль) в дихлоретані (1 л) додали краплями при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником 12 годин. Суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури, вилили в крижану воду та нейтралізували карбонатом калію. Органічний шар відокремили, промили водою та соляним розчином і висушили над сульфатом натрію. Розчинник випарили для одержання вказаної у заголовку сполуки (вихід 71,8 %).

- 20 4-метил-3-нітропіколінонітрил

- 25 Бромпіридин (110 г, 0,51 моль) і щойно приготований ціанід міді (50 г, 0,56 моль) нагрівали у ДМФ (1 л) при температурі 100 °С впродовж 13 год. Реакційну суміш залишили нагріватись до кімнатної температури та вилили у суміш EtOAc/H<sub>2</sub>O (1,5 л: 3 л). Одержану трифазну суміш відфільтрували від неорганічного твердого матеріалу. Органічну фазу відокремили, промили водою та висушили над сульфатом натрію. Розчинник випарили для одержання вказаної у заголовку сполуки (вихід 63,7 %).

4-метил-3-нітропіколінамід

- 30 Похідну нітрилу (106 г, 0,65 моль) обережно розчинили у 90 % сірчаній кислоті (350 мл). Реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С впродовж 3 годин. Потім реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури та вилили у подрібнений лід. Амід, що випав в осад, відфільтрували та висушили при зниженому тиску (вихід 59,5 %).

3-аміно-4-метилпіколінамід

- 35 Колбу з круглим дном і трьома горличками (4 л), обладнану механічною мішалкою і конденсатором, наповнили нітро-похідною (70 г, 0,39 моль), розчиною у i-PrOH (2 л). Додали NH<sub>4</sub>Cl (7 г), HCl (7 мл), H<sub>2</sub>O (7 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником. Додали залізний порошок (156 г, 2,8 моль) малими порціями. Після повного поглинання вихідного матеріалу додали карбонат натрію (106 г, 2,8 моль) малими порціями. Гарячу реакційну суміш відфільтрували; нерозчинний матеріал декілька разів промили гарячим етанолом. Розчинник випарили для одержання чистого амінового продукту (вихід 61,5 %).

- 40 8-метилпіrido[3,2-d]піримідин-4(3H)-он

Амінову похідну (37 г, 0,24 моль) нагрівали зі зворотним холодильником у надлишку тріетилортоформату (500 мл) впродовж 24 годин. Осад зібрали, промили MTBE для одержання вказаної у заголовку сполуки (вихід 90,5 %).

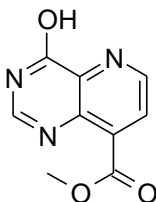
4-оксо-3,4-дигідропіrido[3,2-d]піримідин-8-карбонова кислота

- 45 Колбу з круглим дном і двома горличками (2 л), обладнану механічною мішалкою, заповнили 98 % конц. сірчаною кислотою (350 мл, d=1,98). До суміші обережно додали піримідинон (35 г, 217 ммоль). Додали порціями дихромат калію (95,8 г, 0,33 моль) до реакційної суміші з підтриманням температури в межах 20-30 °С. Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. До реакційної суміші додали подрібнений лід (~1,5 кг) малими порціями з підтриманням температури в межах 20-30 °С. Додали порціями карбонат калію до досягнення рівня pH ~1. Осад, що утворився, відфільтрували, промили водою та висушили при зниженому тиску для одержання вказаної у заголовку сполуки (вихід 72,4 %).

4-Гідрокси-піrido[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід

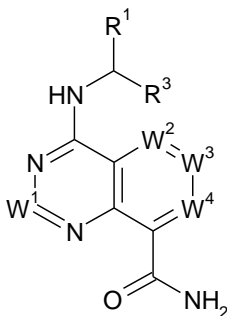
Кислотну проміжну речовину (8,3 г, 43 ммоль) розчинили у ДМФ (200 мл), і додали CDI (8,8 г,

54 ммоль). Реакційну суміш нагріли до 70 °С, і спостерігали газоутворення. Після завершення газоутворення реакційну суміш нагрівали при тій самій температурі ще годину для одержання прозорого розчину. Додали водний 25 % розчин аміаку (30 мл, 10 екв.), і реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С впродовж ночі. Реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури, і розчинник випарили при зниженому тиску. Осад розбавили водою, відфільтрували, промили водою та висушили при зниженому тиску для одержання вказаної у заголовку сполуки (вихід 81,9 %).



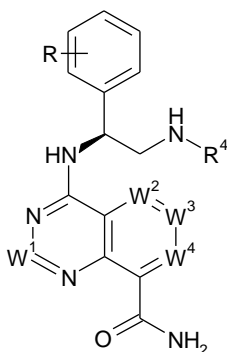
Метил 4-гідроксипіrido[3,4-d]піримідин-8-карбоксилат (I) (Схема 6)

4-оксо-3,4-дигідропіrido[3,2-d]піримідин-8-карбонову кислоту (39,0 г, 0,20 моль) розчинили у безводному NMP (700 мл), і додали CDI (41,3 г, 0,26 моль, 10 екв.). Реакційну суміш нагріли до 70 °С, і спостерігали газоутворення. Після завершення газоутворення реакційну суміш нагрівали при тій самій температурі ще годину для одержання прозорого розчину. Додали метанол (65 г, 2 моль), і реакційну суміш нагрівали при температурі 70 °С впродовж ночі. Реакційну суміш залишили охолоджуватись до кімнатної температури, і органічний матеріал випав в осад. Його відфільтрували, промили метанолом і висушили при зниженому тиску для одержання вказаної у заголовку сполуки (I) (вихід 75,0 %).



4-заміщений-аза-хіназолін-8-карбоксамід (L) (Схема 7)

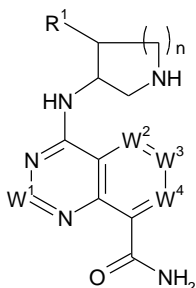
Суміш аза-хіназолін карбоксаміду J (0,21 ммоль), амінової проміжної речовини K (0,21 ммоль) і D(2AD07244-1D4C-4EBC-8466-C962465FADFD)IEA (0,86 ммоль) суспендували у розчиннику (ДМФ(92D5AFAE-C825-42DD-82DF-63B8EF868A18) або NMP або ДМСО) (2,00 мл) в атмосфері Ar. Реакційну суміш збовтували при КТ впродовж 5 хв. перед додаванням P(0A0193DF-1FD1-43B9-9F82-BF7FF24B47A5)uBOP (0,59 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Реакційну суміш розбавили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 10 мл). Поєднані органічні речовини висушили над сульфатом натрію і концентрували. Осад очистили зворотньофазною ВЕРХ або Biotage для одержання бажаного продукту L у вигляді не зовсім білої твердої речовини (11-40 %).



## 4-заміщений-аза-хіназолін-8-карбоксамід (М) (Схема 8)

Суміш нозил-захищеного аміну D (0,34 ммоль), аза-хіназолін карбоксаміду J (0,44 ммоль і D(\$!2AD07244-1D4C-4EBC-8466-C962465FADFD!\$)IEA (0,68 ммоль) суспендували у ДМСО (3,00 мл) в атмосфері Ar. Реакційну суміш збовтували при КТ впродовж 5 хв. перед додаванням P(\$!0A0193DF-1FD1-43B9-9F82-BF7FF24B47A5!\$)уВОР (0,44 ммоль). Реакційну суміш збовтували при температурі 40 °С впродовж 12 год. Реакційну суміш відфільтрували та очистили або зворотнофазною ВЕРХ, або Biotage для одержання бажаної нозил-захищеної проміжної сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (40-92 %).

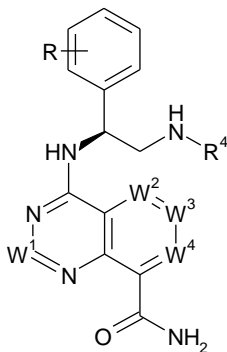
До розчину нозил-захищеної проміжної сполуки (0,38 ммоль) у ДМФ(\$!43FF6BD5-60EA-4F81-B703-088C775FE080!\$) (3,00 мл) додали карбонат калію (1,13 ммоль), і суспензію збовтували 10 хвилин. Додали бензолтіол (1,51 ммоль) через шприц, і розчин ретельно збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш відфільтрували та очистили або зворотнофазною ВЕРХ, або Biotage для одержання бажаного продукту М у вигляді білої твердої речовини (65-85 %).



## 4-заміщений-аза-хіназолін-8-карбоксамід (О) (Схема 9)

Суміш Вос-захищеного аміну N (0,53 ммоль), аза-хіназолін карбоксаміду J (0,53 ммоль), DIEA (1,58 ммоль) і PyBOP (0,79 ммоль) суспендували у ДМСО (2,00 мл) в атмосфері Ar. Реакційну суміш збовтували при температурі 50 °С впродовж 18 год. Реакційну суміш розподілили між EtOAc (25 мл) і насиченим розчином бікарбонату натрію (5 мл), і фази відокремили. Органічну фазу промили 4х водою (5 мл) і соляним розчином. Органічний шар висушили сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували. Реакційну суміш очистили на Si-gel за допомогою Biotage (EtOAc/гексани) для одержання бажаної Вос-захищеної проміжної сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (26-48 %).

До розчину Вос-захищеної проміжної сполуки (0,12 ммоль) у метанолі (1,5 мл) при кімнатній температурі додали 4Н HCl в 1,4-діоксані (0,50 мл), і суспензію збовтували впродовж 1 години. Реакційну суміш відфільтрували та очистили зворотнофазною ВЕРХ для одержання бажаних продуктів О у вигляді білої твердої речовини (44-72 %).



## 4-заміщений-аза-хіназолін-8-карбоксамід (М) (Схема 10)

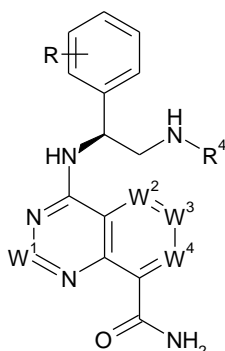
Суміш метил аза-хіназолін карбоксилату (2,4 ммоль), D(\$!2AD07244-1D4C-4EBC-8466-C962465FADFD!\$)IEA (4,8 ммоль) і P(\$!0A0193DF-1FD1-43B9-9F82-BF7FF24B47A5!\$)уВОР (2,9 ммоль) суспендували у ДМСО (10 мл) в атмосфері Ar. Реакційну суміш збовтували при КТ впродовж 10 хв. перед додаванням нозил-захищеного аміну (2,4 ммоль). Реакційну суміш збовтували при температурі 40 °С впродовж ночі. Після охолодження до КТ реакційну суміш розбавили EtOAc і промили насиченим розчином бікарбонату натрію. Відокремлену органічну

фазу промили 1М HCl (1х), після цього водою (4х) і потім соляним розчином (1х). Органічну фазу висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, відфільтрували та концентрували у вакуумі для одержання сирої речовини, яку очистили на Biotage для одержання бажаної проміжної сполуки складного метилового ефіру у вигляді світло-жовтої піни (50-65 %).

5 Реакційну суміш проміжної сполуки складного метилового ефіру (1,5 ммоль) у 7Н аміаку в MeOH (12 мл) збовтували при КТ впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували для одержання бажаної нозил-захищеної амідної проміжної речовини (80-85 %).

