



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115532** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

C07D 249/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 27/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

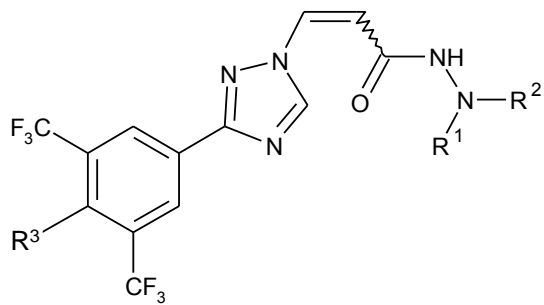
<p>(21) Номер заявки: а 2014 01886</p> <p>(22) Дата подання заявки: 26.07.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.11.2017</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/513,428, 61/513,432, 61/610,178, 61/653,588, 61/654,651</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 29.07.2011, 29.07.2011, 13.03.2012, 31.05.2012, 01.06.2012</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US, US, US, US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 10.06.2014, Бюл.№ 11</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.11.2017, Бюл.№ 22</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2012/048319, 26.07.2012</p>	<p>(72) Винахідник(и): Санданаяка Вінсент П. (US), Шачам Шерон (US), МакКолі Діляра (US), Шехтер Шерон (US)</p> <p>(73) Власник(и): КАРІОФАРМ ТЕРАПЕУТИКС, ІНК., 2 Mercer Road, Natick, MA 01760, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: VAN NECK T. ET AL: "Inhibition of the CRM1-mediated nucleocytoplasmic transport by N-azolylacrylates: Structure-activity relationship and mechanism of action", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 16, no. 21, 1 November 2008 (2008-11-01), pages 9487-9497 KAU T. R. ET AL: "A CHEMICAL GENETIC SCREEN IDENTIFIES INHIBITORS OF REGULATED NUCLEAR EXPORT OF A FORKHEAD TRANSCRIPTION FACTOR IN PTEN-DEFICIENT TUMOR CELLS", CANCER CELL, CELL PRESS, US, vol. 4, no. 6, 1 December 2003 (2003-12-01), pages 463-476 WO 2011/109799 A1, 09.09.2011</p>
--	---

(54) МОДУЛЯТОРИ НУКЛЕАРНОГО ТРАНСПОРТУ, ЩО МІСТЯТЬ ГІДРАЗІД, І ЇХНЄ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

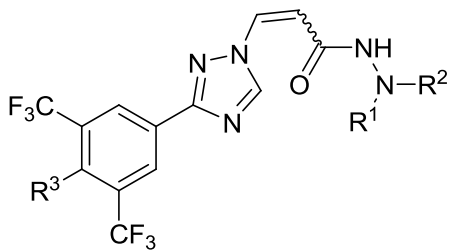
UA 115532 C2

Даний винахід стосується модуляторів нуклеарного транспорту, наприклад інгібіторів CRM1, і більш конкретно сполуки, яка представлена структурною формулою I:



, (I)

або її фармацевтично прийнятної солі, де значення й альтернативні значення змінних характеристик визначені й описані у даному документі. Даний винахід також стосується синтезу та застосування сполуки структурної формули I або її фармацевтично прийнятної солі або композиції, що містить її, наприклад, для лікування, модулювання та/або профілактики фізіологічних станів, асоційованих з активністю CRM1.



ОПИС

Споріднені заявки

Дана заявка претендує на пріоритет відповідно до попередньої заявки на видачу патенту США № 61/513,428, поданої 29 липня 2011 року, попередньою заявкою на видачу патенту США № 61/513,432, поданої 29 липня 2011 року, попередньою заявкою на видачу патенту США № 61/610,178, поданої 13 березня 2012 року, попередньою заявкою на видачу патенту США № 61/654,651, поданої 1 червня 2012 року, і попередньою заявкою на видачу патенту США № 61/653,588, поданої 31 травня 2012 року. Зміст зазначених вище заявок включений у всій їхній повноті у даний документ за допомогою посилання.

Рівень техніки

Клітини більшості солідних злоякісних пухлин і злоякісних пухлин системи крові людини демонструють аномальне розташування у клітині цілого ряду онкогенних білків, білків-супресорів пухлин і регуляторів клітинного циклу (Cronshaw et al. 2004, Falini et al 2006). Наприклад, певні мутації p53 призводять до переважного розташування у цитоплазмі, а не в ядрі. Це призводить до втрати нормальної регуляції росту, незважаючи на збережену функцію супресора пухлини. При інших пухлинах, p53 дикого типу піддається секвеструванню у цитоплазмі або швидко розкладається, знову ж призводячи до втрати його супресорної функції. Повернення до відповідної локалізації функціонального p53 білка в ядрі може приводити у норму деякі властивості неопластичних клітин (Cai et al. 2008; Hoshino et al. 2008; Lain et al. 1999a; Lain et al. 1999b; Smart et al. 1999), може відновлювати чутливість злоякісних пухлинних клітин до засобів, що ушкоджують ДНК (Cai et al. 2008), і може призводити до регресії розвинених пухлин (Sharpless & DePinho 2007, Xue et al. 2007). Аналогічні дані були отримані для інших білків-супресорів пухлин, таких як forkhead (Turner and Sullivan 2008) і c-Abl (Vignari and Wang 2001). Крім того, аномальне розташування деяких білків-супресорів пухлин і білків-регуляторів росту може бути залучене у патогенез аутоімунних захворювань (Davis 2007, Nakahara 2009). Інгібування CRM1 може забезпечувати особливо цікаву застосовність при синдромах сімейної злоякісної пухлини (наприклад, синдром Лі-Фраумені, пов'язаний з втратою однієї алелі p53, синдрому злоякісної пухлини з BRCA1 і 2), коли специфічні білки-супресори пухлин (TSP) делетовані або не функціональні, і коли збільшення вмісту TSP шляхом системного (або місцевого) введення інгібіторів CRM1 може допомогти відновити нормальну функцію супресора пухлини.

Специфічні білки і РНК переносяться всередину ядра та з нього спеціалізованими транспортними молекулами, яких відносять до імпортерів, якщо вони транспортують молекули в ядро, і до експортерів, якщо вони транспортують молекули з ядра (Terry et al. 2007; Sorokin et al. 2007). Білки, які переносяться в ядро або з нього, містять послідовності ядерного імпорту/локалізації (NLS) або експорту (NES), які роблять можливою їхню взаємодію з відповідними транспортерами. Ділянка обслуговування хромосом 1 (Crm1 або CRM1), яку також називають експортер-1 або Хро1, являє собою основний експортер.

Повідомлялося про overекспресії Crm1 при деяких пухлинах, включаючи злоякісну пухлину яєчників (Noske et al. 2008), злоякісну пухлину шийки матки (van der Watt et al. 2009), злоякісну пухлину підшлункової залози (Huang et al. 2009), гепатоцелюлярну карциному (Pascale et al. 2005) і остеосаркому (Yao et al. 2009) людини, і вона незалежно корелювала з несприятливими клінічними наслідками при таких типах пухлин.

Інгібування Crm1 блокує масовий вихід із ядра білків-супресорів пухлин і/або регуляторів росту, таких як p53, c-Abl, p21, p27, pRB, BRCA1, IκB, ICp27, E2F4, KLF5, YAP1, ZAP, KLF5, HDAC4, HDAC5 або forkhead білки (наприклад, FOXO3a), які асоційовані з експресією генів, проліферацією, ангіогенезом й епігенетикою клітин. Було показано, що інгібітори Crm1 індукують апоптоз у злоякісних пухлинних клітинах, навіть за наявності активуючих сигналів до онкогенезу або стимулювання росту, не зачіпаючи нормальні (нетрансформовані) клітини. У більшості досліджень інгібування Crm1 використовувався натуральний продукт-інгібітор Crm1 лептоміцин В (LMB). Сам по собі LMB є високотоксичним у відношенні неопластичних клітин, але погано переноситься з проявами шлунково-кишкової токсичності у тварин (Roberts et al. 1986) і людей (Newlands et al. 1996). Отримання похідних LMB з метою поліпшення подібних до ліків властивостей призводить до отримання сполук, які зберігають протипухлинну активність і краще переносяться у тваринних моделях пухлин (Yang et al. 2007, Yang et al. 2008, Mutka et al. 2009). Тому, інгібітори ядерного експорту можуть характеризуватися сприятливими ефектами при неопластичних й інших проліферативних порушеннях.

Крім білків-супресорів пухлин, Crm1 також експортує деякі ключові білки, які беруть участь у багатьох запальних процесах. Такі білки містять у собі IκB, NF-κB, Cox-2, RXRα, Commd1, HIF1, HMGB1, FOXO, FOXF й інші. Сімейство транскрипційних активаторів ядерного фактора

каппа В (NF- κ B/rel), назване через відкриття того, що воно запускає експресію гена каппа-ланцюгів імуноглобуліну, регулює експресію мРНК цілого ряду генів, що беруть участь у запаленні, проліферацію, імунітет і життєстійкість клітин. У звичайних умовах білковий інгібітор NF- κ B, що називається I κ B, зв'язується з NF- κ B в ядрі, і комплекс I κ B-NF- κ B переводить NF- κ B транскрипційну функцію у неактивний стан. У відповідь на запальні стимули I κ B дисоціює із I κ B-NF- κ B комплексу, що вивільняє NF- κ B і демаскує його сильну транскрипційну активність. Багато сигналів, які активують NF- κ B, здійснюють це шляхом таргетування I κ B для протеолізу (фосфорилювання I κ B "позначає" його для убіквітинювання, а потім протеолізу). Ядерний комплекс I κ Ba-NF- κ B може бути експортований у цитоплазму за допомогою Crm1, де він дисоціює, і NF- κ B може бути знову активований. Убіквітинований I κ B також може дисоціювати із комплексу з NF- κ B, відновлюючи транскрипційну активність NF- κ B. Інгібування індукованого Crm1 експорту в нейтрофілах людини і подібних до макрофагів клітинах (U937) за допомогою LMB призводить не тільки до накопичення транскрипційно неактивного ядерного комплексу I κ Ba-NF- κ B, але й запобігає початкову активацію NF- κ B навіть при стимуляції клітин (Ghosh 2008, Huang 2000). Відповідно до іншого дослідження, обробка LMB інгібувала IL-1 β -індуковане зв'язування NF- κ B з ДНК (перший етап у транскрипційній активації NF- κ B), експресію IL-8 та експресію внутрішньоклітинних факторів адгезії в ендотеліальних клітинах капілярів легенів (Walsh 2008). COMMD1 являє собою інший ядерний інгібітор як NF- κ B, так й індукованого гіпоксією транскрипційного фактора 1 (HIF1). Блокування ядерного експорту COMMD1 шляхом інгібування Crm1 призводить до посилення інгібування транскрипційної активності NF- κ B і HIF1 (Muller 2009).

Crm1 також опосередковує транспорт ретиноїдного X рецептора α (RXR α). RXR α високо експресується в печінці й відіграє центральну роль у регулюванні жовчної кислоти, холестерину, жирних кислот, стероїдів і метаболізму та гомеостазу ксенобіотиків. У процесі запалення печінки вміст RXR α в ядрі істотно знижений, головним чином внаслідок опосередкованого запаленням ядерного експорту RXR α за допомогою Crm1. LMB здатний запобігати індуковане IL-1 β збільшення вмісту RXR α у цитоплазмі клітин людини, отриманих із печінки (Zimmerman 2006).

Роль опосередкованого Crm1 ядерного експорту в передачі сигналу через NF- κ B, HIF-1 і RXR α припускає, що блокування ядерного експорту може бути потенційно корисно при багатьох запальних процесах, що захоплюють множину тканин і органів, включаючи судинну систему (васкуліт, артеріїт, ревматична поліміалгія, атеросклероз), дерматологію (див. нижче), ревматологію (ревматоїдний і родинний артрит, псоріатичний артрит, спондилоартропатії, кристалічні артропатії, системна червона вовчанка, змішане захворювання сполучної тканини, синдромі міозиту, дерматоміозит, міозит з включеними тільцями, недиференційоване захворювання сполучної тканини, синдром Шегрена, склеродермія й перехресні синдроми, і т.п.).

Інгібування CRM1 впливає на експресію генів шляхом інгібування/активування цілої серії транскрипційних факторів, таких як ICp27, E2F4, KLF5, YAP1 і ZAP.