10 До розчину нозил-захищеної амідної проміжної сполуки (0,6 ммоль) в ацетонітрилі (2 мл) додали DBU (1,8 ммоль) і меркаптооцтову кислоту (0,9 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували і розчинили у ДХМ, яку промили насиченим розчином бікарбонату натрію, після цього соляним розчином. Органічний шар висушили над сульфатом натрію, відфільтрували та концентрували для одержання сирого продукту. Бажаний амід М потім відокремили розтиранням дихлорметаном для одержання не зовсім білої твердої речовини (70-85 %).

15

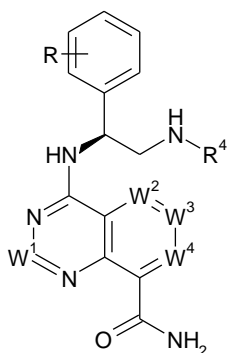


#### 4-заміщений-аза-хіназолін-8-карбоксамід (Q) (Схема 11)

20 Аза-хіназолін карбоксамід J (1,92 ммоль) нагрівали зі зворотним холодильником у фосфорилхлориді (215 ммоль) впродовж 12-18 годин. Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі роторним випаровуванням. Осад потім перенесли в холодний етилацетат і промили крижаним розчином насиченого бікарбонату натрію. Органічний шар промили соляним розчином, висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували для одержання бажаної проміжної сполуки біциклічного хлориду у вигляді жовтої твердої речовини (34-94 %).

25 Амін (8,43 ммоль) суспендували в ацетонітрилі (85 мл) у прозорій, сухій колбі з круглим дном, обладнаній магнітною мішалкою. До цього додали основу Ханіга (50 ммоль) і сульфат натрію (28 ммоль). Одержану суспензію збовтували 5 хвилин, потім додали проміжну сполуку біциклічного хлориду (8,43 ммоль). Реакційну суміш збовтували і нагрівали при температурі 30 40 °C впродовж 12-18 год. Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі роторним випаровуванням. Осад очистили флеш-хроматографією на кремнеземі в умовах 20-50 % етилацетату в гексанах для одержання бажаної проміжної сполуки нітрилу у вигляді світло-жовтої твердої речовини (24-60 %).

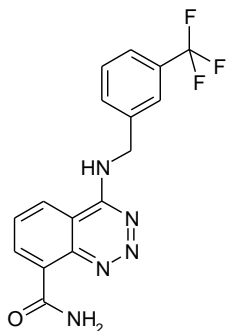
35 До суміші проміжної сполуки нітрилу (1,37 ммоль) і гідроксиду натрію (5,46 ммоль) в ізопропіловому спирті (5,00 мл) і мінімальному ДМСО (0,5 мл) додали перекис водню (8,2 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш збовтували до завершення реакції. Бажану амідну сполуку Q відокремили розведенням реакційної суміші водою (20 мл) і потім відфільтрували тверді речовини (75-95 %).



#### 4-заміщений-аза-хіназолін-8-карбоксамід (М) (Схема 11)

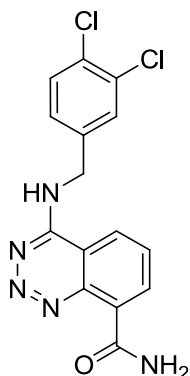
- До розчину нозил-захищеної амідної проміжної сполуки (5,74 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) додали DBU (17,2 ммоль) і меркаптооцтову кислоту (8,61 ммоль). Реакційну суміш збовтували при кімнатній температурі. Після завершення реакційну суміш концентрували і перенесли в дихлорметан, промили насиченим розчином бікарбонату натрію, а потім соляним розчином. Потім органічний шар висушили над сульфатом натрію, відфільтрували і концентрували для одержання сирого продукту. Потім бажаний амід М відокремили розтиранням дихлорметаном для одержання не зовсім білої твердої речовини (57-95 %).

Приклад 2: Синтез сполук за винаходом



#### 15 4-(3-Трифторметил-бензиламіно)-бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (1)

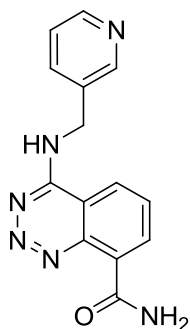
- Сполуку 1 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 3-трифторметил-бензиламін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [348 (M+1)], <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,36-9,33 (m, 2H), 8,55-8,49 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59-7,56 (m, 1H), 5,00 (d, 2H).



#### 25 4-((3,4-дихлорбензил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (2)

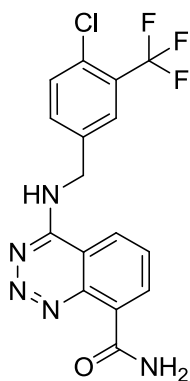
- Сполуку 2 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (3,4-дихлорфеніл)метанамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [350 (M+1)], <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,37 (s, 1H), 9,31 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d,

1H), 7,40 (d, 1H), 4,90 (d, 1H).



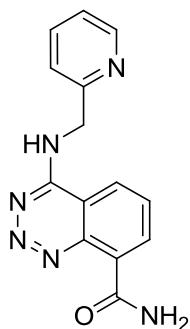
5 4-((піридин-3-ілметил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (3)

Сполуку 3 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де піридин-3-ілметанамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [281 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d): δ 9,38-9,32 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,50-8,48 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 4,93 (s, 2H).



15 4-((4-хлор-3-(трифторметил)бензил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (4)

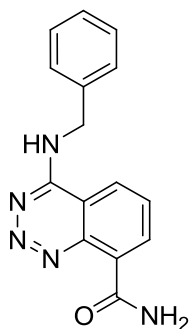
Сполуку 4 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (4-хлор-3-(трифторметил)феніл)метанамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [382 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d): δ 9,38-9,32 (m, 2H), 8,54 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 4,96 (d, 2H).



25 4-((піридин-2-ілметил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (5)

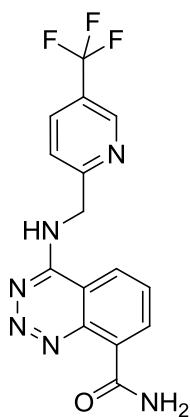
Сполуку 5 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де піридин-2-ілметанамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [281 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d): δ 9,40 (s, 2H), 8,56-8,51 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,99 (d, 2H).





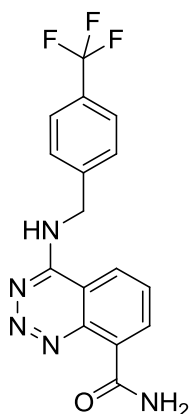
4-(бензиламіно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (6)

5 Сполуку 6 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де бензиламін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [280 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d): δ 9,42 (s, 1H), 9,31 (t, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,92 (d, 2H).



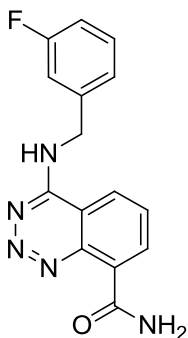
10 4-(((5-(трифторметил)піридин-2-іл)метил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (7)

15 Сполуку 7 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (5-(трифторметил)-піридин-2-іл)метанамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [349 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d): δ 9,50 (t, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,16 (dd, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 5,07 (d, 2H).



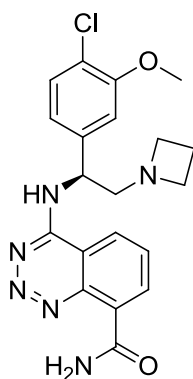
20 4-(((4-(трифторметил)бензил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (8)

25 Сполуку 8 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (4-(трифторметил)феніл)метанамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [348 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d): δ 9,40-9,37 (m, 2H), 8,56-8,51 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,01 (t, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 4,99 (d, 2H).



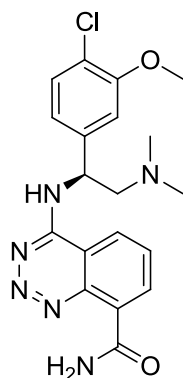
4-((3-фторбензил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (9)

Сполуку 9 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (3-фторфеніл)метанамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [298 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): 9,39 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,55-8,50 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (t, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 4,93 (d, 2H).



(S)-4-((2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-метоксифеніл)етил)аміно)-бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (10)

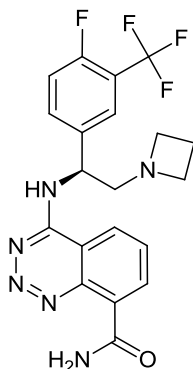
Сполуку 10 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (S)-2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-метоксифеніл)етанамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [413 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6): δ 10,01 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,08 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 6,05-6,00 (m, 1H), 4,44-4,41 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,21-4,05 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80-3,74 (m, 3H), 2,49-2,40 (m, 2H).



(S)-4-((1-(4-хлор-3-метоксифеніл)-2-(диметиламіно)етил)аміно)-бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (11)

Сполуку 11 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (S)-1-(4-хлор-3-метоксифеніл)-N2,N2-диметилетан-1,2-діамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-

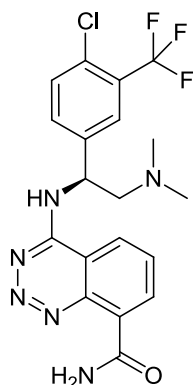
тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [401 (M+1)],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,51 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,58 (dd, 2H), 8,08 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 6,26 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 2,92 (d, 6H).



5

(S)-4-((2-(азетидин-1-іл)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (12)

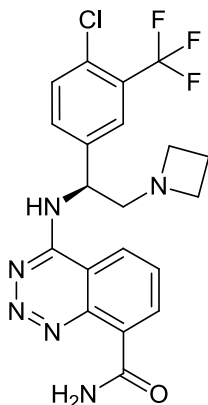
10 Сполуку 12 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксибензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід ввели у реакцію з (S)-2-(азетидин-1-іл)-1-(4-фтор-3-(трифторметил)феніл)етанаміном для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС [435 (M+1)].



15

(S)-4-((1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-2-(диметиламіно)етил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (13)

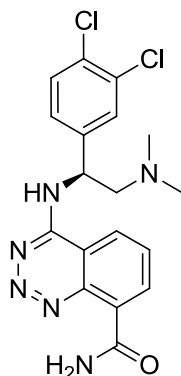
20 Сполуку 13 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (S)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)-N2,N2-диметилетан-1,2-діамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [439 (M+1)],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,61 (brs, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 3,83-3,63 (m, 2H), 2,91 (s, 6H).



25

(S)-4-((2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (14)

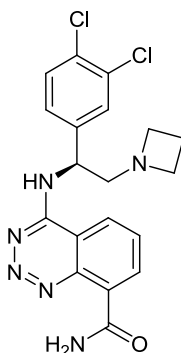
5 Сполуку 14 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (S)-2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)етан-1-амін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [451 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,30 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,05-8,01 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 3,21-3,14 (m, 4H), 3,02 (t, 1H), 2,99-2,78 (m, 1H), 1,92 (t, 2H).



10

(S)-4-((1-(3,4-дихлорфеніл)-2-(диметиламіно)етил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (15)

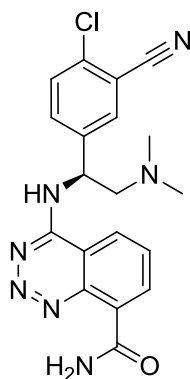
15 Сполуку 15 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (S)-1-(3,4-дихлорфеніл)-N<sub>2</sub>,N<sub>2</sub>-диметилетан-1,2-діамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [407 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,63 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 6,25 (t, 1H), 3,80 (t, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 2,91 (d, 6H).



20

(S)-4-((2-(азетидин-1-іл)-1-(3,4-дихлорфеніл)етил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (16)

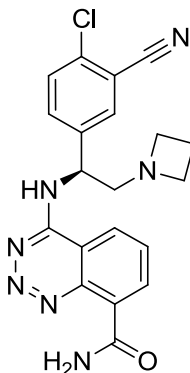
25 Сполуку 16 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (S)-2-(азетидин-1-іл)-1-(3,4-дихлорфеніл)етанамін ввели у реакцію з 4-гідроксибензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [417 (M+1)].



(S)-4-((1-(4-хлор-3-ціанофеніл)-2-(диметиламіно)етил)аміно)-бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (17)

5      Сполуку 17 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (S)-5-(1-аміно-2-(диметиламіно)етил)-2-хлорбензонітрил ввели у реакцію з 4-гідроксибензо [d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [397 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,31 (s, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 5,78 (q, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,24 (s, 6H).

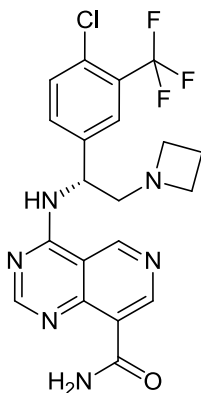
10



(S)-4-((2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-ціанофеніл)етил)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (18)

15      Сполуку 18 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (S)-5-(1-аміно-2-(азетидин-1-іл)етил)-2-хлорбензонітрил ввели у реакцію з 4-гідроксибензо [d][1,2,3]-тріазин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [408 (M+1)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,31 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,03 (t, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 3,21-3,12 (m, 4H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H).

20

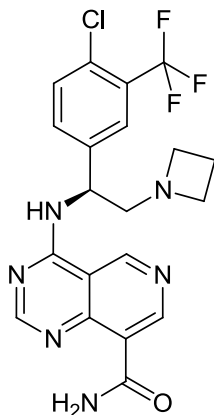


(R)-4-((2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-8-карбоксамід (19)

25      Сполуку 19 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (R)-2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)етанамін ввели у реакцію з 4-гідроксипіридо[4,3-d]піримідин-8-

карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС [451 (M+1)],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлорформ-d)  $\delta$  10,43 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 3,25 (dq, 4H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 2,14 (p, 2H).

5

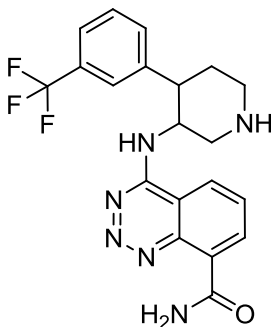


(S)-4-((2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)етил)аміно)піридо[4,3-d]піримідин-8-карбоксамід (20)

10

Сполуку 20 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де (S)-2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)етанамін ввели у реакцію з 4-гідроксипіридо[4,3-d]піримідин-8-карбоксамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [451 (M+1)],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Хлорформ-d)  $\delta$  10,43 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,12 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 3,25 (dq, 4H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 2,14 (p, 2H).

15

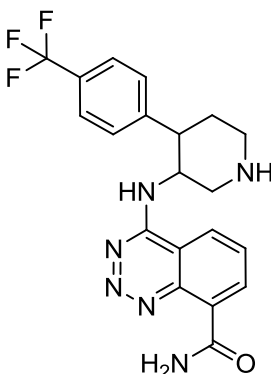


4-((4-(3-(трифторметил)феніл)піперидин-3-іл)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (21)

20

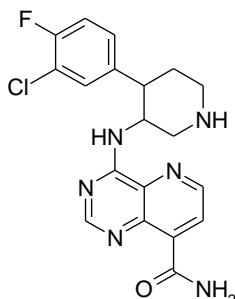
Сполуку 21 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 9, де 4-гідрокси-бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбонової кислоти амід ввели у реакцію з терт-бутил 3-аміно-4-(3-(трифторметил)феніл)піперидин-1-карбоксилатом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [417 (M+H)],  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,24 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,04 – 7,89 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 5,42 – 5,26 (m, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,35 (td, 1H), 3,23 – 2,90 (m, 2H), 2,52 – 2,00 (m, 2H).

25



4-((4-(4-(трифторметил)феніл)піперидин-3-іл)аміно)бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбоксамід (22)

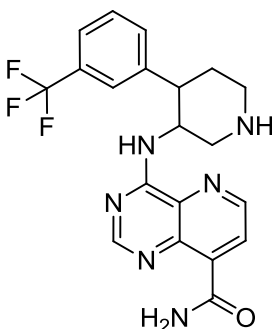
Сполуку 22 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 9, де 4-гідрокси-бензо[d][1,2,3]тріазин-8-карбонової кислоти амід ввели у реакцію з терт-бутил 3-аміно-4-(4-(трифторметил)феніл)піперидин-1-карбоксилатом для одержання вказаної у заголовку сполуки.   
 5 РХ-МС [417 (M+H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9.21 (s, 1H), 9.04 – 8.92 (m, 1H), 8.61 – 8.43 (m, 3H), 8.11 – 7.92 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.64 – 7.46 (m, 5H), 5.58 – 5.44 (m, 1H), 3.71 – 3.44 (m, 4H), 3.30 – 3.09 (m, 1H), 2.81 – 2.60 (m, 1H), 2.08 (d, 1H).



10

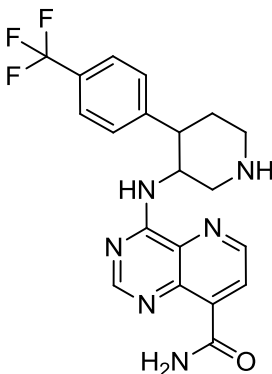
4-[4-(3-Хлор-4-фтор-феніл)-піперидин-3-іламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (23)

Сполуку 23 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 9, де 4-гідрокси-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід ввели у реакцію з терт-бутил 3-аміно-4-(3-хлор-4-фтор-феніл)піперидин-1-карбоксилатом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [401 (M+H)].   
 15



4-((4-(3-(трифторметил)феніл)піперидин-3-іл)аміно)піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (24)

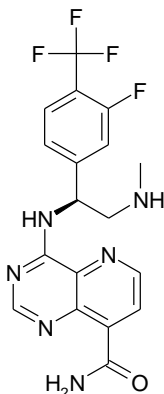
Сполуку 24 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 9, де 4-гідрокси-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід ввели у реакцію з терт-бутил 3-аміно-4-(3-(трифторметил)феніл)піперидин-1-карбоксилатом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [417 (M+H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9.78 (d, 1H), 9.06 (d, 1H), 9.03 – 8.95 (m, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.88 – 8.73 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (q, 1H), 7.43 (d, 2H), 5.22 – 5.02 (m, 1H), 3.60 – 3.38 (m, 3H), 3.14 (q, 1H), 2.99 (q, 1H), 2.54 (d, 1H), 2.08 (dt, 2H).   
 25



30

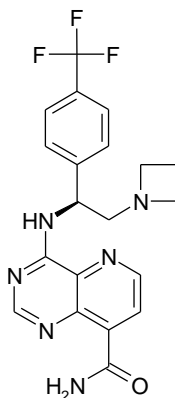
4-((4-(4-(трифторметил)феніл)піперидин-3-іл)аміно)піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (25)

- Сполуку 25 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 9, де 4-гідрокси-піrido[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід ввели у реакцію з терт-бутил 3-аміно-4-(4-(трифторметил)феніл)піперидин-1-карбоксилатом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ-МС [417 (M+H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,77 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,93 – 8,82 (m, 1H), 8,82 – 8,70 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,36 (d, 2H), 8,16 (d, 1H), 7,48 (t, 4H), 5,37 – 5,21 (m, 1H), 3,75 – 3,42 (m, 1H), 3,26 – 3,06 (m, 1H), 2,02 (d, 1H).



- 4-[(S)-1-(3-Фтор-4-трифторметил-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піrido[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (26)

- Сполуку 26 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіrido[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-фтор-4-трифторметил-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [409 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,01 (dd, J=4,7, 1,7 Гц, 1H), 8,54 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,45 – 8,34 (m, 1H), 8,25 – 8,10 (m, 1H), 7,72 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J=12,1 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,53 (t, J=6,5 Гц, 1H), 3,21 – 3,08 (m, 1H), 3,05 – 2,88 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,01 (s, 1H).



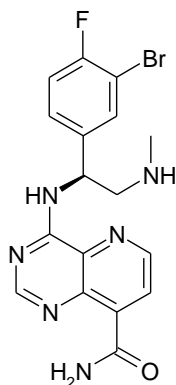
20

- 4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(4-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піrido[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (27)

- Сполуку 27 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіrido[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-трифторметил-феніл)-етиламіну дигідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [417 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (d, J=3,4 Гц, 1H), 9,11 (d, J=7,9 Гц, 1H), 9,01 (dd, J=4,5, 1,0 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,38 (dd, J=4,5, 1,0 Гц, 1H), 8,16 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,83 – 7,50 (m, 3H), 5,36 (q, J=7,2 Гц, 1H), 3,21 – 2,99 (m, 4H), 2,84 (dd, J=12,0, 5,6 Гц, 1H), 1,92 (p, J=6,9 Гц, 2H).

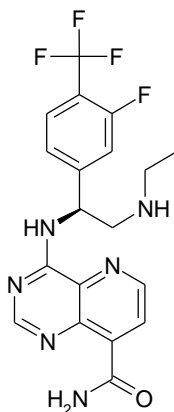
30





4-[(S)-1-(3-Бром-4-фтор-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (28)

- 5        Сполуку 28 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-Аміно-2-(3-бром-4-фтор-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. РХ/МС [419 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 9,40 (d, 1H), 9,02 (dd, 1,9 Гц, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,40 (dd, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,04 – 7,76 (m, 1H), 7,55 (ddd, 4,7, 2,1 Гц, 1H), 7,36 (td, 1H), 5,88 – 5,57 (m, 1H), 3,48 (t, 1H), 3,21 (dd, 1H), 2,54 (d, 1H), 2,50 (s, 3H).
- 10

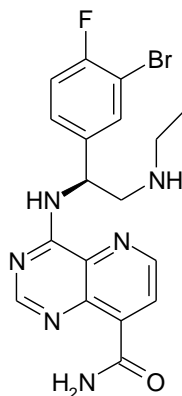


- 15        4-[(S)-2-Етиламіно-1-(3-фтор-4-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (29)

Сполуку 29 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-фтор-4-трифторметил-феніл)-етил]-N-етил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ/МС [423 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (d, J=3,7 Гц, 1H), 9,25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 9,01 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,19 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,73 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,51 (q, J=4,9 Гц, 1H), 3,20 (dd, J=12,5, 8,1 Гц, 1H), 3,03 (dd, J=12,4, 5,2 Гц, 1H), 2,70 – 2,53 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,1 Гц, 3H).