Інгібування Crm1 має потенційні терапевтичні ефекти при багатьох дерматологічних синдромах, включаючи запальні дерматози (атопія, алергійний дерматит, хімічний дерматит, псоріаз), ушкодження сонячними променями (ушкодження ультрафіолетовим (УФ) випромінюванням) та інфекції. Інгібування CRM1, найкраще вивчене з LMB, виявляло мінімальні ефекти на нормальних кератиноцитах і протизапальну активність на кератиноцитах, що піддавалися впливу УФ, TNF α або інших запальних стимулів (Kobayashi & Shinkai 2005, Kannan & Jaiswal 2006). Інгібування Crm1 також підвищує активність NRF2 (ядерний еритроїдний фактор 2), що захищає кератиноцити (Schafer et al. 2010, Kannan & Jaiswal 2006) й інші типи клітин (Wang et al. 2009) від окислювального пошкодження. LMB індукує апоптоз у кератиноцитах, інфікованих штамми онкогенного людського папілома вірусу (HPV), такими як HPV16, але не індукує апоптоз у неінфікованих кератиноцитах (Jolly et al. 2009).

Crm1 також опосередковує транспорт ключових білків-нейропротекторів, які можуть бути застосовні при нейродегенеративних захворюваннях, що включають у себе хворобу Паркінсона (PD), хворобу Альцгеймера та бічний аміотрофічний склероз (ALS). Інгібування Crm1 може сповільнювати або запобігати загибелі нейронних клітин, яку спостерігають при таких порушеннях, наприклад, за допомогою (1) примусового утримання в ядрі ключових нейропротекторних регуляторів, таких як NRF2 (Wang 2009), FOXA2 (Kittappa et al. 2007), що знаходяться у нейронних клітинах, та/або (2) інгібування транскрипційної активності NF- κ B шляхом секвестрування I κ B в ядрі гліальних клітин. Також існує доказ, що зв'язує аномальну проліферацію гліальних клітин та аномалії у вмісті CRM1 або функції CRM1 (Shen 2008).

Інтактний ядерний експорт, переважно опосередковуваний CRM1, також необхідний для інтактного дозрівання багатьох вірусів. Віруси, у яких ядерний експорт та/або сам CRM1

залучені в їхній життєвий цикл, включають в себе вірус імунodefіциту людини (HIV), аденовірус, ретровірус типу 1 мавп, вірус хвороби Борна, вірус грипу (звичайні штами, а також штами H1N1 і пташиний H5N1), віруси гепатиту В (HBV) і С (HCV), папілома вірус людини (HPV), респіраторний синцитіальний вірус (RSV), вірус Денге, коронавірус важкого гострого респіраторного синдрому, вірус жовтої лихоманки, вірус Західного Нілу, простий герпес вірус (HSV), цитомегаловірус (CMV) і поліома вірус клітин Меркеля (MCV) (Bhuvanakantham 2010, Cohen 2010, Whittaker 1998). Припускається, що в майбутньому будуть виявлені нові вірусні інфекції, які залежать від інтактного ядерного експорту.

Rev білок HIV-1, який транспортується через ядро та здійснює човниковий рух між ядром і цитоплазмою, полегшує експорт не сплайсованих і одинично сплайсованих HIV транскриптів, що містять РНК Rev-відповідальних елементів (RRE), за шляхом опосередкованого CRM1 експорту. Інгібування Rev-опосередкованого транспорту РНК з використанням інгібіторів CRM1, таких як LMB або PKF050-638, може блокувати процес транскрипції HIV-1, інгібувати продукцію нових віріонів HIV-1, а тому знижувати вміст HIV-1 (Pollard 1998, Daelemans 2002).

Вірус Денге (DENV) являє собою етіологічний фактор звичайного вірусного захворювання, що переноситься членистоногими, лихоманки Денге (DF), і її більш важкого та потенційно смертельного варіанта, геморагічної лихоманки Денге (DHF). Очевидно, DHF являє собою результат гіперчутливої запальної відповіді на DENV. NS5 являє собою найкрупніший і найбільш консервативний білок DENV. CRM1 регулює транспорт NS5 із ядра у цитоплазму, де опосередковується більшість функцій NS5. Інгібування CRM1-опосередкованого експорту NS5 призводить до зміненої кінетики продукції вірусу та знижує індукцію запального хемокіну інтерлейкіну-8 (IL-8), представляючи новий напрямок для лікування захворювань, викликаних DENV та іншими важливими з точки зору медицини флавівірусами, включаючи вірус гепатиту С (Rawlinson 2009).

Інші кодовані вірусом РНК-зв'язуючі білки, які використовують CRM1 для виходу з ядра, містять у собі білок оболонки HSV типу 1 (VP13/14 або hUL47), білок pp65 CMV людини, ORF 3b білок коронавірусу SARS і матриксний (М) білок RSV (Williams 2008, Sanchez 2007, Freundt 2009, Ghildyal 2009).

Цікаво, що багато із зазначених вірусів асоційовані з конкретними типами злоякісних пухлин людини, включаючи гепатоцелюлярну карциному (HCC), викликану хронічною HBV або HCV інфекцією, злоякісну пухлину шийки матки, викликану HPV, і карциному клітин Меркеля, асоційовану з MCV. Таким чином, інгібітори CRM1 можуть характеризуватися сприятливими ефектами, як у відношенні вірусного інфекційного процесу, так і у відношенні процесу неопластичної трансформації, пов'язаного з цими вірусами.

CRM1 регулює в ядрі локалізацію, а отже активність, множини метаболізуючих ДНК ферментів, включаючи гістондеацетилази (HDAC), гістонацетилтрансферази (HAT) і гістонметилтрансферази (HMT). Була продемонстрована супресія необоротними інгібіторами CRM1 гіпертрофії кардіоміоцитів, і вважається, що вона пов'язана із затримкою (і активацією) в ядрі HDAC 5, ферменту, відомого як супресор генетичної програми гіпертрофії (Monovich et al. 2009). Тому, інгібування CRM1 може характеризуватися сприятливими ефектами при гіпертрофічних синдромах, включаючи деякі форми застійної серцевої недостатності та гіпертрофічні кардіоміопатії.

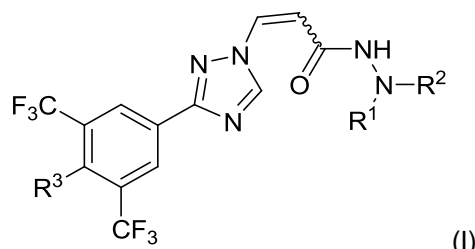
CRM1 також був асоційований з іншими порушеннями. Порушення Лебера, спадкоємне порушення, що характеризується дегенерацією нервових клітин сітківки і втратою зору, асоційовано з бездіяльністю перемикача CRM1 (Gupta N 2008). Також існує доказ, що зв'язує нейродегенеративні захворювання з аномаліями ядерного транспорту.

Проте, на сьогоднішній день, низькомолекулярні подібні до ліків інгібітори Crm1 для застосування in vitro та in vivo зустрічаються рідко.

Сутність винаходу

Даний винахід відноситься до сполук або їхніх фармацевтично прийнятних солей, які застосовуються як модулятори ядерного транспорту. Даний винахід також відноситься до фармацевтично прийнятних композицій, що містять сполуки згідно з даним винаходом, і способів застосування згаданих сполук і композицій для лікування різних порушень, таких як порушення, асоційовані з аномальними клітинними відповідями, ініційованими неправильним ядерним транспортом.

Відповідно до одного варіанта здійснення даного винаходу, сполуки представлені формулою I:



або їхньою фармацевтично прийнятною сіллю, де значення та альтернативні значення для кожної змінної характеристики визначені та описані у даному документі.

Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою композицію, що містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний носій.

Ще один варіант здійснення даного винаходу являє собою спосіб лікування порушення, асоційованого з активністю CRM1, причому цей спосіб включає в себе введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі або композиції, що містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль.

Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою використання сполуки згідно з даним винаходом для лікування у суб'єкта порушення, асоційованого з активністю CRM1.

Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою використання сполуки згідно з даним винаходом для виробництва лікарського засобу для лікування у суб'єкта порушення, асоційованого з активністю CRM1.

Модулятори ядерного транспорту згідно з даним винаходом і їхні фармацевтично прийнятні солі та/або композиції забезпечують чудовий вплив *in vivo*, що було виміряно за AUC на мишах, пацюках, собаках і мавпах, демонструючи у той самий час низькі рівні проникнення у головний мозок. Тому, сполуки згідно з даним винаходом і їхні фармацевтично прийнятні солі та/або композиції застосовні для лікування ряду захворювань, порушень або станів, асоційованих з аномальними клітинними відповідями, ініційованими неправильним ядерним транспортом, таких як захворювання, порушення або стани, описані у даному документі. Сполуки згідно з даним винаходом також застосовні для вивчення модулювання ядерного транспорту при біологічних і патологічних процесах; для дослідження внутрішньоклітинних шляхів передачі сигналів, опосередкованих кіназами; і порівняльної оцінки модуляторів ядерного транспорту.

Короткий опис креслень

ФІГ. 1 являє собою графік об'єму пухлини як функцію від часу і показує вплив сполуки I-3 на об'єм пухлини у моделі ксенотрансплантата раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом (TNBC) у миші.

ФІГ. 2A 1 являє собою зображення вестерн-блоттинга, що показує вплив концентрацій сполуки I-3, що збільшуються, на білки CRM1 і маркер апоптозу в клітинах TNBC MDA-MB-468.

ФІГ. 2B являє собою зображення вестерн-блоттинга, що показує вплив концентрацій сполуки I-3, що збільшуються, на білки CRM1 і маркер апоптозу в люмінальних клітинах BC DU4475.

ФІГ. 2C являє собою зображення вестерн-блоттинга, що показує вплив концентрацій сполуки I-3, що збільшуються, на білки CRM1 і маркер апоптозу в клітинах TNBC HS578T.

ФІГ. 3 являє собою зображення вестерн-блоттинга, що показує вплив концентрацій сполуки I-3, що збільшуються, на антиапоптозні білки і білки клітинного циклу в клітинних лініях TNBC MDA-MB-468 і HS578T.

ФІГ. 4 являє собою графік середньої маси тіла залежно від часу протягом від 0 до 12 днів у самців мишей BALB/c з індукованим антитілом артритом, які піддалися зазначеному лікуванню.

ФІГ. 5 являє собою графік середніх загальних артритних показників лап залежно від часу протягом від 0 до 12 днів у самців мишей BALB/c з індукованим антитілом артритом, які піддалися зазначеному лікуванню.

ФІГ. 6 являє собою діаграму у вигляді стовпців оцінок для середньої товщини вуха, лущення та утворення складок, що визначаються з 0 до 7 дня у самців мишей BALB/c з індукованим РМА псоріазом, які піддалися зазначеній обробці.

ФІГ. 7 являє собою ряд графіків, що показують перевагу предмета у пацюків, оброблених, як зазначено в моделі розпізнавання нового предмета.

ФІГ. 8A являє собою ряд графіків, що показують сумарне та середнє споживання їжі залежно від часу в гладких і худих пацюків Цукера, оброблених як зазначено.

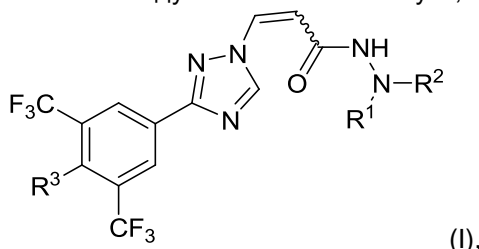
ФІГ. 8В являє собою ряд графіків, що показують середнє значення та відсоток маси тіла залежно від часу в гладких і худих пацюків Цукера, оброблених як зазначено.

Докладний опис винаходу

Нові риси даного винаходу стануть очевидні фахівцям у даній області техніки після вивчення наступного докладного опису винаходу. Однак варто розуміти, що докладний опис винаходу та конкретні представлені приклади, хоча і вказують на певні варіанти здійснення даного винаходу, представлені лише з ілюстративними цілями, оскільки з докладного опису винаходу та наступної формули винаходу фахівцям у даній області техніки стануть очевидні різні зміни і перетворення в рамках обсягу і сутності даного винаходу.

Сполуки згідно з даним винаходом

Один варіант здійснення даного винаходу являє собою сполуки, представлені формулою I:



або їх фармацевтично прийнятну сіль, де:

R^1 вибирають із водню та метилу;

R^2 вибирають із піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, піразин-2-ілу та хіноксалін-2-ілу, піримідин-4-ілу, 1,1-діоксотетрагідротіофен-3-ілу і циклопропілу, де R^2 необов'язково заміщений одним або декількома незалежними замісниками, вибраними із метилу і галогену; або

R^1 і R^2 утворюють разом із атомами, що знаходяться між ними, 4-гідроксипіперидин-1-іл, піролідин-1-іл, азепан-1-іл, 4-бензилпіперазин-1-іл, 4-етилпіперазин-1-іл, 3-гідроксіязетидин-1-іл або морфолін-4-іл;

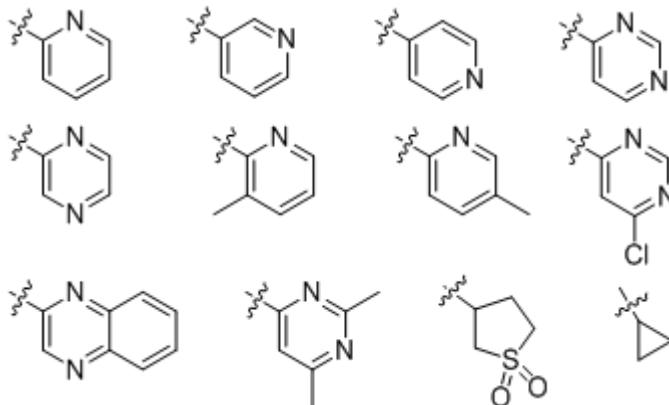
R^3 вибирають із водню та галогену; і

~ являє собою простий зв'язок, де пов'язаний з ним подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок перебуває в (E)- або (Z)-конфігурації.

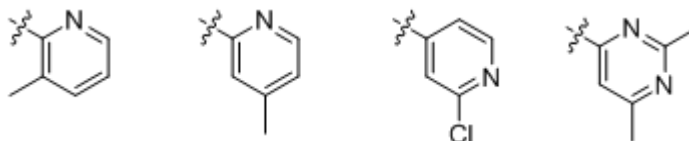
Як у цілому описано вище, R^1 вибирають із водню та метилу. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^1 являє собою водень. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^1 являє собою метил.

Як у цілому описано вище, R^2 вибирають із піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, піразин-2-ілу, хіноксалін-2-ілу, піримідин-4-ілу, 1,1-діоксотетрагідротіофен-3-ілу і циклопропілу, де R^2 необов'язково заміщений одним або декількома незалежними замісниками, вибраними із метилу та галогену. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 являє собою піридин-2-іл. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 являє собою піридин-3-іл. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 являє собою піридин-4-іл. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 являє собою піразин-2-іл. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 являє собою піримідин-4-іл. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 являє собою хіноксалін-2-іл. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 вибирають із піридин-2-ілу, піридин-3-ілу та піридин-4-ілу. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 вибирають із піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, піразин-2-ілу й піримідин-4-ілу. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 вибирають із піридин-2-ілу, піридин-4-ілу, піразин-2-ілу й піримідин-4-ілу.

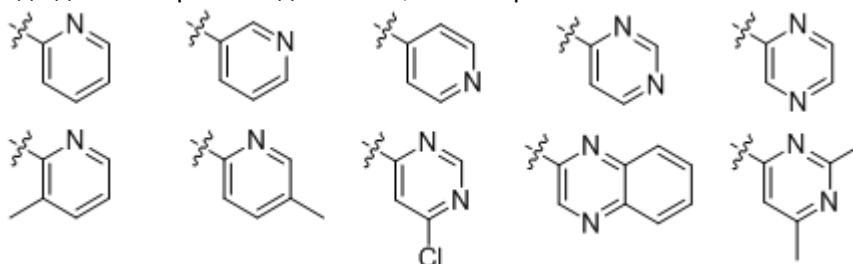
Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^2 вибирають із:



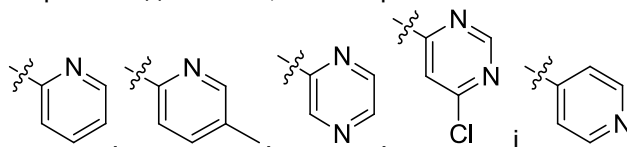
Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 необов'язково заміщений єдиним замісником, вибраним із метилу та хлору. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 необов'язково заміщений метильною групою. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^2 необов'язково заміщений хлором. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^2 вибирають із:



Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^2 вибирають із:



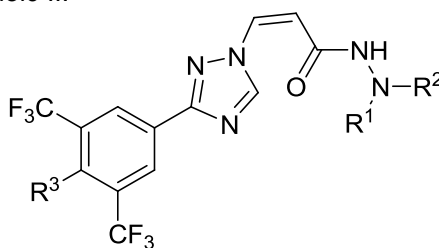
Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^2 вибирають із:



Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^1 і R^2 утворюють разом з атомами, що знаходяться між ними, 4-гідроксипіперидин-1-іл, піролідин-1-іл, азепан-1-іл, 4-бензилпіперазин-1-іл, 4-етилпіперазин-1-іл, 3-гідроксіазетидин-1-іл або морфолін-4-іл. Відповідно до деяких варіантів здійснення формули I, R^1 і R^2 утворюють разом з атомами, що знаходяться між ними, 4-гідроксипіперидин-1-іл.

Як у цілому описано вище, R^3 вибирають із водню та галогену. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^3 являє собою водень. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^3 являє собою галоген (наприклад, хлор, бром, йод або фтор). Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, R^3 являє собою хлор.

Як у цілому описано вище, подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок між триазольним фрагментом і карбонільним фрагментом перебуває в (E)-конфігурації або (Z)-конфігурації. Відповідно до деяких варіантів здійснення, цей подвійний зв'язок перебуває в (E)-конфігурації. Відповідно до деяких варіантів здійснення, цей подвійний зв'язок перебуває в (Z)-конфігурації, і сполука представлена формулою II:



(II),

або її фармацевтично прийнятною сіллю, де значення R^1 , R^2 і R^3 визначені вище й описані у даному документі.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою сполуку, представлену формулою II, або її фармацевтично прийнятну сіль, де значення та альтернативні значення змінних характеристик визначені вище стосовно до сполуки формули I.

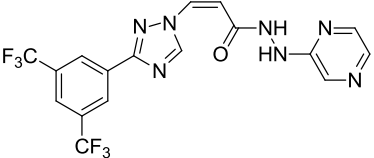
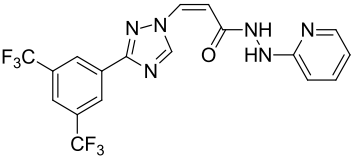
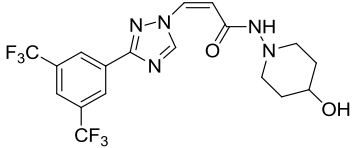
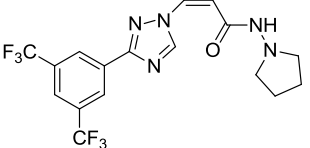
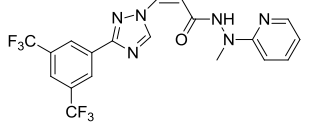
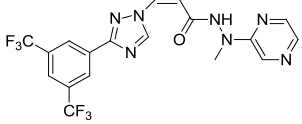
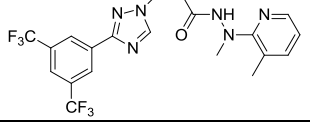
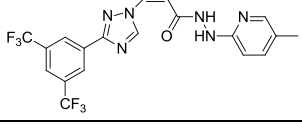
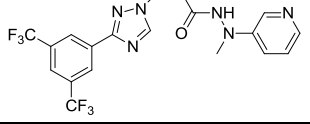
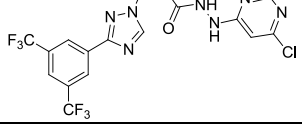
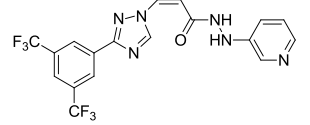
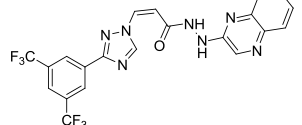
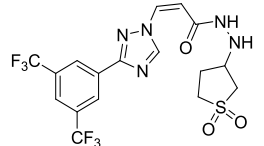
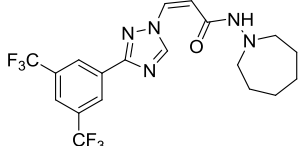
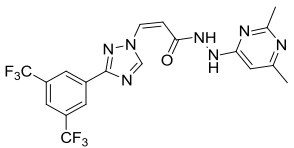
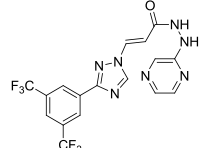
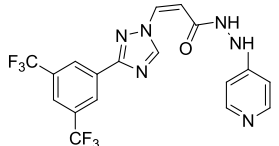
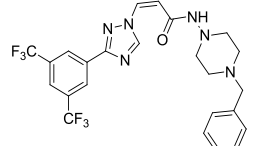
Відповідно до першого аспекту цього додаткового варіанта здійснення, значення R^1 визначено вище; і R^2 вибирають із піридин-2-ілу, піридин-4-ілу, піразин-2-ілу та піримідин-4-ілу, де R^2 необов'язково заміщений єдиним замісником, вибраним із метилу та хлору; або R^1 і R^2 утворюють разом з атомами, що знаходяться між ними, 4-гідроксипіперидин-1-іл.

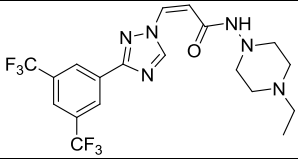
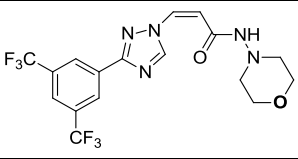
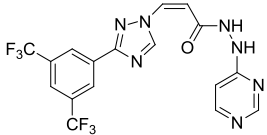
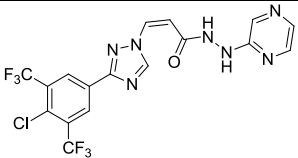
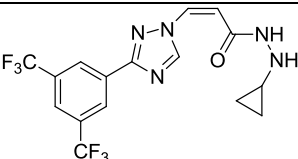
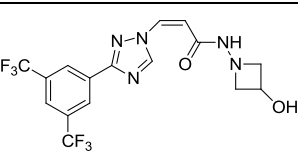
Відповідно до конкретного аспекту першого аспекту, R^3 являє собою водень. Значення й альтернативні значення змінних характеристик, що залишилися, описані вище для сполуки формули I або в додатковому варіанті здійснення або його першому аспекті.

Типові сполуки формули I представлені нижче у таблиці 1.

Таблиця 1

Типова сполука формули I

	
I-3	I-4
	
I-5	I-6
	
I-7	I-8
	
I-9	I-10
	
I-11	I-12
	
I-13	I-14
	
I-15	I-16
	
I-17	I-18
	
I-19	I-20

	
I-21	I-22
	
I-23	I-24
	
I-25	I-26

Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку згідно з даним винаходом вибирають із будь-якої із сполук I-3 – I-26. Відповідно до одного аспекту зазначених варіантів здійснення, сполуку вибирають із сполук I-3, I-4, I-5, I-7, I-8, I-10, I-12, I-18, I-19 й I-24. Відповідно до більше

5 конкретного аспекту, сполуку згідно з даним винаходом вибирають із I-3 й I-4.

Фармакокінетика (РК) відіграє зростаючу роль у пошуку та розробці ліків. Фармакокінетика являє собою кількісне дослідження динаміки всмоктування, розподілу, метаболізму та/або виведення ліків. При введенні ліків, вони швидко розподіляються із місця свого введення в системний кровоток. Одним із критеріїв ступеня розподілу терапевтичного засобу є площа під

10 кривою (AUC) залежності концентрації в плазмі від часу, розрахованої до останньої вимірної концентрації (AUC_t) і екстрапольованої до нескінченності (AUC_{inf}). Таким чином, AUC являє собою зручний показник для проведення кількісного аналізу експозиції ліків.

Як правило, чим вище експозиція лікарського засобу, тим вище ефекти засобу. Однак, висока експозиція лікарського засобу може характеризуватися шкідливими ефектами на певні

15 тканини, такі як тканини головного мозку. Хоча гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), захисна мережа, що складається із ендотеліальних клітин, що знаходяться у щільному контакті, обмежує дифузію гідрофільних та/або великих молекул, ліки з високим показником AUC все ж таки здатні проникати через ГЕБ та/або у цереброспінальну рідину. Таке проникнення часто є

20 небажаним і може призводити до небажаних побічних ефектів. Поточні зусилля з пошуку ліків спрямовані, частково, на дотримання балансу між збільшенням експозиції ліків (наприклад, AUC) одночасно з мінімізацією проникнення у головний мозок.

Співвідношення вмісту в головному мозку до вмісту в плазмі (В/Р) є одним із підходів до кількісної оцінки розподілу терапевтичного засобу в тканині головного мозку щодо розподілу в

25 кровотоці, а тому забезпечує показником проникнення даного терапевтичного засобу в головний мозок. Високе значення співвідношення вмісту в головному мозку до вмісту в плазмі є переважним, коли захворювання, що є метою, локалізовані в центральній нервовій системі (ЦНС), включаючи головний мозок і цереброспінальну рідину. Однак, для не спрямованих на ЦНС терапевтичних засобів, як правило, переважно невисоке значення співвідношення вмісту в

30 головному мозку до вмісту в плазмі для мінімізації проникнення в головний мозок і недопущення потенційних побічних ефектів, викликаних небажаним накопиченням терапевтичних засобів у тканинах головного мозку й ЦНС.