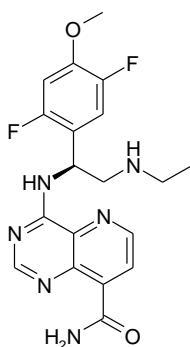
20

25



4-[(S)-1-(3-Бром-4-фтор-феніл)-2-етиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
кислоти амід (30)

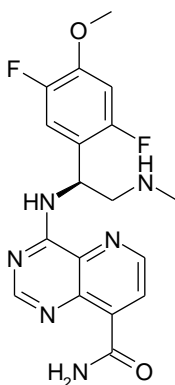
- 5       Сполуку 30 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-Аміно-2-(3-бром-4-фтор-феніл)-етил]-N-етил-4-нітро-бензолсульфонаміду гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [434 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,02 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H),  
10       7,87 (d, J=4,9 Гц, 1H), 7,53 (d, J=5,5 Гц, 1H), 7,35 (t, J=8,7 Гц, 1H), 5,78 – 5,51 (m, 1H), 3,55 – 3,36 (m, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 2,93 – 2,69 (m, 2H), 1,08 (t, J=7,0 Гц, 3H).



- 15       4-[(S)-1-(2,5-Дифтор-4-метокси-феніл)-2-етиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]       піримідин-8-  
карбонової кислоти амід (31)

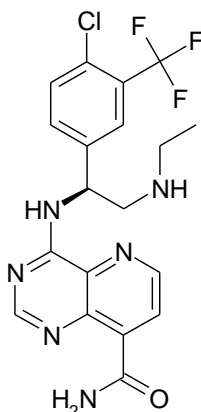
- Сполуку 31 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(2,5-дифтор-4-метокси-феніл)-етил]-N-етил-4-нітро-бензолсульфонаміду гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку  
20       сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ/МС [403 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,94 (s, 1H), 9,03 (d, J=26,0 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,40 (dd, J=12,1, 7,0 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=11,5, 7,3 Гц, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,13 (dd, J=12,3, 8,5 Гц, 1H), 2,91 (dd, J=12,4, 5,2 Гц, 1H), 2,63 – 2,53 (m, 2H), 1,85 (s, 1H), 0,97 (t, J=7,1 Гц, 3H).

25



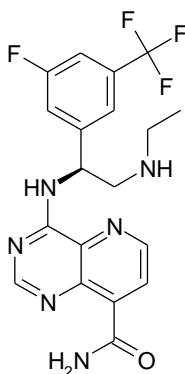
4-[(S)-1-(2,5-Дифтор-4-метокси-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (32)

5 Сполуку 32 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(2,5-дифтор-4-метокси-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [389 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 – 9,86 (m, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,98 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,24 – 8,07 (m, 1H), 7,42 (dd, J=12,1, 7,0 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=11,5, 7,2 Гц, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,11 (dd, J=12,3, 8,5 Гц, 1H), 2,85 (dd, J=12,4, 5,3 Гц, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,30 (s, 3H).



15 4-[(S)-1-(4-Хлор-3-трифторметил-феніл)-2-етиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (33)

20 Сполуку 33 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-етил]-N-етил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. РХ/МС [439 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,00 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,76 (dd, J=8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,17 (dd, J=12,4, 8,0 Гц, 1H), 3,00 (dd, J=12,4, 5,6 Гц, 1H), 2,60 – 2,55 (m, 2H), 2,54 (s, 1H), 0,97 (t, J=7,1 Гц, 3H).

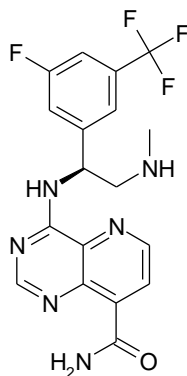


25

4-[(S)-2-Етиламіно-1-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (34)

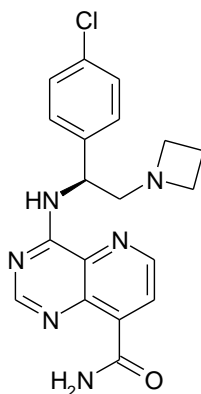
30 Сполуку 34 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-етил]-N-етил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ/МС [423 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,01 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,9 Гц, 1H), 5,73 – 5,28 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 1H), 2,56 (d, J=7,1 Гц, 2H), 0,97 (t, J=7,2 Гц, 3H).

35



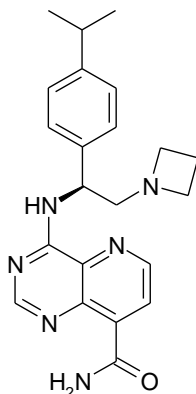
4-[(S)-1-(3-Фтор-5-трифторметил-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (35)

- 5      Сполуку 35 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [409 (M+H)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,01 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,7 Гц, 1H), 5,57 (s, 1H), 3,15 (dd, J=12,3, 8,3 Гц, 1H), 2,95 (dd, J=12,3, 5,5 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H).
- 10



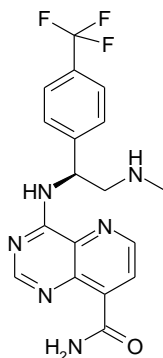
- 15      4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(4-хлор-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (36)

- 20      Сполуку 36 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-2-Азетидин-1-іл-1-(4-хлор-феніл)-етиламіну дигідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ/МС [383(M+H)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,94 (s, 1H), 9,27 – 8,84 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 5,37 – 4,98 (m, 2H), 3,16 – 2,94 (m, 3H), 2,78 (dd, J=11,9, 5,3 Гц, 1H), 2,07 – 1,65 (m, 2H).



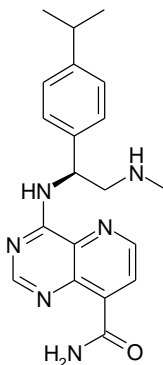
4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(4-ізопропіл-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (37)

Сполуку 37 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-ізопропіл-феніл)-етиламіну дигідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ/МС [391(M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,97 (s, 1H), 9,38 – 8,87 (m, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,37 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,17 (d, J=8,0 Гц, 2H), 5,60 – 4,97 (m, 1H), 3,16 – 2,99 (m, 5H), 2,89 – 2,77 (m, 1H), 2,74 (dd, J=11,9, 4,9 Гц, 1H), 2,02 – 1,72 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 6H).



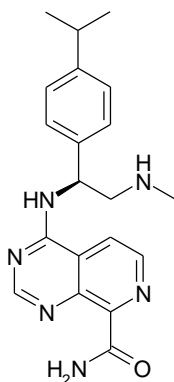
4-[(S)-2-Метиламіно-1-(4-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (38)

Сполуку 38 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-трифторметил-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [391 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,00 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,68 (s, 4H), 5,53 (s, 1H), 3,20 – 3,07 (m, 1H), 2,94 (dd, J=12,2, 4,9 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H).



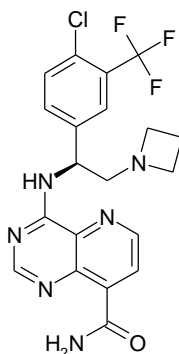
4-[(S)-1-(4-Ізопропіл-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (39)

Сполуку 39 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де суміш 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксиламід (G) і 4-гідроксипіридо[3,4-d]піримідин-8-карбоксиламід (H) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-ізопропіл-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом. Вказану у заголовку сполуку відокремили як основний продукт (білу тверду речовину). РХ/МС [365 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 9,47 (d, J=8,6 Гц, 1H), 9,03 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,43 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,1 Гц, 2H), 5,92 – 5,76 (m, 1H), 3,89 – 3,65 (m, 1H), 3,39 (d, J=12,6 Гц, 1H), 2,94 – 2,81 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,8 Гц, 6H).



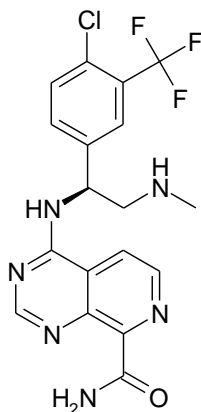
4-[(S)-1-(4-ізопропіл-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,4-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (40)

- 5      Сполуку 40 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де суміш 4-гідрокси-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксиламід (G) і 4-гідрокси-піридо[3,4-d] піримідин-8-карбоксиламід (H) ввели у реакцію з N-[(S)-2-Аміно-2-(4-ізопропіл-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом. Вказану у заголовку сполуку відокремили як менший продукт (білу тверду речовину). РХ/МС [365 (M+H)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (s, 2H), 8,82 – 8,58 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J=7,8 Гц, 2H), 7,26 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,68 – 3,54 (m, 1H), 3,51 – 3,43 (m, 1H), 2,98 – 2,78 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,17 (d, J=6,8 Гц, 6H).



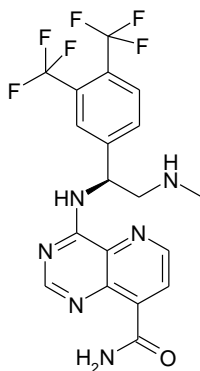
- 15      4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбоксамід (41)
- 20      Сполуку 41 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідрокси-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксиламід (G) ввели у реакцію з (S)-2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)етанаміну дигідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді не дуже білої твердої речовини. РХ/МС [451 (M+H)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,38 (t, 1H), 3,11 (ddd, 5H), 2,84 (dd, 1H), 1,93 (p, 2H). IC<sub>50</sub> p70S6K: 1,6 нмоль, Akt: 11 нмоль.

25



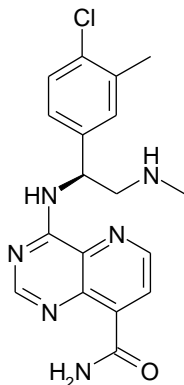
4-[(S)-1-(4-Хлор-3-трифторметил-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,4-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (42)

- 5        Сполуку 42 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де суміш 4-гідрокси-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксиаміду (G) і 4-гідрокси-піридо[3,4-d] піримідин-8-карбоксиаміду (H) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом. РХ/МС [425 (M+H)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,00 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,64 – 5,44 (m, 1H), 3,20 – 3,09 (m, 1H), 3,04 – 2,88 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).



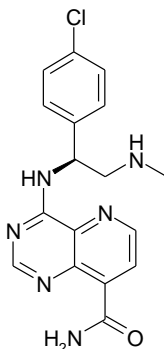
- 15        4-[(S)-1-(3,4-Bis-трифторметил-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбоксиамід (43)

- 20        Сполуку 43 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-Аміно-2-(3,4-біс-трифторметил-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [459 (M+H)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,90 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (d, 2H), 7,98 (q, 2H), 5,62 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,32 (d, 3H).



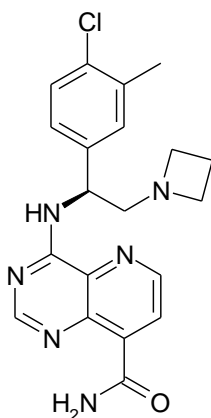
4-[(S)-1-(4-Хлор-3-метил-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (44)

Сполуку 44 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-хлор-3-метил-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [371 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,99 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,3 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,54 – 5,26 (m, 1H), 3,21 – 3,03 (m, 1H), 3,00 – 2,77 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 1,78 (s, 1H).



4-[(S)-1-(4-Хлор-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (45)

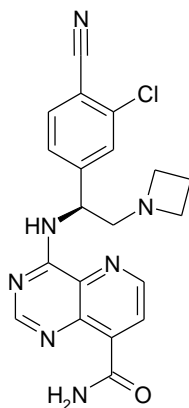
Сполуку 45 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 8, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-хлор-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [357 (M+H)].