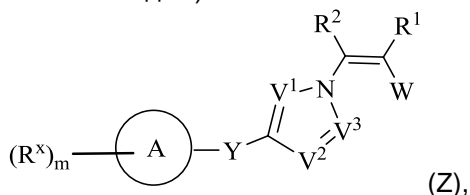
Як далі більш детально представлено в розділі "Пояснення на прикладах", сполуки згідно з даним винаходом демонструють більш високі значення AUC та/або більш низькі значення В/Р у

35 порівнянні з іншими інгібіторами нуклеарного транспорту, такими як інгібітори, розкриті в поданій тим самим заявником заявці на видачу патенту США № 13/041,377, поданої 5 березня 2011 року й опублікованої як US 2009/0275607 10 листопада 2011 року. Відповідно до деяких варіантів здійснення даного винаходу, сполука формули I характеризується активністю нуклеарного експорту менше ніж приблизно 1 мкМ, значенням AUC_{inf} більше ніж приблизно 3300 (наприклад, більше ніж приблизно 3500) і співвідношенням В/Р менше ніж приблизно 2,5 при

40 пероральному введенні миші в дозі 10 мг/кг.

Способи синтезу згідно з даним винаходом

Відповідно до даного винаходу, представлений спосіб отримання (Z)-олефінових похідних сполуки формули Z, придатних для отримання сполуки згідно з даним винаходом (наприклад, попередників сполук згідно з даним винаходом):



5 або її фармацевтично прийнятної солі, де:

кільце A являє собою необов'язково заміщене кільце, вибране із фенілу, 8-10-членного біциклічного арильного кільця, 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки, і 8-10-членного біциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню й сірки;

Y являє собою ковалентний зв'язок або -L-;

L являє собою двовалентний C₁₋₈ насичений або ненасичений нерозгалужений або розгалужений вуглеводневий радикал, у якому одна або дві метиленових ланки в L необов'язково замінені -NR-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, -C(NOR)- або -C(NR)-;

кожний R незалежно являє собою водень або необов'язково заміщену групу, вибрану із C₁₋₆ аліфатичної групи, фенілу, 4-7-членного насиченого або частково ненасиченого карбоциклічного кільця, 4-7-членного насиченого або частково ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить 1-2 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки, 5-6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки, 8-10-членного біциклічного арильного кільця, і 8-10-членного біциклічного гетероарильного кільця, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки; або

два R на тому самому атомі азоту утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки, або 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню й сірки;

кожний із V¹, V² і V³ необов'язково являє собою C(R^y) або N;

кожний R^x і R^y необов'язково вибирають із -R, галогену, -OR, -SR, -N(R)₂, -CN, -NO₂, -N₃, -SOR, -SO₂R, -SO₂NR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)NR₂ і -NRSO₂R;

кожний R¹ і R² незалежно являє собою водень, дейтерій, тритій або галоген;

W являє собою -CN, галогеналкіл, -NO₂ або -C(=Z)R³;

Z являє собою O, S або NR;

R³ вибирають із водню, -R, OR, -SR і -N(R⁴)₂;

кожний R⁴ необов'язково являє собою -R; або

два R⁴ на одному і тому самому азоті утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-7-членне насичене або частково ненасичене гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки, або 5-6-членне гетероарильне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню й сірки, де утворене тим самим кільце необов'язково заміщене -(R⁵)_n;

кожний R⁵ необов'язково вибирають із -R, галогену, -OR, -SR, -N(R)₂, -CN, -NO₂, -N₃, -SOR, -SO₂R, -SO₂NR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)OR, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -OC(O)R, -OC(O)N(R)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)NR₂ і -NRSO₂R; і

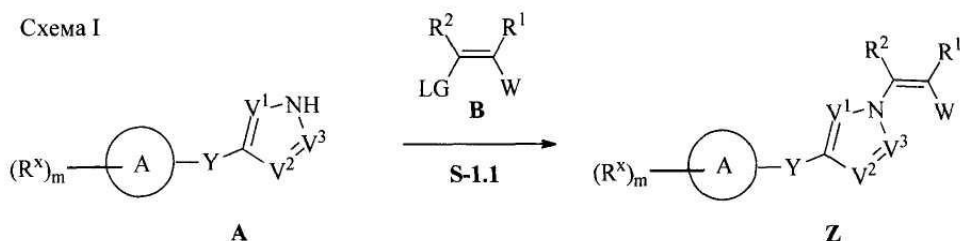
кожний m і n необов'язково дорівнює цілому числу, вибраному із 0, 1, 2, 3 і 4.

Сполуки формули Z були описані, наприклад, у заявці на видачу патенту США № 13/041,377, поданої 5 березня 2011 року, і у попередніх заявках на видачу патенту США №№ 61/513,428, поданої 29 липня 2011 року, і 61/653,588, поданої 1 червня 2012 року. Сполуки формули Z, як правило, синтезують у вигляді суміші (E)- і (Z)-олефінових ізомерів, які повинні бути розділені. Поділ (E)- і (Z)-олефінових ізомерів вимагає масштабного проведення хроматографії та призводить до втрати 50 % цільового проміжного продукту A, оскільки нецільовий ізомер зазвичай не може бути перетворений до цільового ізомеру. Вихід, рівний 50 %, вважається малопродуктивним і витратним на будь-якій стадії синтезу, але такі неприйнятні значення виходу ще більш проблематичні в кінці багатостадійного синтезу. Зараз знезацька було виявлено, що використання стерично утруднених основ у реакції 1,4-

нуклеофільного приєднання може забезпечувати (Z)-селективність реакції, забезпечуючи тим самим отримання цис-олефінового ізомеру як основного або єдиного продукту. Відповідно, даний винахід відноситься до (Z)-селективного синтезу сполук формули Z, і до способів отримання синтетичних проміжних продуктів, які застосовуються для отримання сполук формули Z. Ключова стадія синтезу сполук формули Z зображена на схемі I.

Схема I

Відповідно до певних варіантів здійснення, сполуки формули Z отримують відповідно до схеми I, представленої нижче:



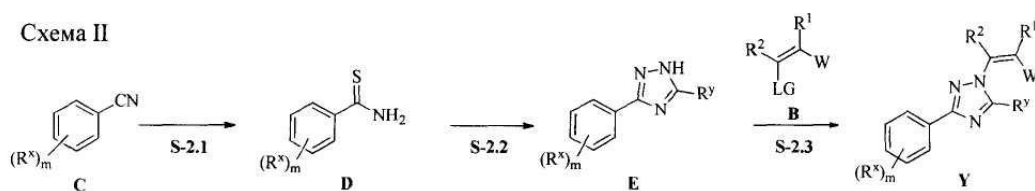
де LG являє собою відхідну групу, і значення кожного із кільця A, Y, V¹, V², V³, R^x, R¹, R², W і m визначено вище стосовно до сполуки формули Z й описано у представлених в даному документі варіантах здійснення.

Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-1.1, проміжний продукт A сполучають з проміжним продуктом B за допомогою реакції 1,4-нуклеофільного приєднання/відщеплення. Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-1.1, LG являє собою підходящу відхідну групу. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення стадії S-1.1, LG являє собою галоген. Відповідно до деяких варіантів здійснення, LG являє собою йод. Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-1.1, LG являє собою бром. Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-1.1, LG являє собою сульфонат. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, LG являє собою метансульфонат (мезилат).

Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-1.1, проміжний продукт A сполучають з проміжним продуктом B за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи. Середній фахівець буде здатний вибрати стерично утруднену основу. Придатні стерично утруднені основи для використання згідно з даним винаходом включають в себе 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,4-діазабіцикло(2.2.2)октан (DABCO), N, N-дициклогексилметиламін, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридин, хінуклідін, 1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин (PMP), 7-метил-1,5,7-триазабіцикло(4.4.0)дец-5-ен (MTBD), трифенілфосфін, три-трет-бутилфосфін і трициклогексилфосфін.

Схема II

Відповідно до певних варіантів здійснення, сполуки формули Y отримують відповідно до схеми II, представленої нижче:



де LG являє собою відхідну групу, і значення кожного із R^x, R^y, R¹, R², W і m визначено вище стосовно до сполуки формули Z та описано у представлених в даному документі варіантах здійснення.

Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-2.1, здійснюють взаємодію проміжного продукту C з тіолятом з отриманням проміжного продукту D. Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-2.1, тіолят являє собою тіолят натрію. Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-2.1, тіолят являє собою тіолят калію.

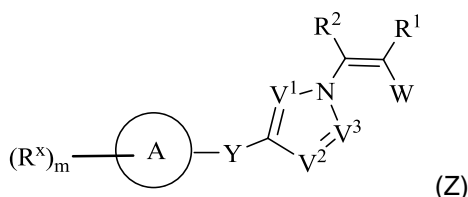
На стадії S-2.2, здійснюють взаємодію проміжного продукту D з еквівалентом гідразину з отриманням проміжного продукту E.

На стадії S-2.3, проміжний продукт E сполучають з проміжним продуктом B з отриманням сполуки формули Y. Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-2.3, LG являє собою придатну відхідну групу. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення стадії S-2.3, LG являє собою галоген. Відповідно до деяких варіантів здійснення, LG являє собою йод. Відповідно до

деяких варіантів здійснення стадії S-2.3, LG являє собою бром. Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-2.3, LG являє собою сульфат. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, LG являє собою метансульфонат (месилат).

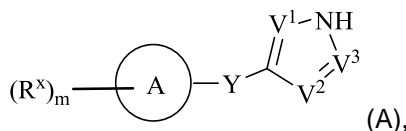
Відповідно до деяких варіантів здійснення стадії S-2.3, проміжний продукт Е сполучають з проміжним продуктом В за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи. Середній фахівець буде здатний вибрати стерично утруднену основу. Придатні стерично утруднені основи для використання згідно з даним винаходом включають в себе 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), 1,4-діазабіцикло(2.2.2)октан (DABCO), N, N-дициклогексилметиламін, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридин, хінуклідин, 1,2,2,6,6-пентаметилпіперидин (PMP), 7-метил-1,5,7-триазабіцикло(4.4.0)дец-5-ен (MTBD), трифенілфосфін, три-трет-бутилфосфін і трициклогексилфосфін.

Відповідно до одного аспекту, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули Z:



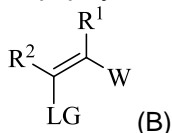
або її фармацевтично прийнятної солі, де значення кожного із кільця A, Y, V¹, V², V³, R^x, R, R¹, R², W і m визначено вище стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:

(a) отримання сполуки формули A:



де значення кожного із кільця A, R^x, Y, V¹, V², V³ і m визначено вище стосовно до сполуки формули Z; і

(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули A з олефіном формули B:



де:

LG являє собою галоген, -OSO₂R або -OSO₂CF₃; і

значення кожного із R, W, R¹ і R² визначено вище стосовно до сполуки формули Z;

за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи з отриманням сполуки формули Z.

Як описано вище, сполуку формули A сполучають з проміжним продуктом В за допомогою реакції 1,4-нуклеофільного приєднання/відщеплення. Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку формули A сполучають з проміжним продуктом В за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи. Стерично утруднені основи включають в себе основи – третинні аміни. Відповідно до деяких варіантів здійснення, придатні стерично утруднені основи включають в себе стерично утруднені основи – вторинні аміни. Відповідно до деяких варіантів здійснення, стерично утруднену нуклеофільну основу вибирають із 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену (DBN), 1,4-діазабіцикло(2.2.2)октану (DABCO), N, N-дициклогексилметиламіну, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридину, хінуклідину, 1,2,2,6,6-пентаметилпіперидину (PMP), 7-метил-1,5,7-триазабіцикло(4.4.0)дец-5-ену (MTBD), трифенілфосфіну, три-трет-бутилфосфіну і трициклогексилфосфіну. Відповідно до деяких варіантів здійснення, стерично утруднена нуклеофільна основа являє собою 1,4-діазабіцикло(2.2.2)октан (DABCO). Відповідно до деяких варіантів здійснення, стерично утруднена нуклеофільна основа являє собою 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU).

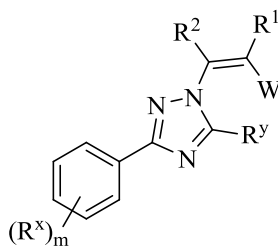
Відповідно до деяких варіантів здійснення, стерично утруднена нуклеофільна основа являє собою фосфін. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, стерично утруднена нуклеофільна основа являє собою трифенілфосфін.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, представлену вище стадію (b) проводять у діапазоні температур приблизно від 0 °C приблизно до 100 °C. Відповідно до деяких варіантів здійснення, стадію (b) проводять при температурі приблизно 0 °C. Відповідно до деяких

варіантів здійснення, стадію (b) проводять при температурі приблизно 25 °С. Відповідно до деяких варіантів здійснення, стадію (b) проводять при температурі приблизно 50 °С. Відповідно до деяких варіантів здійснення, стадію (b) проводять при температурі приблизно 100 °С.

Середньому фахівцеві варто розуміти, що реакція 1,4-нуклеофільного приєднання/відщеплення сполуки формули А і проміжного продукту В потребуватиме використання полярного апротонного органічного розчинника. Придатні полярні апротонні органічні розчинники включають в себе прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран і метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), і амід, такі як диметилформамід (DMF) і диметилацетамід (DMA). Середній фахівець здатний вибрати розчинник, що відповідає необхідній температурі реакції.

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули Y:

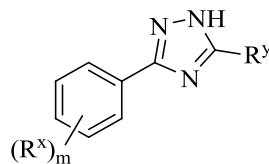


(Y),

або її фармацевтично прийнятної солі, де значення кожного з R, R^x, R^y, R¹, R², W і m визначено вище стосовно до сполуки формули Z,

що включає в себе стадії:

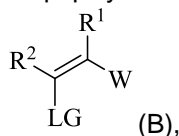
(a) отримання сполуки формули E:



(E),

де значення кожного з R^x, R^y і m визначено вище стосовно до сполуки формули Y; і

(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули E з олефіном формули B:



(B),

де:

LG являє собою галоген, -OSO₂R або -OSO₂CF₃; і

значення кожного із R, W, R¹ і R² визначено вище стосовно до сполуки формули Y,

за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи з отриманням сполуки формули Y.

Як описано вище, сполуку формули E сполучають з проміжним продуктом В за допомогою реакції 1,4-нуклеофільного приєднання/відщеплення. Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку формули E сполучають з проміжним продуктом В за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи. Стерично утруднені основи включають в себе основи – третинні аміни. Відповідно до деяких варіантів здійснення, підходящі стерично утруднені основи включають в себе стерично утруднені основи – вторинні аміни. Відповідно до деяких варіантів здійснення, стерично утруднену нуклеофільну основу вибирають із 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (DBU), 1,5-діазабіцикло[4.3.0]нон-5-ену (DBN), 1,4-діазабіцикло(2.2.2)октану (DABCO), N, N-дициклогексилметиламіну, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпіридину, хінуклідину, 1,2,2,6,6-пентаметилпіридину (PMP), 7-метил-1,5,7-триазабіцикло(4.4.0)дец-5-ену (MTBD), трифенілфосфіну, три-трет-бутилфосфіну і трициклогексилфосфіну. Відповідно до деяких варіантів здійснення, стерично утруднена нуклеофільна основа являє собою 1,4-діазабіцикло(2.2.2)октан (DABCO). Відповідно до деяких варіантів здійснення, стерично утруднена нуклеофільна основа являє собою 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU).

Відповідно до деяких варіантів здійснення, стерично утруднена нуклеофільна основа являє собою фосфін. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, стерично утруднена нуклеофільна основа являє собою трифенілфосфін.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, представлену вище стадію (b) проводять у діапазоні температур приблизно від 0 °С приблизно до 100 °С. Відповідно до деяких варіантів здійснення, стадію (b) проводять при температурі приблизно 0 °С. Відповідно до деяких варіантів здійснення, стадію (b) проводять при температурі приблизно 25 °С. Відповідно до

деяких варіантів здійснення, стадію (b) проводять при температурі приблизно 50 °С. Відповідно до деяких варіантів здійснення, стадію (b) проводять при температурі приблизно 100 °С.

Середньому фахівцеві варто розуміти, що реакція 1,4-нуклеофільного приєднання/відщеплення сполуки формули E і проміжного продукту B потребуватиме використання полярного апротонного органічного розчинника. Придатні полярні апротонні органічні розчинники включають в себе прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран і метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), і амід, такі як диметилформамід (DMF) і диметилацетамід (DMA). Середній фахівець здатний вибрати розчинник, що відповідає необхідній температурі реакції.

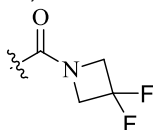
Відповідно до деяких варіантів здійснення сполуки формули Y, W являє собою $-\text{CN}$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою галогеналкіл. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{CF}_3$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{NO}_2$.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(=\text{Z})\text{R}^3$. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, Z являє собою O. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, де R^3 вибирають із $-\text{OR}$, $-\text{SR}$ або $-\text{N}(\text{R}^4)_2$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, де R вибирають із метилу, етилу, ізопропілу, бутилу, трет-бутилу і втор-бутилу. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-(\text{O})\text{NH}(\text{R}^4)$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, де обидва R^4 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню й сірки, де утворене тим самим кільце необов'язково заміщене $-(\text{R}^5)_n$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, де обидва R^4 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1-3 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню й сірки, де утворене тим самим кільце необов'язково заміщене $-(\text{R}^5)_n$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, де обидва R^4 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1-2 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню або сірки, де утворене тим самим кільце необов'язково заміщене $-(\text{R}^5)_n$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, де обидва R^4 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-7-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, де утворене тим самим кільце необов'язково заміщене $-(\text{R}^5)_n$.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, де обидва R^4 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-6-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, де утворене тим самим кільце необов'язково заміщене $-(\text{R}^5)_n$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, де обидва R^4 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-5-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, де утворене тим самим кільце необов'язково заміщене $-(\text{R}^5)_n$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, де обидва R^4 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, де утворене тим самим кільце необов'язково заміщене $-(\text{R}^5)_n$. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, де обидва R^4 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, де утворене тим самим кільце заміщене, щонайменше, одним фтором. Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, де обидва R^4 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, 4-членне насичене гетероциклічне кільце, що містить 1 атом азоту, де утворене тим самим кільце заміщене, щонайменше, двома фторами.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, W являє собою



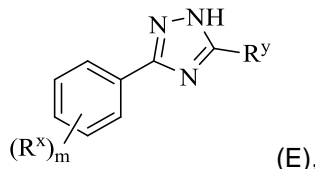
Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^1 являє собою водень. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^1 являє собою дейтерій. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^2

являє собою водень. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^2 являє собою дейтерій. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^1 і R^2 обидва являють собою водень.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, m дорівнює 1. Відповідно до деяких варіантів здійснення, m дорівнює 2. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, R^x являє собою галогеналкіл. Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^x являє собою $-CF_3$.

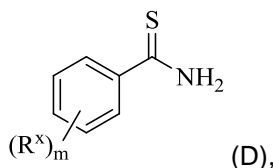
Відповідно до деяких варіантів здійснення, R^y являє собою водень.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули E:



де значення R^x , R^y і m описані стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:

(a) отримання сполуки формули D:



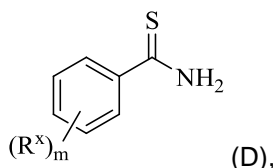
де значення кожного із R^x і m визначено вище стосовно до сполуки формули E; і

(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули D з отриманням сполуки формули E.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, умови, ефективні для отримання сполуки формули D, включають в себе еквівалент гідразину. Таким чином, відповідно до деяких варіантів здійснення, стадія (b) способу отримання сполуки формули E включає в себе здійснення взаємодії згаданої сполуки формули D з еквівалентом гідразину з отриманням сполуки формули E. Відповідно до деяких варіантів здійснення, здійснюють взаємодію проміжного продукту D з гідразингідратом з отриманням сполуки формули E. Відповідно до деяких варіантів здійснення, здійснюють взаємодію проміжного продукту D із захищеною формою гідразину, такою як трет-бутилгідразинкарбоксилат, з наступним зняттям захисту з отриманням проміжного продукту D.

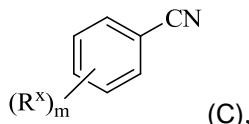
Середньому фахівцеві варто розуміти, що додавання гідразину до проміжного продукту B потребуватиме використання полярного апротонного органічного розчинника. Придатні полярні апротонні органічні розчинники включають в себе прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран і метил-трет-бутиловий ефір (MTBE), і аміді, такі як диметилформамід (DMF) і диметилацетамід (DMA). Середній фахівець здатний вибрати розчинник, що відповідає необхідній температурі реакції.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули D:



де значення R^x і m визначені вище стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:

(a) отримання сполуки формули C:



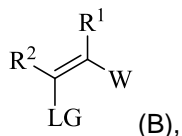
де значення кожного із R^x і m визначено вище стосовно до сполуки формули D; і

(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули C з отриманням сполуки формули D.

Як описано вище, відповідно до деяких варіантів здійснення, проміжний продукт C обробляють тіолятом з отриманням проміжного продукту D. Відповідно до деяких варіантів здійснення, тіолят являє собою натрію тіолят. Середньому фахівцеві варто розуміти, що здійснення взаємодії проміжного продукту C з тіолятом потребуватиме використання полярного

апротонного розчинника. Підходящі полярні апротонні розчинники включають в себе прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран і метил-трет-бутиловий ефір (MTBE).

Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули В:

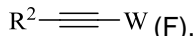


де:

LG являє собою галоген, $-\text{OSO}_2\text{R}$ або $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; і

значення кожного із R, R^1 , R^2 і W визначені вище стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:

(a) отримання сполуки формули F:



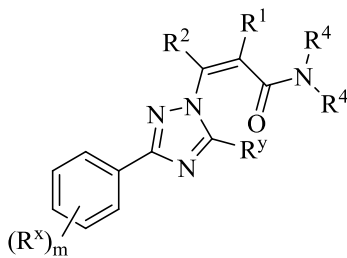
де значення кожного із R^2 і W визначені вище стосовно до сполуки формули B; і

(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули F з отриманням сполуки формули B.

Як описано вище, відповідно до деяких варіантів здійснення проміжного продукту B, LG являє собою галоген. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, сполуку формули F обробляють галогенідом. Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку формули F обробляють галогенідом натрію. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, сполуку формули F обробляють йодидом натрію. Відповідно до деяких варіантів здійснення, проміжний продукт F обробляють галогенідом за наявності кислоти. Підходящі кислоти включають в себе і неорганічні кислоти, і органічні кислоти. Відповідно до деяких варіантів здійснення, проміжний продукт F обробляють галогенідом і органічною кислотою, такою як оцтова кислота. Відповідно до деяких варіантів здійснення, проміжний продукт F обробляють йодидом натрію за наявності оцтової кислоти з отриманням сполуки формули B.

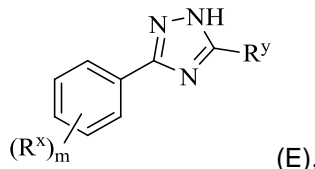
Середньому фахівцеві варто розуміти, що додавання галогеніду проміжному продукту F потребуватиме використання полярного апротонного органічного розчинника. Придатні полярні апротонні органічні розчинники включають в себе прості ефіри, такі як діоксан, тетрагідрофуран і метил-трет-бутиловий ефір (MTBE).