4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-метил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (46)

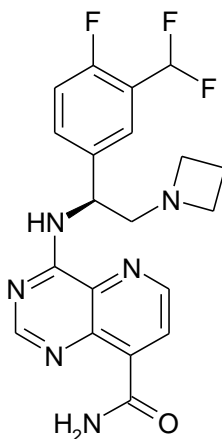
Сполуку 46 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-метил-феніл)-етиламіну дигідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ/МС [397 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,99 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 – 7,24 (m, 2H), 5,34 – 5,17 (m, 1H), 3,20 – 2,98 (m, 5H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,01 – 1,84 (m, 1H).





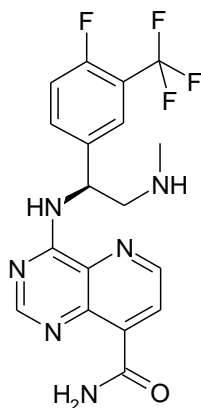
4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(3-хлор-4-ціано-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-*d*]піримідин-8-карбонової кислоти амід (47)

- 5      Сполуку 47 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-*d*]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з 4-((S)-1-аміно-2-азетидин-1-іл-етил)-2-хлор-бензонітрилу гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [409 (M+H)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,90 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,27 – 2,97 (m, 2H), 2,88 (d, 2H), 2,01 – 1,83 (m, 4H).
- 10



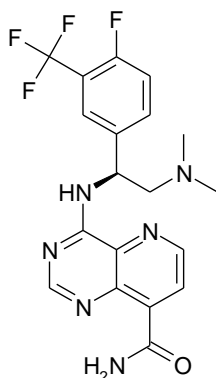
4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(3-дифторметил-4-фтор-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-*d*]піримідин-8-карбонової кислоти амід (48)

- 15      Сполуку 48 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-*d*]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-дифторметил-4-фтор-феніл)-етиламіну гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [409 (M+H)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 9,93 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,34 (dd, 1H), 3,20 – 3,02 (m, 4H), 2,84 (dd, 2H), 1,99 – 1,85 (m, 2H).
- 20



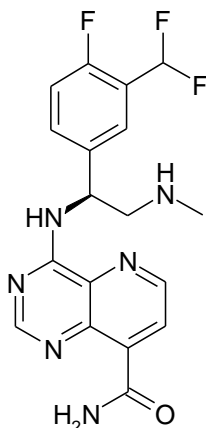
4-[(S)-1-(4-Фтор-3-трифторметил-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (49)

- 5      Сполуку 49 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [409 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d<sub>3</sub>) δ 10,30 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 8,47 (d, 3H), 7,72 (dd, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,59 (s, 1H),  
10    5,41 (d, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H).



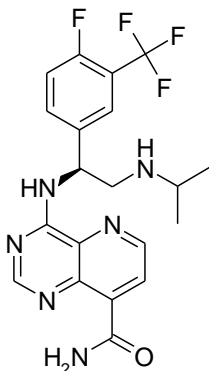
- 15    4-[(S)-2-Диметиламіно-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (50)

- Сполуку 50 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-N<sub>2</sub>,N<sub>2</sub>-диметил-етан-1,2-діаміну гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [423 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d<sub>3</sub>) δ 10,31 (s, 1H),  
20    8,96 (d, 1H), 8,55 – 8,42 (m, 3H), 7,90 – 7,73 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,17 (s, 6H).



4-[(S)-1-(3-Дифторметил-4-фтор-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (51)

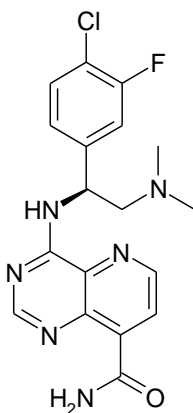
5 Сполуку 51 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-дифторметил-4-фтор-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [391 (M+H)].



10

4-[(S)-1-(4-Фтор-3-трифторметил-феніл)-2-ізопропіламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (52)

15 Сполуку 52 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етил]-N-ізопропіл-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [437 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d3) δ 10,31 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,49 (t, 3H), 7,79 – 7,64 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 3,14 (dt, 2H), 2,89 – 2,72 (m, 1H), 1,03 (t, 6H).

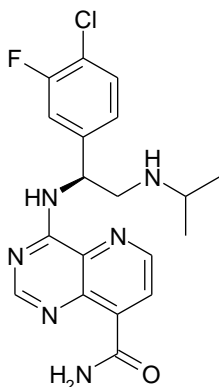


20

4-[(S)-1-(4-Хлор-3-фтор-феніл)-2-диметиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (53)

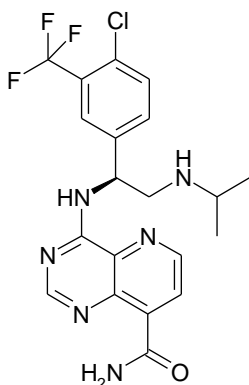
25 Сполуку 53 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-1-(4-Хлор-3-фтор-феніл)-N2,N2-диметил-етан-1,2-діаміну гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [390 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d3) δ 10,34 (s, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,49 (d, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,26 (d, 1H), 2,93 (t, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,29 (s, 6H).

30



4-[(S)-1-(4-Хлор-3-фтор-феніл)-2-ізопропіламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (54)

- 5      Сполуку 54 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-хлор-3-фтор-феніл)-етил]-N-ізопропіл-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [404 (M+H)].

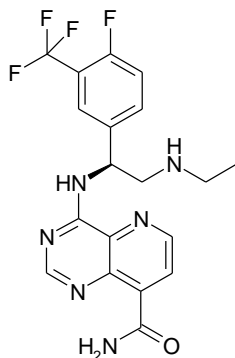


10

4-[(S)-1-(4-Хлор-3-трифторметил-феніл)-2-ізопропіламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (55)

- 15      Сполуку 55 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-етил]-N-ізопропіл-4-нітро-бензолсульфонамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [454 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,15 (d, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,80 – 2,69 (m, 1H), 0,96 (dd, 6H).

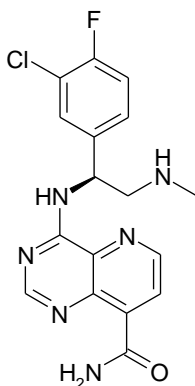
20



4-[(S)-2-Етиламіно-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (56)

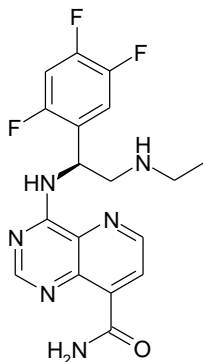
- 25      Сполуку 56 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-фтор-3-трифторметил-

феніл)-етил]-N-етил-4-нітро-бензолсульфонамід гідрохлорид для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [423 (М+Н)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (d, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,82 (ddd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,62 – 2,52 (q, 2H), 0,97 (t, 3H).



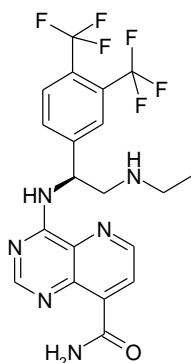
4-[(S)-1-(3-Хлор-4-фтор-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (57)

Сполуку 57 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-хлор-4-фтор-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [376 (М+Н)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d<sub>3</sub>) δ 10,31 (s, 1H), 8,93 (d, 1H), 8,46 (dd, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,34 (dd, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,37 (s, 3H).



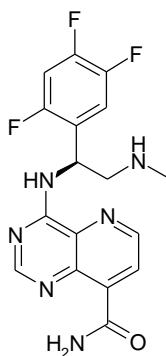
4-[(S)-2-Етиламіно-1-(2,4,5-трифтор-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (58)

Сполуку 58 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(2,4,5-трифтор-феніл)-етил]-N-етил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [391 (М+Н)]; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,02 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,53 (td, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,67 – 2,55 (q, 2H), 0,98 (t, 3H).



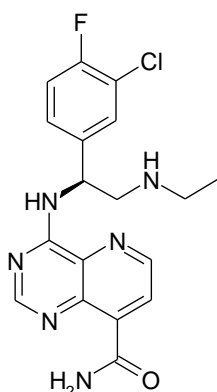
4-[(S)-1-(3,4-Bis-трифторметил-феніл)-2-етиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (59)

5      Сполуку 59 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3,4-біс-трифторметил-феніл)-етил]-N-етил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX/МС [473 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 7,99 (q, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,25 – 3,15 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,58 (d, 2H), 0,98 (t, 3H).



15      4-[(S)-2-Метиламіно-1-(2,4,5-трифтор-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (60)

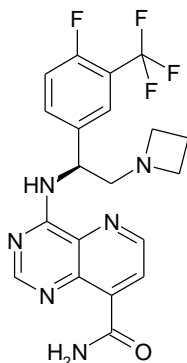
20      Сполуку 60 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(2,4,5-трифтор-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. PX/МС [377 (M+H)].



25      4-[(S)-1-(3-Хлор-4-фтор-феніл)-2-етиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (61)

Сполуку 61 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-хлор-4-фтор-феніл)-етил]-N-етил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки у

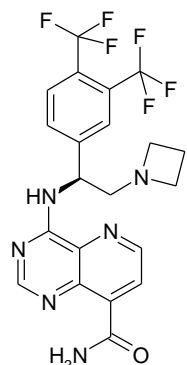
вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [390 (М+Н)];  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,94 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 5,44 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,57 (dt, 2H), 0,98 (t, 3H).



5

4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (62)

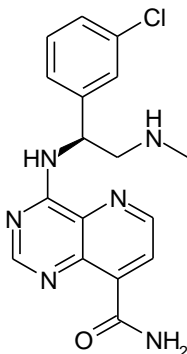
10 Сполуку 62 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-трифторметил-феніл)-етиламіном для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [390 (М+Н)].



15

4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(3,4-bis-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (63)

20 Сполуку 63 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-2-азетидин-1-іл-1-(3,4-bis-трифторметил-феніл)-етиламіном для одержання вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [485 (М+Н)].



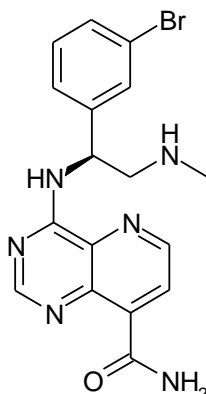
25

4-[(S)-1-(3-Хлор-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (64)

Сполуку 64 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-хлор-феніл)-етил]-N-метил-

4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ/МС [357 (M+H)]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,96 (s, 1H), 9,20 (br s, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,47 – 7,26 (m, 3H), 5,48 (s, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H)

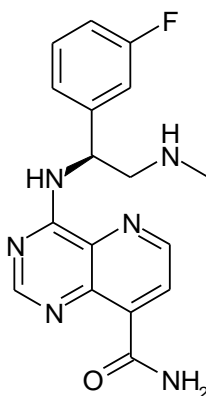
5



4-[(S)-1-(3-Бром-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (65)

10 Сполуку 65 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-бром-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ/МС [401, 403 (M+H)]  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,96 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H)

15

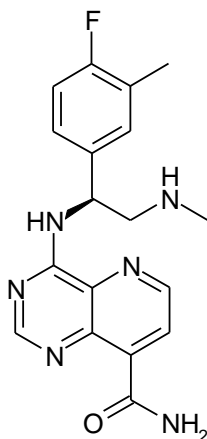


4-[(S)-1-(3-Фтор-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (66)

20 Сполуку 66 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-фтор-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ/МС [341 (M+H)].