Відповідно до іншого аспекту, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули X:



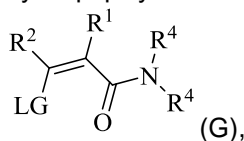
або її фармацевтично прийнятної солі, де значення кожного із R, R^x , R^y , R^1 , R^2 , R^4 і m визначено вище стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:

(a) отримання сполуки формули E:



де значення кожного із R^x , R^y і m визначено вище стосовно до сполуки формули X; і

(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули E з олефіном формули G:

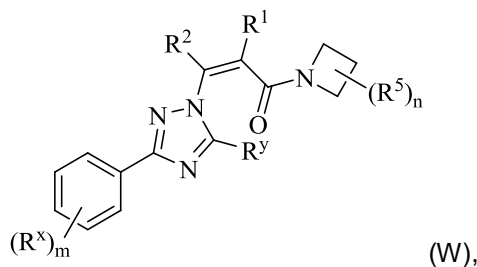


де:

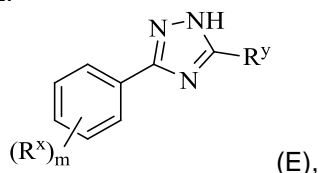
LG являє собою галоген, $-\text{OSO}_2\text{R}$ або $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; і

значення кожного із R, R^1 , R^2 і R^4 визначено вище стосовно до сполуки формули X,

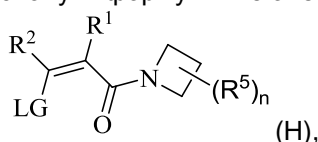
за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи з отриманням сполуки формули X.
Відповідно до іншого аспекту, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули W:



- 5 або її фармацевтично прийнятної солі, де значення кожного із R, R^x, R^y, R¹, R², R⁵, m і n визначено вище стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:
(a) отримання сполуки формули E:

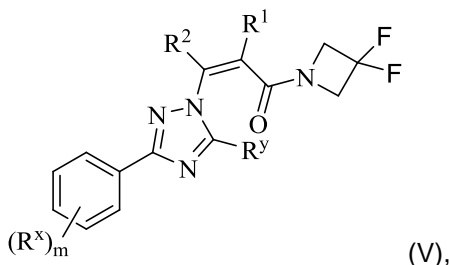


- 10 де значення кожного із R^x, R^y і m визначено вище стосовно до сполуки формули W; і
(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули E з олефіном формули H:

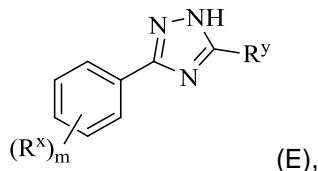


де:

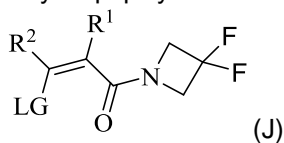
- 15 LG являє собою галоген, -OSO₂R або -OSO₂CF₃; і
значення кожного із R, R¹, R², R⁵ і n визначено вище стосовно до сполуки формули W, за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи з отриманням сполуки формули W.
Відповідно до іншого аспекту, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули V:



- 20 або її фармацевтично прийнятної солі, де значення кожного із R, R^x, R^y, R¹, R² і m визначено вище стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:
(a) отримання сполуки формули E:



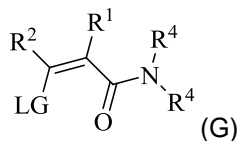
- 25 де значення кожного із R^x, R^y і m визначено вище стосовно до сполуки формули V; і
(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули E з олефіном формули J:



де:

LG являє собою галоген, -OSO₂R або -OSO₂CF₃; і

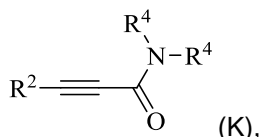
значення кожного із R , R^1 і R^2 визначено вище стосовно до сполуки формули V, за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи з отриманням сполуки формули V. Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули G:



де:

LG являє собою галоген, $-\text{OSO}_2R$ або $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; і значення кожного із R , R^1 , R^2 і R^4 описано вище стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:

(a) отримання сполуки формули K:

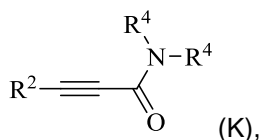


де значення кожного із R^2 і R^4 визначено вище стосовно до сполуки формули G; і

(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули K з отриманням сполуки формули G.

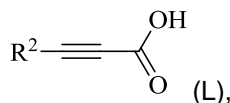
Як описано вище, відповідно до деяких варіантів здійснення проміжного продукту G, LG являє собою галоген. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, сполуку формули K обробляють галогенідом. Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку формули K обробляють галогенідом натрію. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, сполуку формули K обробляють йодидом натрію. Відповідно до деяких варіантів здійснення, проміжний продукт K обробляють галогенідом за наявності кислоти. Підходящі кислоти включають в себе і неорганічні кислоти, і органічні кислоти. Відповідно до деяких варіантів здійснення, проміжний продукт K обробляють галогенідом і органічною кислотою, такою як оцтова кислота. Відповідно до деяких варіантів здійснення, проміжний продукт K обробляють йодидом натрію за наявності оцтової кислоти з отриманням сполуки формули G.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули K:



де значення кожного із R^2 і R^4 визначено вище стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:

(a) отримання сполуки формули L:



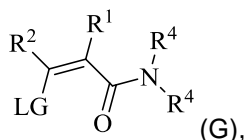
де R^2 являє собою водень, дейтерій, тритій або галоген; і

(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули L з $\text{HN}(R^4)_2$, де значення кожного R^4 визначено вище стосовно до сполуки формули K, з отриманням сполуки формули K.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку формули L обробляють агентом амідосполучення за наявності $\text{HN}(R^4)_2$ з отриманням сполуки формули K. Підходящі агенти амідосполучення включають в себе NOBT , NOAt , HAMDU , HAMTU , PyBOP , PyBrOP , TBUTU , NATU і T3P . Середньому фахівцеві варто розуміти, що використання таких агентів амідосполучення потребуватиме використання основи. Підходящі основи включають в себе органічні основи, такі як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-диметилпіридин (DMAP), і т.п.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, здійснюють взаємодію сполуки формули L з хлорувальним агентом, таким як тіонілхлорид, з отриманням хлорангідриду, який потім приводять у взаємодію з $\text{HN}(R^4)_2$ з отриманням сполуки формули K.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули G:



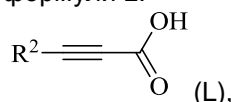
де:

LG являє собою галоген, $-\text{OSO}_2\text{R}$ або $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; і

значення кожного із R, R^1 , R^2 і R^4 визначено вище стосовно до сполуки формули Z,

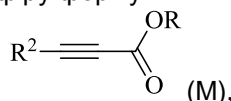
що включає в себе стадії:

(а) отримання пропаргілової кислоти формули L:



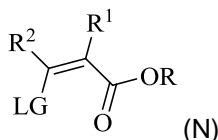
де значення R^2 визначено вище стосовно до сполуки формули G;

(б) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули L зі спиртом формули HO-R з отриманням складного пропаргілового ефіру формули M:



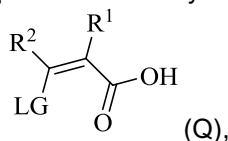
де значення кожного із R і R^2 визначено вище стосовно до сполуки формули G;

(с) здійснення взаємодії згаданого складного пропаргілового ефіру формули M з отриманням сполуки формули N:



де значення кожного із R, R^1 , R^2 і LG визначено вище стосовно до сполуки формули G;

(д) гідролізу згаданої формули N з отриманням сполуки формули Q:



де значення кожного із R, R^1 , R^2 і LG визначено вище стосовно до сполуки формули G; і

(е) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули Q з $\text{HN}(\text{R}^4)_2$, де значення кожного R^4 визначено вище стосовно до сполуки формули G, з отриманням сполуки формули G.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, пропаргілову кислоту формули L обробляють спиртом з отриманням складного пропаргілового ефіру формули M. Підходящі спирти включають в себе метанол, етанол й ізопропанол. Середньому фахівцеві варто розуміти, що естерифікація пропаргілової кислоти формули L може бути посилена додаванням каталітичної кількості кислоти. Таким чином, відповідно до деяких варіантів здійснення, пропаргілову кислоту формули L обробляють метанолом або етанолом за наявності каталітичної кількості сірчаної кислоти з отриманням складного пропаргілового ефіру формули M.

Середньому фахівцеві варто розуміти, що така естерифікація може бути проведена при температурах приблизно від 25°C приблизно до 100°C або аж до точки кипіння спирту. Відповідно до деяких варіантів здійснення, естерифікацію пропаргілової кислоти формули L проводять при нагріванні зі зворотним холодильником (точка кипіння спирту).

Як описано вище, відповідно до деяких варіантів здійснення сполуки формули N, LG являє собою галоген. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, сполуку формули M обробляють галогенідом. Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку формули M обробляють галогенідом натрію. Відповідно до деяких таких варіантів здійснення, сполуку формули M обробляють йодидом натрію. Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку формули M обробляють галогенідом за наявності кислоти. Придатні кислоти включають в себе і неорганічні кислоти, і органічні кислоти. Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку формули M обробляють галогенідом і органічною кислотою, такою як оцтова кислота. Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку формули M обробляють йодидом натрію за наявності оцтової кислоти з отриманням сполуки формули N.

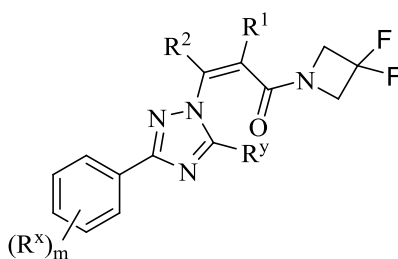
Відповідно до деяких варіантів здійснення, складноефірну сполуку формули N гідролізують до акрилової кислоти. Підходящі умови проведення гідролізу відомі фахівцеві в даній області техніки і включають в себе гідроксид, такий як гідроксид літію, гідроксид натрію, гідроксид калію

та гідроксид цезію, за наявності води. Середньому фахівцеві варто розуміти, що такий гідроліз може бути проведений при температурах приблизно від 25 °С приблизно до 100 °С. Відповідно до деяких варіантів здійснення, гідроліз акрилату формули N проводять при нагріванні зі зворотним холодильником.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, здійснюють взаємодію акрилової кислоти формули Q з $\text{HN}(\text{R}^4)_2$ з отриманням сполуки формули G. Відповідно до деяких варіантів здійснення, акрилову кислоту формули Q обробляють агентом амідосполучення за наявності $\text{HN}(\text{R}^4)_2$ з отриманням сполуки формули G. Придатні агенти амідосполучення включають в себе NOBt , NOAt , HAMDU , HAMTU , PyBOP , PyBrOP , TBUTU , NATU і T3P . Середньому фахівцеві варто розуміти, що використання таких агентів амідосполучення потребуватиме використання основи. Придатні основи включають в себе органічні основи, такі як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 4-диметилпіридин (DMAP), і т.п.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, здійснюють взаємодію сполуки формули Q з хлорувальним агентом, таким як тіонілхлорид, з отриманням хлорангідриду, який потім приводять у взаємодію з $\text{HN}(\text{R}^4)_2$ з отриманням сполуки формули G.

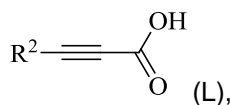
Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули V:



(V),


або її фармацевтично прийнятної солі, де значення кожного із R , R^x , R^y , R^1 , R^2 і m визначено вище стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:

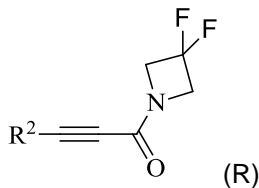
(a) отримання сполуки формули L:



(L),

де значення R^2 визначено вище стосовно до сполуки формули V;

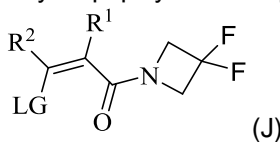
(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули L з  з отриманням сполуки формули R:



(R)

де значення R_2 визначено вище стосовно до сполуки формули V;

(c) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули R з отриманням сполуки формули J:



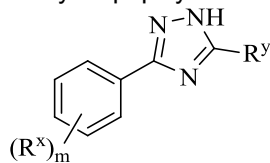
(J)

де:

LG являє собою галоген, $-\text{OSO}_2\text{R}$ або $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$; і

значення кожного із R , R^1 і R^2 визначено вище стосовно до сполуки формули V; і

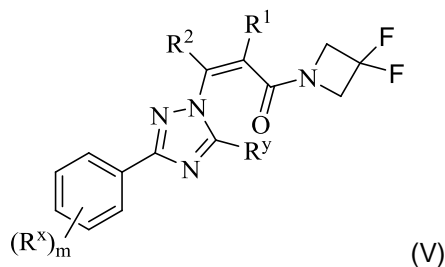
(d) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули J із сполукою формули E:



(E),

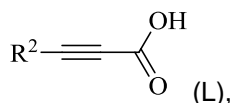
де значення кожного із R^x , R^y і m визначено вище стосовно до сполуки формули V,

за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи з отриманням сполуки формули V.
Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способу отримання сполуки формули V:

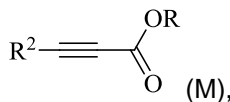


- 5 або її фармацевтично прийнятної солі, де значення кожного із R, R^x, R^y, R¹, R² і m визначено вище стосовно до сполуки формули Z, що включає в себе стадії:

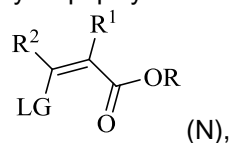
(a) отримання сполуки формули L:



- 10 де значення R² визначено вище стосовно до сполуки формули V;
(b) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули L зі спиртом формули HO-R з отриманням сполуки формули M:



- 15 де значення кожного із R і R² визначено вище стосовно до сполуки формули V,
(c) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули M з отриманням сполуки формули N:

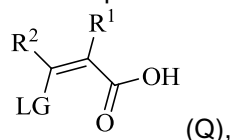


де:

LG являє собою галоген, -OSO₂R або -OSO₂CF₃; і

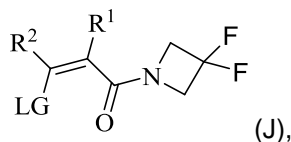
значення кожного із R, R¹ і R² визначено вище стосовно до сполуки формули V;

- 20 (d) гідролізу згаданої сполуки формули N з отриманням сполуки формули Q:



де значення кожного із R¹, R² і LG визначено вище стосовно до сполуки формули V;

- (e) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули Q з з отриманням сполуки формули J:



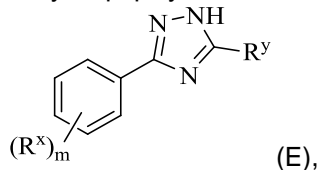
25

де:

LG являє собою галоген, -OSO₂R або -OSO₂CF₃; і

значення кожного із R, R¹ і R² визначено вище стосовно до сполуки формули V; і

(f) здійснення взаємодії згаданої сполуки формули J із сполукою формули E:



30

де значення кожного із R^x, R^y і m визначено вище стосовно до сполуки формули V, за наявності стерично утрудненої нуклеофільної основи з отриманням сполуки формули V.