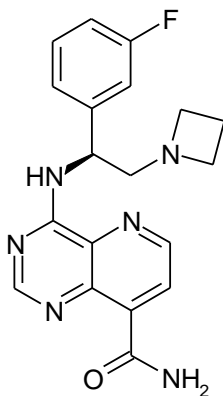
25





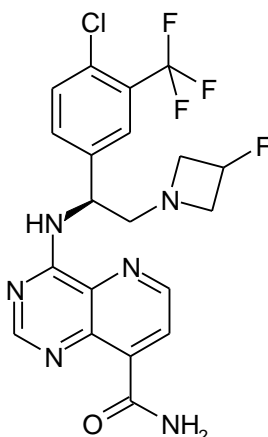
4-[(S)-1-(4-Фтор-3-метил-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (67)

- 5        Сполуку 67 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-Аміно-2-(4-фтор-3-метил-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ/МС [355 (M+H)] <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,97 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).
- 10



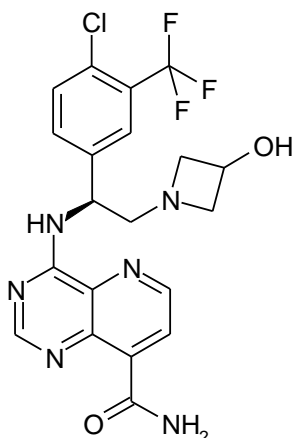
4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(3-фтор-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (68)

- 15        Сполуку 68 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-фтор-феніл)-етиламіну гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ/МС [367 (M+H)] <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,94 (s, 1H), 9,07 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 5,36 (m, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 1,96 (m, 2H).
- 20



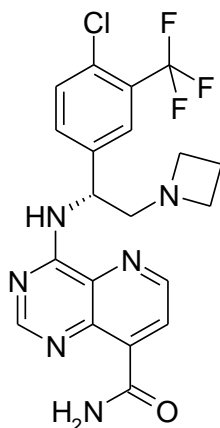
4-[(S)-1-(4-Хлор-3-трифторметил-феніл)-2-(3-фтор-азетидин-1-іл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (69)

- 5      Сполуку 69 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-1-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-2-(3-фтор-азетидин-1-іл)-етиламіну гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ/МС [469 (M+H)] <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 9,01 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (m, 5,6 Гц, 1H).
- 10



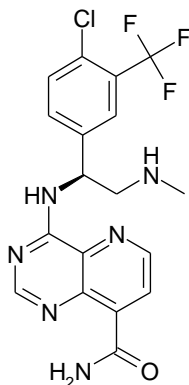
4-[(S)-1-(4-Хлор-3-трифторметил-феніл)-2-(3-гідрокси-азетидин-1-іл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти амід (70)

- 15      Сполуку 70 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)-1-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-2-(3-гідрокси-азетидин-1-іл)-етиламіну гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ/МС [467 (M+H)].
- 20



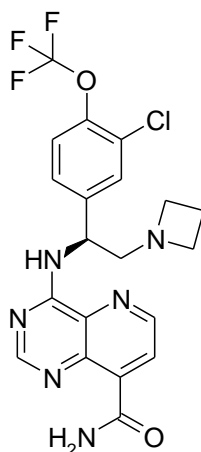
4-[(R)-2-Азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбоксиламід (71)

5 Сполуку 71 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 7, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (R)- 2-азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-етиламіну гідрохлоридом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ/МС [451 (M+H)].



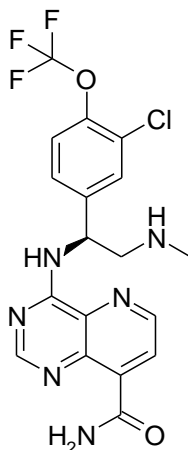
10 4-[(S)-1-(4-Хлор-3-трифторметил-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (72)

15 Сполуку 72 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 10, де метил 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксилат (I) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-хлор-3-трифторметил-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом для одержання вказаної у заголовку сполуки. РХ/МС [425 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,93 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,00 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,13 (dd, J=12,3, 8,3 Гц, 1H), 2,94 (dd, J=12,4, 5,8 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,92 (s, 1H).



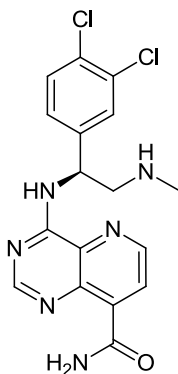
4-[(S)-2-Азетидин-1-іл-1-(3-хлор4-трифторметокси-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбоксиламід (73)

- 5      Сполуку 73 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 11, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з (S)- 2-азетидин-1-іл-1-(3-хлор4-трифторметокси-феніл)-етиламіну гідрохлоридом для одержання 33 мг вказаної у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [467 (M+H)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,91 (s, 1H), 9,12 (d, J=8,1 Гц, 1H), 9,00 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,6 Гц, 1H), 5,33 (q, J=7,7 Гц, 1H), 3,13 (hept, J=6,7 Гц, 4H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,82 (dd, J=12,0, 5,8 Гц, 1H), 1,92 (p, J=7,0 Гц, 2H).



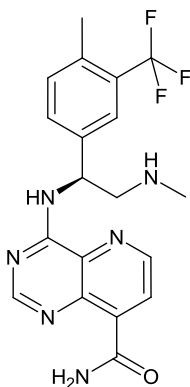
- 15      4-[(S)-1-(3-Хлор-4-трифторметокси-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбоксиламід (74)

- 20      Сполуку 74 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 11, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3-хлор4-трифторметокси-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом гідрохлоридом для одержання 57 мг вказаної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. РХ/МС [441 (M+H)] ]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,92 (d, J=3.5 Гц, 1H), 9,35 – 9,22 (m, 1H), 9,01 (d, J=4.4 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,39 (d, J=4.5 Гц, 1H), 8,18 (d, J=3.9 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 2H), 5,60 (s, 1H), 3,26 (d, J=11.3 Гц, 1H), 3,05 (d, J=12.4 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H).



5 4-[(S)-1-(3,4-Дихлор-феніл)-2-метиламіно-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксиламід (75)

Сполуку 75 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 11, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(3,4-дихлор-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом. РХ/МС [391 (M+H)], <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,94 (d, 1H), 9,17 (d, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,30 (s, 3H).



15 4-[(S)-2-Метиламіно-1-(4-метил-3-трифторметил-феніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d] піримідин-8-карбонової кислоти амід (76)

Сполуку 76 одержали відповідно до загальної схеми синтезу 11, де 4-гідроксипіридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксамід (G) ввели у реакцію з N-[(S)-2-аміно-2-(4-метил-3-трифторметил-феніл)-етил]-N-метил-4-нітро-бензолсульфонамідом. РХ-МС [405 (M+1)]; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (d, J=3,4 Гц, 1H), 9,21 (d, J=8,5 Гц, 1H), 9,00 (d, J=4,6 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,38 (d, J=4,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,15 (dd, J=12,4, 8,4 Гц, 1H), 2,92 (dd, J=12,3, 5,5 Гц, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,30 (s, 3H).

#### ПРИКЛАД 3: Ферментний аналіз р70S6K

Сполуки, що інгібують р70S6K, розбавили і помістили у 96-лункові планшети. Реакційну суміш, що містила наведені нижче компоненти, потім додали до планшету зі сполукою для ініціювання ферментної реакції: р70S6K (3 нмоль, T412E мутантний, Millipore) змішали з 24 мкмоль АТФ у буфері для аналізів із вмістом 100 ммоль Нерес (pH 7,5), 5 ммоль MgCl<sub>2</sub>, 1 ммоль ДТТ, 0,015 % ефірів поліоксетилену і 1 мкмоль субстратного пептиду FITC-АНА-AKRRRLSSLRA-OH (одержаного з S6 рибосомної білкової послідовності, FITC = флуоресцеїн ізотіоціанат, АНА=6-амінокапроєва кислота). Реакційну суміш інкубували 90 хв. при температурі 25 °С перед додаванням 10 ммоль EDTA для зупинення реакції. Пропорцію субстрату і продукту (фосфорилизованого) пептиду аналізували на приладі Caliper Life Sciences Lab Chip 3000 із використанням тиску -1,4 ф/д<sup>2</sup> і напруги на виході і вході відповідно - 3000 і – 700. Піки продукту розкладали перед піками субстрату на одержаних хроматограмах. Для оцінювання інгібіторного потенціалу сполуки визначали значення IC<sub>50</sub>, як показано вище.

#### 35 ПРИКЛАД 4: Аналіз АКТ/ПКВ кінази

Для вимірювання інгібування АКТ на приладі Caliper Life Sciences LC3000 використовували інструмент для обробки рідин TTP Mosquito для розміщення 125 нл відповідної концентрації інгібітора у 100 % ДМСО (для побудови кривої залежності від дози) у кожну лунку 384-лункового

планшета. До цієї реакційної суміші додали такі компоненти до кінцевого об'єму 12,5 мкл:

0,1 нг/мкл His-AKT (повної довжини) (Invitrogen, частина №P2999, серія №641228C);

160 мкмоль ATP (Fluka, 02055);

1 ммоль ДТТ (Sigma, D0632);

5 1 ммоль  $MgCl_2$  (Sigma, M1028);

1 мкмоль пептидного субстрату (послідовність FITC-AHA-GRPRTSSFAEG-NH<sub>2</sub>), синтезованого службою синтезу пептидів Тафтса;

100 ммоль HEPES pH 7,5 (Calbiochem, 391338); і

0,015 % Брідж-35 (Sigma, B4184).

10 Реакційну суміш інкубували 90 хв. при температурі 25 °C і потім зупинили додаванням 70 мкл буфера для зупинення (100 ммоль HEPES pH 7,5, 0,015 % Брідж-35, 10 ммоль EDTA (Sigma, E7889)). Планшет зчитували на приладі Caliper LC 3000 у позасхемному форматі аналізу зсуву рухливості із використанням таких параметрів для чіпа з 12 трубочками: тиск скринінгу -2,3 ф/д<sup>2</sup>, напруга на виході -500 і напруга на вході -3000. Ці умови спричинили

15 розкладання нефосфорильованого субстрату і фосфорильованого пептидного продукту на окремі піки, що дозволило пряме вимірювання проценту перетворення субстрату на продукт. Процент перетворення нанесли на графік навпроти концентрації інгібітора для одержання сигмоподібної кривої залежності від дози, на підставі якої обчислили IC<sub>50</sub>.

20 Значення випробувань ферментного інгібування p70S6K і AKT для вибраних сполук, викладеного в Експериментальному розділі, наведені у Таблиці 1. Наведені такі дані:

+++++: < 25 нмоль;

++++: 25-100 нмоль;

+++ : 101 nM – 500 нмоль;

++ : 501 nM – 1000 нмоль;

25 +: > 1 μM.

Таблиця 1:

Ферментне інгібування p70S6K сполуками формули (I)

Сполука	IC <sub>50</sub> p70S6K (нмоль)	IC <sub>50</sub> AKT (нмоль)
1	+++	+
2	+++++	+
3	+	+
4	+++++	+
5	+	+
6	++	+
7	+	+
8	++++	+
9	++	+
10	+++++	+++
11	++++	+++
12	+++++	+++++
13	+++++	+++++
14	+++++	+++++
15	+++++	+++++
16	+++++	+++++
17	++++	+++
18	+++++	+++
19	+	+
20	+++++	++++
21	+++++	+++++
22	+++++	+++
23	++++	+++
24		
25	+++++	++
26	+++++	+++++
27	+++++	+++

Таблиця 1:

Ферментне інгібування p70S6K сполуками формули (I)

Сполука	IC <sub>50</sub> p70S6K (нмоль)	IC <sub>50</sub> АКТ (нмоль)
28	+++++	+++++
29	+++++	++++
30	+++++	++++
31	++++	+
32	+++++	+++
33	+++++	++++
34	++++	+++
35	+++++	++++
36	+++++	+++
37	+++++	++
38	+++++	++++
39	+++++	+++
40	++++	+
41	+++++	+++++
42	+++++	+++++
43	+++++	+++++
44	+++++	+++++
45	+++++	++++
46	+++++	+++++
47	+++++	+++++
48	+++++	+++++
49	+++++	+++++
50	+++++	++++
51	+++++	+++++
52	++++	+++
53	+++++	++++
54	++++	+++
55	+++	+++
56	+++++	++++
57	+++++	+++++
58	++++	+++
59	+++++	+++++
60	++++	++++
61	+++++	++++
62	+++++	+++++
63	+++++	+++++
64	+++++	+++++
65	+++++	+++++
66	+++++	+++++
67	+++++	+++++
68	+++++	++++
69	+++++	++++
70	+++++	++++
71	++	+
72	+++++	+++++
73	+++++	++++
74	+++++	++++
75	+++++	+++++
76	+++++	+++++

ПРИКЛАД 5: Фармацевтичні препарати

(А) Флакони для ін'єкцій: розчин 100 г активного інгредієнта за винаходом і 5 г гідрофосфату

натрію в 3 л бідистильованої води довели до рівня pH 6,5 із використанням 2N соляної кислоти, відфільтрували за стерильних умов і перенесли у флакони для ін'єкцій, ліофілізували за стерильних умов і запаяли за стерильних умов. Кожний флакон для ін'єкцій містив 5 мг активного інгредієнта.

5 (В) Супозиторії: суміш 20 г активного інгредієнта за винаходом розплавляли зі 100 г соєвого лецитину і 1400 г масла какао, вилили у форми та залишили охолоджуватись. Кожний супозиторій містив 20 мг активного інгредієнта.

(С) Розчин: розчин одержали з 1 г активного інгредієнта за винаходом, 9,38 г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  і 0,1 г хлориду бензалконію в 940 мл бідистильованої води. Рівень pH довели до 6,8, і розчин довели до 1 л та стерилізували опромінюванням. Цей розчин може бути використаний у вигляді очних крапель.

(D) Мазь: 500 мг активного інгредієнта за винаходом змішали з 99,5 г вазеліну в асептичних умовах.

15 (Е) Таблетки: суміш 1 кг активного інгредієнта за винаходом, 4 кг лактози, 1,2 кг картопляного крохмалю, 0,2 кг тальку і 0,1 кг стеарату магнію спресували для одержання таблеток традиційним способом, так щоб кожна таблетка містила 10 мг активного інгредієнта.

(F) Покриті таблетки: таблетки спресували аналогічно до Прикладу Е і потім покрили традиційним способом покриттям із цукрози, картопляного крохмалю, тальку, трагаканту і барвника.

20 (G) Капсули: 2 кг активного інгредієнта за винаходом ввели у тверді желатинові капсули традиційним способом, так щоб кожна капсула містила 20 мг активного інгредієнта.

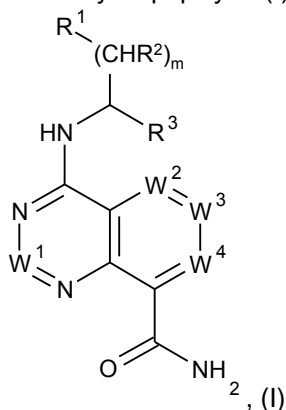
(H) Ампули: розчин 1 кг активного інгредієнта за винаходом у 60 л бідистильованої води відфільтрували за стерильних умов, перенесли в ампули, ліофілізували за стерильних умов та запаяли за стерильних умов. Кожна ампула містила 10 мг активного інгредієнта.

25 (I) Спрей для інгаляцій: 14 г активного інгредієнта за винаходом розчинили в 10 л ізотонічного розчину  $\text{NaCl}$ , і розчин перенесли у комерційно доступні контейнери для розпилювання з помповим механізмом. Розчин може бути розпилений у рот або ніс. Одне натискання спрею (близько 0,1 мл) відповідає дозі близько 0,14 мг.

30

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули (I)



35 де

$W^1$  означає CH;

$W^2$  означає N;

$W^3$  означає CH;

$W^4$  означає CH;

$R^1$  означає Ag або Het<sup>1</sup>;

40 кожний  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  незалежно означає Y;

$R^3$  означає Y або  $-(\text{CH}_2)_p\text{-NR}^4\text{R}^5$ ;

$R^2$  і  $R^3$  разом з атомами, до яких кожний прикріплений, можуть утворювати  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NY-}(\text{CH}_2)_p$ ;

$R^4$  і  $R^5$  разом з атомами, до яких кожний прикріплений, можуть утворювати  $-(\text{CY}_2)_q$ ;

Y означає H або A;

45 A означає нерозгалужений або розгалужений алкіл, що має 1-10 атомів C, де 1-7 атомів H можуть бути заміщені незалежно один від одного Hal;

Ag означає ненасичений або ароматичний моно- чи біциклічний карбоцикл, що має 3-10 атомів C, які можуть бути заміщені щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається



з Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO<sub>2</sub>Y, SO<sub>2</sub>NY, NYSO<sub>2</sub>Y, NYY, NO<sub>2</sub>, OCN, SCN, SH, необов'язково заміщеним фенілом і Het<sup>1</sup>;

5 Het<sup>1</sup> означає ненасичений або ароматичний моно- або біциклічний гетероцикл, що має 2-10 атомів C і 1-4 атоми N, O та/або S, які можуть бути заміщені щонайменше одним замісником, вибраним із групи, що складається з Hal, A, OY, CN, COY, COOY, CONYY, NYCOY, NYCONYY, SO<sub>2</sub>Y, SO<sub>2</sub>NY, NYSO<sub>2</sub>Y, NYY, NO<sub>2</sub>, OCN, SCN, SH, необов'язково заміщеним фенілом і Het<sup>2</sup>;

Het<sup>2</sup> означає необов'язково заміщений насичений, ненасичений або ароматичний моноциклічний 5-6-членний гетероцикл, що має 2-5 атомів C і 1-3 атоми N, O та/або S;

Hal означає F, Cl, Br або I;

10 m означає 0 або 1;

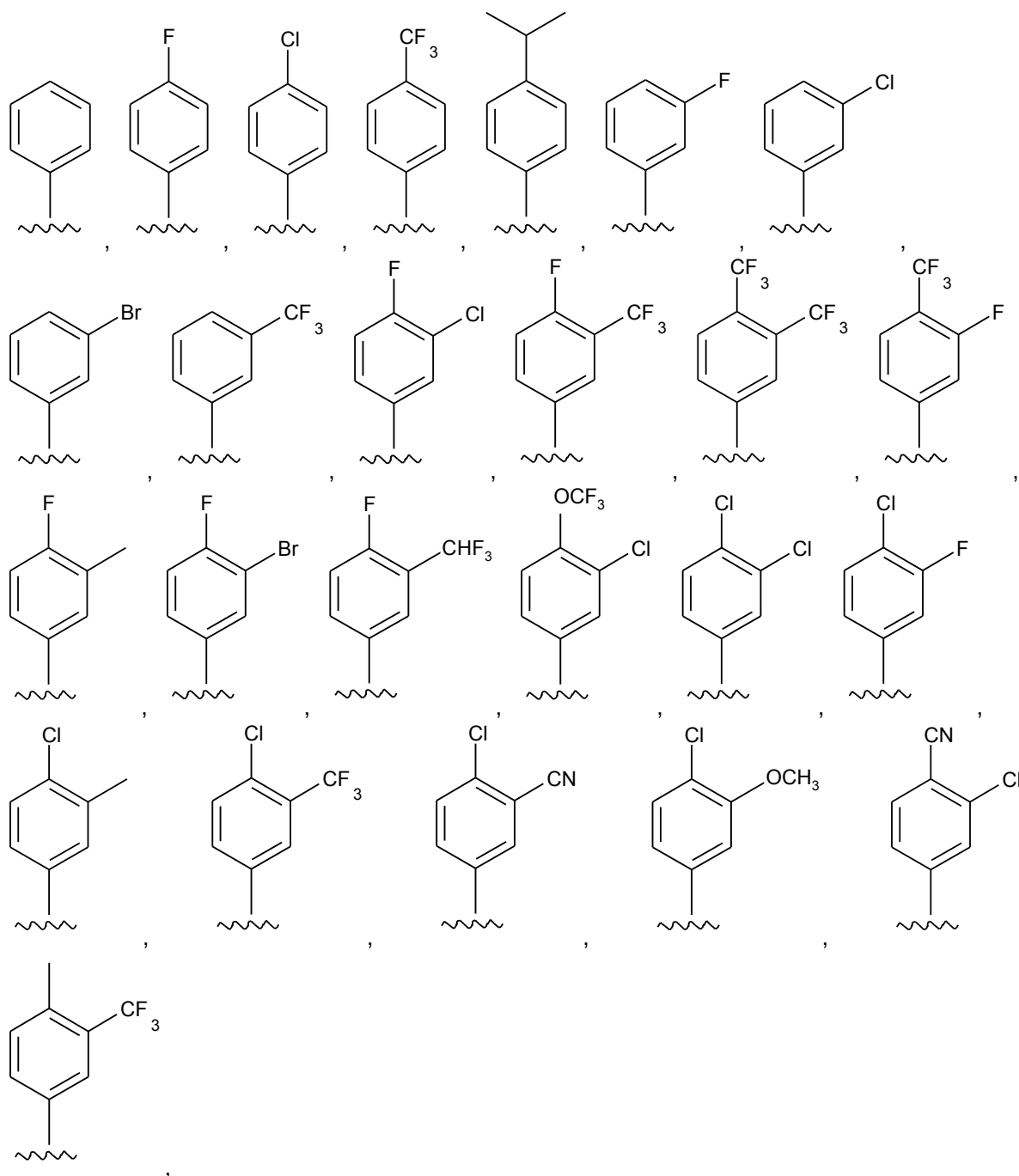
кожний n або p незалежно означає 0, 1, 2 або 3; i

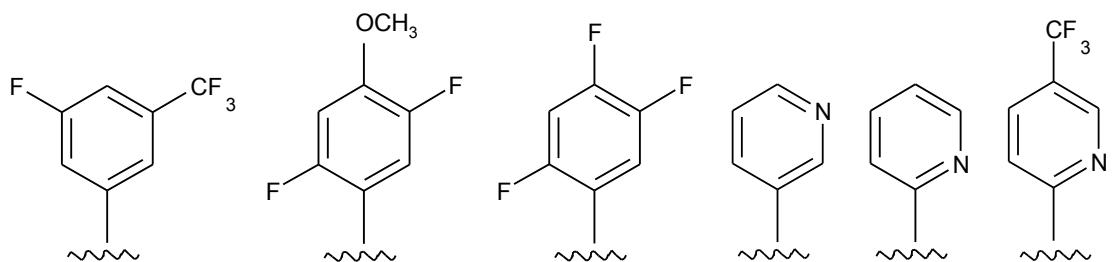
q означає 2, 3, 4, 5 або 6;

та/або її фізіологічно прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де R<sup>1</sup> означає феніл або піридил, кожний з яких є необов'язково заміщеним.