Визначення

Сполуки згідно з даним винаходом включають в себе сполуки, у цілому описані вище, і додатково проілюстровані класами, підкласами і видами, розкритими у даному документі. Якщо інше не зазначено особливо, то повинні застосовуватися наступні визначення, що використовуються у даному документі. Для цілей даного винаходу, хімічні елементи зазначені відповідно до Періодичної таблиці елементів, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Крім того, загальні принципи органічної хімії описані в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, і "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, повний зміст яких включено у даний документ за допомогою посилання.

Якщо у даному описі інше не зазначено особливо, то номенклатура, використовується у даному описі, як правило, слідує прикладам і правилам, зазначеним у Номенклатурі органічної хімії, розділи A, B, C, D, E, F і H, Pergamon Press, Oxford, 1979, яка включена у даний документ за допомогою посилання внаслідок представлених у ній типових назв хімічних структур і правил найменування хімічних структур. Необов'язково, назва сполуки може бути утворена з використанням програми присвоєння хімічних найменувань: ACD/ChemSketch, Version 5.09/September 2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть містити асиметричні центри, хіральні осі та хіральні площини (наприклад, як описано в E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, pages 1119-1190), і бути наявними у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, і у вигляді окремих діастереоізомерів або енантіомерів, причому всі можливі ізомери і їхні суміші, включаючи оптичні ізомери, включені у даний винахід.

Термін "аліфатичний" або "аліфатична група", що використовується у даному документі означає одновалентний вуглеводневий радикал, нерозгалужений (тобто з прямим ланцюгом), розгалужений або циклічний (включаючи конденсовані, зв'язані мостиковим зв'язком і спіроконденсовані поліциклічні). Аліфатична група може бути насиченою або зможе містити один або декілька ненасичених зв'язків, але не є ароматичною. Якщо інше не зазначено особливо, то аліфатичні групи містять 1-6 атомів вуглецю. Однак, відповідно до деяких варіантів здійснення, аліфатична група містить 1-10 або 2-8 атомів вуглецю. Відповідно до деяких варіантів здійснення, аліфатичні групи містять 1-4 атомів вуглецю, і, відповідно до інших варіантів здійснення, аліфатичні групи містять 1-3 атомів вуглецю. Підходящі аліфатичні групи включають в себе без обмеження нерозгалужені або розгалужені алкільні, алкенільні та алкінільні групи, і їхні гібриди, такі як (циклоалкіл)алкіл, (циклоалкеніл)алкіл або (циклоалкіл)алкеніл.

Термін "алкіл", що використовується у даному документі, означає насичену нерозгалужену або розгалужену аліфатичну групу. Відповідно до одного аспекту, алкільна група містить 1-10 або 2-8 атомів вуглецю. Алкіл включає в себе без обмеження метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, і т.п.

Термін "алкеніл", що використовується у даному документі, означає нерозгалужену або розгалужену аліфатичну групу, що містить один або декілька подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків (тобто, -CH=CH-). Відповідно до одного аспекту, алкенільна група містить від 2 до 8 атомів вуглецю, і включає в себе, як приклад і без обмеження, етеніл, 1-пропеніл, 1-бутеніл, і т.п. Термін "алкеніл", що використовується у даному документі, охоплює радикали, що містять подвійні вуглець-вуглецеві зв'язки в "цис" і "транс" або, як альтернатива, "E" і "Z" конфігураціях. Якщо алкенільна група містить більше одного подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку, то кожен подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок необов'язково являє собою цис- або транс- подвійний зв'язок, або їх суміш.

Термін "алкініл", що використовується у даному документі, означає нерозгалужений або розгалужений аліфатичний радикал, що містить один або декілька потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків (тому що $\text{-C}\equiv\text{C-}$). Відповідно до одного аспекту, алкінільна група містить від 2 до 8 атомів вуглецю, і включає в себе, як приклад і без обмеження, 1-пропініл (пропаргіл), 1-бутиніл і т.п.

Терміни "циклоаліфатичний", "карбоцикліл", "карбоцикло" і "карбоциклічний", які використовуються окремо або як частина більшого фрагмента, відносяться до насиченої або частково ненасиченої циклічної аліфатичної моноциклічної або біциклічної кільцевої системи, описаної у даному документі, що містить від 3 до 10 атомів, де аліфатична кільцева система необов'язково заміщена, як визначено вище й описано у даному документі. Циклоаліфатичні групи включають в себе без обмеження циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклогептеніл, циклооктил, циклооктеніл і циклооктадієніл. Терміни "циклоаліфатичний", "карбоцикліл", "карбоцикло" і "карбоциклічний"

також включають в себе аліфатичні кільця, які конденсовані з одним або декількома ароматичними або неароматичними кільцями, такі як декагідронафтил, тетрагідронафтил, декалін або біцикло[2.2.2]октан.

5 Термін "циклоалкіл", що використовується у даному документі, означає насичену циклічну аліфатичну моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, що містить 3-10 атомів. Циклоалкіл може бути необов'язково заміщений, як описано у даному документі. Відповідно до деяких варіантів здійснення, циклоалкіл містить 3-6 атомів вуглецю.

10 Термін "гетероциклоалкіл", що використовується у даному документі, означає насичену або ненасичену аліфатичну кільцеву систему, в якій, щонайменше, один атом вуглецю замінений гетероатомом, вибраним із N, S і O. Гетероциклоалкіл може містити одне або декілька кілець, які можуть бути з'єднані разом у "висячому" положенні або можуть бути конденсовані. Відповідно до одного аспекту, гетероциклоалкіл являє собою 3-7-членну кільцеву систему і включає в себе, наприклад і без обмеження, піперидиніл, піперазиніл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, і т.п.

15 Термін "гетероатом", що використовується у даному документі, означає один або декілька із кисню, сірки, азоту, фосфору або кремнію, і включає в себе будь-яку окислену форму азоту, сірки, фосфору або кремнію; кватернізовану форму будь-якого основного азоту; і можливий для заміщення азот у гетероциклічному кільці, наприклад, N (як 3,4-дигідро-2H-піроліділ), NH (як у піролідинілі) або NR^+ (як у N-заміщеному піролідинілі).

20 Термін "ненасичений", що використовується у даному документі, означає, що фрагмент містить один або декілька ненасичених зв'язків.

Термін "галоген" або "галоген", що використовується у даному документі, означає галоген і включає в себе, наприклад і без обмеження, фтор, хлор, бром, йод, і т.п., і у радіоактивній, і у нерадіоактивній формах.

25 Термін "галогеналкіл", що використовується у даному документі, означає аліфатичну групу, яка заміщена одним або декількома атомами галогену. Відповідно до деяких варіантів здійснення, галогеналкіл відноситься до пергалогенованої аліфатичної групи. Відповідно до деяких варіантів здійснення, галогеналкіл відноситься до алкільної групи, яка заміщена одним або декількома атомами галогену. Типові галогеналкільні групи включають в себе $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2(CF_3)_2$, $-CF_2(CF_3)_2$, і т.п.

30 Термін "арил", окремо або в сполученні, що використовується у даному документі, означає карбоциклічну ароматичну кільцеву систему, що містить одне або декілька кілець, які можуть бути з'єднані разом у "висячому" положенні або можуть бути конденсовані. Відповідно до конкретних варіантів здійснення, арил містить одне, два або три кільця. Відповідно до одного аспекту, арил містить від 5 до 12 кільцевих атомів. Термін "арил", що використовується у даному документі, охоплює ароматичні радикали, такі як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, біфеніл, фенантрин, антрин і аценафтил. "Арильна" група може містити від 1 до 4 замісників, таких як нижчий алкіл, гідроксил, галоген, галогеналкіл, нітро, ціано, алкокси, нижчий алкіламіно й т.п.

40 Термін "гетероарил", окремо або в сполученні, що використовується у даному документі, означає ароматичну систему, в якій, щонайменше, один атом вуглецю замінений гетероатомом, вибраним із N, S і O. Гетероарил може містити одне або декілька кілець, які можуть бути з'єднані разом у "висячому" положенні або можуть бути конденсовані. Відповідно до конкретних варіантів здійснення, гетероарил містить одне, два або три кільця. Відповідно до одного аспекту, гетероарил містить від 5 до 12 кільцевих атомів. Термін "гетероарил", що використовується у даному документі, охоплює гетероароматичні групи, такі як триазоліл, імідазоліл, піроліділ, піразоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, фурил, бензофурил, тієніл, бензотієніл, хіноліділ, оксазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, і т.п. "Гетероарильна" група може містити від 1 до 4 замісників, таких як нижчий алкіл, гідроксил, галоген, галогеналкіл, нітро, ціано, алкокси, нижчий алкіламіно й т.п.

50 При цьому розуміється, що замісники або структури заміщення на сполуках згідно з даним винаходом можуть бути вибрані фахівцем у даній області техніки для отримання сполук, які є хімічно стабільними і можуть бути легко синтезовані відповідно до методик, відомих із рівня техніки, а також у відповідності зі способами, представленими нижче. Загалом, термін "заміщений", з попереднім терміном "необов'язково" або без нього, означає, що один або декілька воднів на позначеному фрагменті замінені придатним замісником. Якщо інше не зазначено особливо, то "необов'язково заміщена" група може містити придатний замісник у будь-якому можливому для заміщення положенні групи, і якщо більш ніж одне положення в будь-якій зазначеній структурі може бути заміщене більш ніж одним замісником, вибраним із

зазначеної групи, то замісник у кожному положенні може бути одним і тим або іншим. Як альтернатива, "необов'язково заміщена" група може бути не заміщеною.

Сполучення замісників, що припускаються даним винаходом, переважно є такими, що призводять до утворення стабільних або хімічно допустимих сполук. Якщо замісник сам по собі заміщений більш ніж однією групою, то при цьому розуміється, що зазначені множинні групи можуть бути розташовані на одному і тому самому атомі вуглецю або на різних атомах вуглецю, за умови отримання стабільної структури. Термін "стабільний", що використовується у даному документі, відноситься до сполук, які по суті не змінюються, будучи підданими умовам, необхідним для їхнього отримання, виявлення, і, відповідно до певних варіантів здійснення, виділення, очищення та використання з однією або декількома цілями, розкритими у даному документі.

Підходящі одновалентні замісники на можливому для заміщення атомі вуглецю "необов'язково заміщеної" групи незалежно являють собою галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, який може бути заміщений R° ; $-CH=CHPh$, який може бути заміщений R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -піридил, який може бути заміщений R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ нерозгалужений або розгалужений алкілен) $O-N(R^\circ)_2$, або $-(C_{1-4}$ нерозгалужений або розгалужений алкілен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, де кожний R° може бути заміщений, як зазначено нижче, і незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - (5-6-членне гетероарильне кільце), або 5-6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки, або, безвідносно наведеного вище визначення, два незалежних R° утворюють разом із атомом(ами), що знаходиться(ються) між ними, 3-12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моноциклічне або біциклічне кільце, що містить 0-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки, які можуть бути заміщені, як визначено нижче.

Підходящі одновалентні замісники на R° (або на кільці, утвореному двома незалежними R° разом з атомами, що знаходяться між ними) незалежно являють собою галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$, (галоген R°), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$, $-O(галогенR^\circ)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$, $-NO_2$, $-SiR^\circ_3$, $-OSiR^\circ_3$, $-C(O)SR^\circ$, $-(C_{1-4}$ нерозгалужений або розгалужений алкілен) $C(O)OR^\circ$, або $-SSR^\circ$, де кожний R° є не заміщеним, а при наявності приставки "галоген" є заміщеним лише одним або декількома галогенами, і необов'язково вибраний із C_{1-4} аліфатичної групи, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки. Підходящі двовалентні замісники на насиченому атомі вуглецю R° включають в себе $=O$ і $=S$.