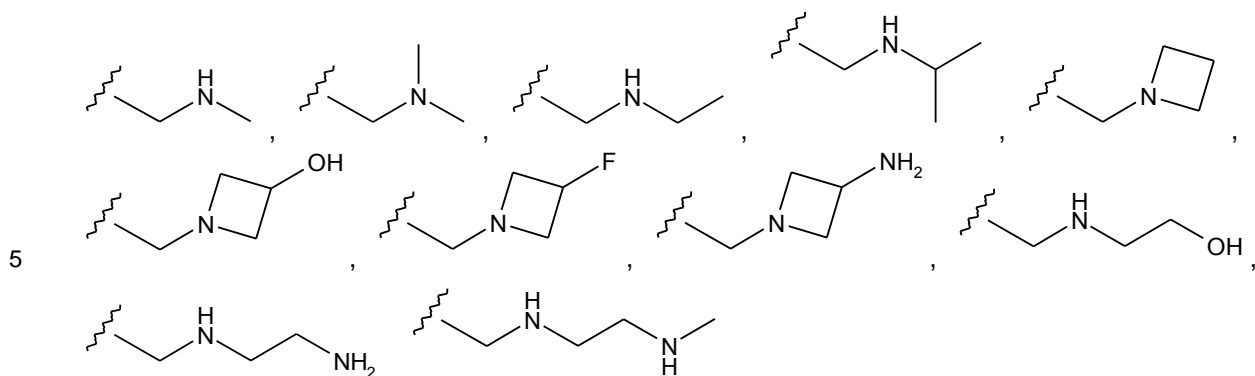
15 3. Сполука за п. 2, де R<sup>1</sup> означає



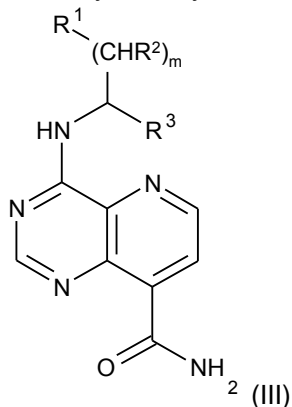


4. Сполука за п. 1, де  $R^3$  означає H або  $-(CH_2)_p-NR^4R^5$ .

5. Сполука за п. 4, де  $R^3$  означає H,

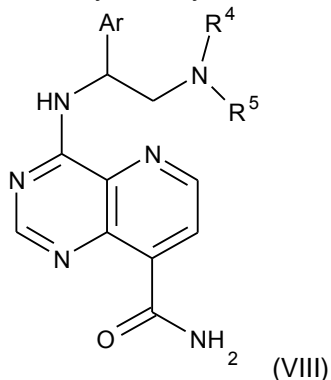


6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 формули (III)



та/або її фізіологічно прийнятні солі.

10 7. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 формули (VIII)



та/або її фізіологічно прийнятні солі.

8. Сполука за п. 7, де  $R^4$  означає метил і  $R^5$  означає H.

9. Сполука за п. 7, де  $R^4$  і  $R^5$  разом з азотом утворюють азетидинове кільце.

15 10. Сполука за п. 7, де Ar означає феніл, заміщений одним або двома Cl або  $CF_3$ .

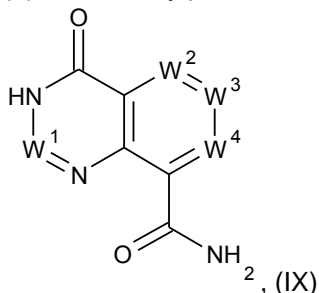
11. Сполука за п. 1, яку вибирають із:

(R)-4-((2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)етил)амін)піридо[4,3-d]піримідин-8-карбоксаміду,

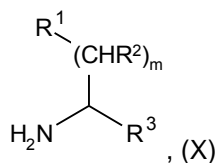
(S)-4-((2-(азетидин-1-іл)-1-(4-хлор-3-(трифторметил)феніл)етил)амін)піридо[4,3-d]піримідин-8-

- карбоксаміду,  
 4-[4-(3-хлор-4-фторфеніл)-піперидин-3-іламін]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксаміду,  
 4-((4-(3-(трифторметил)феніл)піперидин-3-іл)амін)піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксаміду,  
 4-((4-(4-(трифторметил)феніл)піперидин-3-іл)амін)піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксаміду,  
 5 4-[(S)-1-(3-фтор-4-трифторметилфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-трифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
 кислоти амід,у,  
 10 4-[(S)-1-(3-бром-4-фторфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
 кислоти амід,у,  
 4-[(S)-2-етиламіно-1-(3-фтор-4-трифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-1-(3-бром-4-фторфеніл)-2-етиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
 кислоти амід,у,  
 15 4-[(S)-1-(2,5-дифтор-4-метоксифеніл)-2-етиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-1-(2,5-дифтор-4-метоксифеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-2-етиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 20 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-2-етиламіно-1-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-1-(3-фтор-5-трифторметилфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 25 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлорфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти  
 амід,у,  
 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-ізопропілфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
 кислоти амід,у,  
 4-[(S)-2-метиламіно-1-(4-трифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
 30 кислоти амід,у,  
 4-[(S)-1-(4-ізопропілфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти  
 амід,у,  
 4-[(S)-1-(4-ізопропілфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,4-d]піримідин-8-карбонової кислоти  
 амід,у,  
 35 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбоксаміду,  
 4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,4-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-1-(3,4-бістрифторметилфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 40 карбоксиламіду,  
 4-[(S)-1-(4-хлор-3-метилфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
 кислоти амід,у,  
 4-[(S)-1-(4-хлорфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти  
 амід,у,  
 45 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-метилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
 кислоти амід,у,  
 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-хлор-4-ціанофеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
 кислоти амід,у,  
 4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-дифторметил-4-фторфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 50 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-2-диметиламіно-1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 55 4-[(S)-1-(3-дифторметил-4-фторфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-2-ізопропіламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
 карбонової кислоти амід,у,  
 4-[(S)-1-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-диметиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
 60 кислоти амід,у,

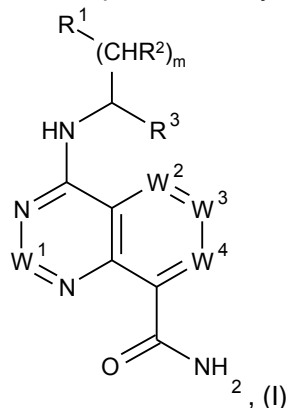
- 4-[(S)-1-(4-хлор-3-фторфеніл)-2-ізопропіламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
кислоти аміду,  
4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-2-ізопропіламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
карбонової кислоти аміду,  
5 4-[(S)-2-етиламіно-1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
карбонової кислоти аміду,  
4-[(S)-1-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
кислоти аміду,  
4-[(S)-2-етиламіно-1-(2,4,5-трифторфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
10 кислоти аміду,  
4-[(S)-1-(3,4-бістрифторметилфеніл)-2-етиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
кислоти аміду,  
4-[(S)-2-метиламіно-1-(2,4,5-трифторфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
кислоти аміду,  
15 4-[(S)-1-(3-хлор-4-фторфеніл)-2-етиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
кислоти аміду,  
4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(4-фтор-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
карбонової кислоти аміду,  
4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3,4-бістрифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
20 карбонової кислоти аміду,  
4-[(S)-1-(3-хлорфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти  
аміду,  
4-[(S)-1-(3-бромфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти  
аміду,  
25 4-[(S)-1-(3-фторфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти  
аміду,  
4-[(S)-1-(4-фтор-3-метилфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової  
кислоти аміду,  
4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-фторфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбонової кислоти  
30 аміду,  
4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-2-(3-фторазетидин-1-іл)-етиламіно]-піридо[3,2-  
d]піримідин-8-карбонової кислоти аміду,  
4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-2-(3-гідроксіязетидин-1-іл)-етиламіно]-піридо[3,2-  
d]піримідин-8-карбонової кислоти аміду,  
35 4-[(R)-2-азетидин-1-іл-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
карбоксиламіду,  
4-[(S)-1-(4-хлор-3-трифторметилфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
карбонової кислоти аміду,  
4-[(S)-2-азетидин-1-іл-1-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
40 карбоксиламіду,  
4-[(S)-1-(3-хлор-4-трифторметоксифеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
карбоксиламіду,  
4-[(S)-1-(3,4-дихлорфеніл)-2-метиламіноетиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-карбоксиламіду,  
4-[(S)-2-метиламіно-1-(4-метил-3-трифторметилфеніл)-етиламіно]-піридо[3,2-d]піримідин-8-  
45 карбонової кислоти аміду.
12. Спосіб одержання сполуки формули (I), який включає стадії:  
(а) введення у реакцію сполуки формули (IX)



- де  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  і  $W^4$  мають значення, визначені у п. 1,  
зі сполукою формули (X)



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $m$  мають значення, визначені у п. 1, для одержання сполуки формули (I)



- 5 де  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$ ,  $W^4$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $m$  мають значення, визначені у п. 1; і, необов'язково, (b) перетворення основи або кислоти сполуки формули (I) на її сіль.
13. Медикамент, що містить щонайменше одну сполуку за будь-яким із пп. 1-11 та/або її фізіологічно прийнятну сіль.
- 10 14. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку за будь-яким із пп. 1-11 та/або її фізіологічно прийнятну сіль разом із фармацевтично прийнятними наповнювачами, необов'язково у поєднанні з одним або більше додатковими активними інгредієнтами.
- 15 15. Сполука за будь-яким із пп. 1-11 та/або її фізіологічно прийнятна сіль для застосування у профілактичному або терапевтичному лікуванні та/або спостереженні за захворюванням, спричиненим, опосередкованим та/або поширеним активністю p70S6K.
16. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-11 та/або її фізіологічно прийнятної солі для одержання медикаменту для профілактичного або терапевтичного лікування та/або спостереження за захворюванням, спричиненим, опосередкованим та/або поширеним активністю p70S6K.
- 20 17. Спосіб лікування захворювання, спричиненого, опосередкованого та/або поширеного активністю p70S6K, де щонайменше одну сполуку за будь-яким із пп. 1-11 та/або її фізіологічно прийнятну сіль вводять ссавцеві, що потребує такого лікування.
- 25 18. Спосіб за п. 17, де захворювання вибирають із групи, що складається з гіперпроліферативних порушень, раку, метастазів, пухлин, порушень ангиогенезу, ангиогенезу пухлин, доброякісної гіперплазії, гемангіоми, гліоми, меланоми, саркоми Капоші, захворювань передміхурової залози, пов'язаних із васкулогенезом або ангиогенезом, запалення, панкреатиту, ретинопатії, ретролентальної фіброплазії, діабетичної ретинопатії, діабету, болю, рестенозу, псоріазу, екземи, склеродермії і вікової дегенерації жовтої плями.
- 30

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601