Підходящі двовалентні замісники на насиченому атомі вуглецю "необов'язково заміщеної" групи включають в себе наступні: $=O$, $=S$, $=NNR^\circ_2$, $=NNHC(O)R^\circ$, $=NNHC(O)OR^\circ$, $=NNHS(O)_2R^\circ$, $=NR^\circ$, $=NOR^\circ$, $-O(C(R^\circ)_2)_{2-3}O-$ і $-S(C(R^\circ)_2)_{2-3}S-$, де кожний незалежний R° вибирають із водню, C_{1-6} аліфатичної групи, яка може бути заміщена, як визначено нижче, або не заміщеного 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню й сірки. Підходящі двовалентні замісники, які пов'язані з віцинальними можливими для заміщення вуглецьми "необов'язково заміщеної" групи включають в себе: $-O(CR^\circ_2)_{2-3}O-$, де кожний незалежний R° вибирають із водню, C_{1-6} аліфатичної групи, яка може бути заміщена, як визначено нижче, або не заміщеного 5-6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0-4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню й сірки.

Підходящі замісники на аліфатичній групі R° включають в себе галоген, $-R^\circ$, $-(галогенR^\circ)$, $-OH$, $-OR^\circ$, $-O(галогенR^\circ)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\circ$, $-NH_2$, $-NHR^\circ$, $-NR^\circ_2$ і $-NO_2$, де кожний R° є не заміщеним, а при наявності приставки "галоген" є заміщеним лише одним або декількома галогенами, і необов'язково являє собою C_{1-4} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5-6-

членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню й сірки.

Підходящі замісники на можливому для заміщення азоті "необов'язково заміщеної" групи включають в себе $-R^+$, $-NR_2^+$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2NR_2^+$, $-C(S)NR_2^+$, $-C(NH)NR_2^+$ і $-N(R^+)S(O)_2R^+$; де кожний R^+ незалежно являє собою водень, C_{1-6} аліфатичну групу, яка може бути заміщена, як визначено нижче, не заміщеного $-OPh$, або не заміщеного 5–6-членного насиченого, частково ненасиченого або арильного кільця, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню та сірки, або, безвідносно наведеного вище визначення, два незалежних R^+ утворюють разом з атомом(ами), що знаходиться(ються) між ними, не заміщене 3–12-членне насичене, частково ненасичене або арильне моноциклічне або біциклічне кільце, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню й сірки.

Підходящі замісники на аліфатичній групі R^+ незалежно являють собою галоген, $-R^*$, $-(\text{галоген}R^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(\text{галоген}R^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR_2^*$ або $-NO_2$, де кожний R^* є не заміщеним, а при наявності приставки "галоген" є заміщеним лише одним або декількома галогенами, і необов'язково являє собою C_{1-4} аліфатичну групу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ або 5–6-членне насичене, частково ненасичене або арильне кільце, що містить 0–4 гетероатомів, незалежно вибраних із азоту, кисню й сірки.

Термін "еквівалент гідрозину", що використовується у даному документі, означає хімічний реагент, який може бути використаний для введення в молекулу фрагмента $-N-N-$. Еквіваленти гідрозину включають в себе гідрозингідрат, а також захищені форми гідрозину, такі як трет-бутилгідрозину карбоксилат.

Термін "відхідна група", що використовується у даному документі, відноситься до функціональної групи, яка вилучється із молекули у процесі хімічної реакції. Відхідні групи включають в себе галогени, а також сульфонатні групи, такі як тозилат і мезилат.

Термін "фармацевтично прийнятна група", що використовується у даному документі, відноситься до таких солей, які підходять у рамках здорового медичного судження для використання в контакт з тканинами людей і нижчих тварин без прояву зайвої токсичності, подразнення, алергійної реакції, і т.п., і співрозмірні прийнятному співвідношенню ризику й користі. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі із рівня техніки. Наприклад, фармацевтично прийнятні солі докладно описані S. M. Berge et al. у документі J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, що відносяться до справи, відомості якого включені у всій своїй повноті у даний документ за допомогою посилання. Фармацевтично прийнятні солі сполук згідно з даним винаходом включають в себе солі, отримані із підходящих неорганічних і органічних кислот і основ, які сумісні з лікуванням пацієнтів.

Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних кислотно-адитивних солей є солі аміногрупи, утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, фосфорна кислота, соляна кислота й перхлорна кислота, або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, щавлева кислота, малеїнова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бурштинова кислота або маленова кислота, або з використанням інших способів, що використовуються у даній області техніки, таких як іонообмін. Інші фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі включають в себе адипати, альгірати, аскорбати, аспартати, бензолсульфонати, бензоати, бісульфати, борати, бутирати, камфорати, камфорсульфонати, цитрати, циклопентанпропіонати, диглюконати, додецилсульфати, етансульфонати, форміати, фумарати, глюкогоптонати, гліцерофосфати, глюконати, гемісульфати, гептаноати, гексаноати, гідройодиди, 2-гідроксіетансульфонати, лактобіонати, лактати, лаурати, лаурилсульфати, малати, малеати, малонати, метансульфонати, 2-нафталінсульфонати, нікотинати, нітрати, олеати, оксалати, пальмітати, памоати, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, фосфати, півалати, пропіонати, стеарати, сукцинати, сульфати, тартрати, тіоціанати, паратолуолсульфонати, ундеканоати, валерати, і т.п.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, типові неорганічні кислоти, які утворюють підходящі солі, включають в себе без винятку соляну, бромистоводневу, сірчану й фосфорну кислоти і кислоти металів, такі як натрію моногідроортофосфат і калію гідросульфат. Типові органічні кислоти, які утворюють підходящі солі, включають в себе моно-, ди- і трикарбонові кислоти. Показовими із числа таких кислот є, наприклад, оцтова, гліколева, молочна, піровиноградна, маленова, бурштинова, глутарова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, малеїнова, гідроксіяблочна, бензойна, гідроксибензойна, фенілоцтова, корична, саліцилова, 2-феноксibenзойна, пара-толуолсульфонова кислоти й інші сульфонові кислоти, такі як метансульфонова кислота й 2-гідроксіетансульфонова кислота. Можуть утворюватися як моно- так і дизаміщені кислотно-адитивні солі, і такі солі можуть існувати у будь-якій гідрованій,

сольватованій або по суті безводній формі. Загалом, кислотно-адитивні солі зазначених сполук є більш розчинними у воді й різних гідрофільних органічних розчинниках, і, як правило, виявляють більш високі значення точки плавлення у порівнянні з їхніми основними формами.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, найбільш підходящі кислотно-адитивні солі сполук формули I являють собою солі, утворені з фармацевтично прийнятними кислотами, і включають в себе, наприклад, солі, утворені з неорганічними кислотами, наприклад, соляною, сірчаною або фосфорною кислотами, і з органічними кислотами, наприклад, бурштиною, малеїною, оцтовою або фумаровою кислотами.

Інші, відмінні від фармацевтично прийнятних, солі, наприклад, оксалати, можуть бути використані, наприклад, при виділенні сполук формули I для лабораторних потреб або для наступного перетворення у фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль. В обсяг даного винаходу також включені основно-адитивні солі (такі як солі натрію, калію й амонію), сольвати і гідрати сполук згідно з даним винаходом. Перетворення даної солі сполуки до бажаної солі сполуки досягається використанням стандартних методик, добре відомих фахівцям в даній області техніки.

"Фармацевтично прийнятна основно-адитивна сіль" являє собою сіль додавання будь-якої нетоксичної органічної або неорганічної основи до кислих сполук, представлених формулою I, або будь-яких їхніх проміжних продуктів. Типові неорганічні основи, які утворюють придатні солі, включають в себе без обмеження гідроксиди літію, натрію, калію, кальцію, магнію або барію. Типові органічні основи, які утворюють підходящі солі, включають в себе аліфатичні, аліциклічні або ароматичні органічні аміни, такі як метиламін, триметиламін і піколін, або аміак. Вибір відповідної солі може бути важливий для того, щоб складноефірна функціональна група, при її наявності, в іншому місці молекули не піддавалася гідролізу. Критерії відбору відповідної солі будуть відомі фахівцям в даній області техніки.

Солі, отримані з відповідних основ, включають в себе солі лужних металів, лужноземельних металів, амонію й $N^+(C_{1-4}\text{алкіл})_4$ солі. Типові солі лужних або лужноземельних металів включають в себе солі натрію, літію, калію, кальцію, магнію, і т.п. Додаткові фармацевтично прийнятні солі включають в себе, у відповідних випадках, нетоксичні солі катіонів амонію, четвертинного амонію й аміну, утворені з використанням протиіонів, таких як галогенід, гідроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нітрат, (нижчий алкіл)сульфонат і арилсульфонат.

Якщо інше не зазначено особливо, то мається на увазі, що описані у даному документі структури також включають всі ізомерні (наприклад, енантіомерні, діастереоізомерні й геометричні (або конформаційні)) форми структури; наприклад, R- і S-конфігурації для кожного асиметричного центра, Z- і E-ізомери по подвійному зв'язку й конформаційні Z- і E-ізомери. Тому, під обсяг даного винаходу підпадають окремі стереохімічні ізомери, а також суміші енантіомерів, діастереоізомерів і геометричних (або конформаційних) ізомерів сполук згідно з даним винаходом. Якщо інше не зазначено особливо, то всі таутомерні форми сполук згідно з даним винаходом підпадають під обсяг даного винаходу.

Крім того, якщо інше не зазначено особливо, то мається на увазі, що описані у даному документі структури також включають в себе сполуки, які відрізняються лише наявністю одного або декількох ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, отримані шляхом заміни водню дейтерієм або тритієм, або вуглецю ^{13}C - або ^{14}C -збагаченим вуглецем, підпадають під обсяг даного винаходу. Такі сполуки застосовні, наприклад, як аналітичні засоби, такі як зонди у біологічних методах аналізу, або як терапевтичні засоби згідно з даним винаходом.

Термін "стереоізомери" є загальним терміном для всіх ізомерів окремої молекули, які відрізняються лише орієнтацією їхніх атомів у просторі. Він включає в себе дзеркальні ізомери (енантіомери), геометричні (цис/транс) ізомери та ізомери сполук більш ніж з одним хіральним центром, які не є дзеркальними відображеннями один одного (діастереоізомери).

Термін "лікувати" або "лікування" означає ослаблення одного або декількох симптомів, усунення причини одного або декількох симптомів, на тимчасовій або постійній основі, або попередження або вповільнення виникнення одного або декількох симптомів, асоційованих із захворюванням або станом.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, яка ефективно лікує або зменшує тяжкість одного або декількох симптомів захворювання або стану.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" означає нетоксичний розчинник, диспергатор, наповнювач, ад'ювант або іншу речовину, яку змішують з активним інгредієнтом для того, щоб дозволити формування фармацевтичної композиції, тобто дозованої форми, здатної до введення пацієнтові. Один приклад такого носія являє собою фармацевтично прийнятне масло, яке зазвичай використовують для парентерального введення. Фармацевтично прийнятні носії добре відомі із рівня техніки.

При поданні елементів, розкритих у даному документі, артиклі "a", "an", "the" і слово "згаданий" призначені для позначення того, що елементи містяться в однині або множині. Терміни "що містить", "що характеризується" та "що включає в себе", як припускається, є не обмежувачими й означають, що можуть бути наявними додаткові елементи, відмінні від перерахованих елементів.

Складання рецептур і введення

Фармацевтично прийнятні композиції

Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою композицію, що містить сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або розчинник. Кількість сполуки в композиції згідно з даним винаходом являє собою кількість, яка є ефективною для CRM1, що піддається вимірюванню інгібування, у біологічному зразку або у пацієнта. Відповідно до певних варіантів здійснення, композицію згідно з даним винаходом складають для введення пацієнтові, що потребує такої композиції. Термін "пацієнт", що використовується у даному документі, означає тварину. Відповідно до деяких варіантів здійснення, така тварина являє собою ссавця. Відповідно до певних варіантів здійснення, такий пацієнт являє собою ветеринарного пацієнта (тобто, відмінного від людини пацієнта-ссавця). Відповідно до деяких варіантів здійснення, такий пацієнт являє собою собаку. Відповідно до інших варіантів здійснення, такий пацієнт являє собою людину.

Вислів "фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або розчинник" відноситься до нетоксичного носія, ад'юванту або розчиннику, який не порушує фармакологічну активність сполуки, разом з якою він включений до складу. Фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти або розчинники, які можуть бути використані в композиціях згідно з даним винаходом, включають в себе без обмеження іонообмінні речовини, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, неповні гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протаміну сульфат, динатрійгідрофосфат, калію гідрофосфат, натрію хлорид, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, магнію трисилікат, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрію карбоксиметилцелюлоза, поліакрилати, воски, блок-співполімери поліетилен-поліоксипропілен, поліетиленгліколь і ланолін.

Композиції згідно з даним винаходом можуть бути введені перорально, парентерально (у т.ч. підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно і внутрішньошкірно), за допомогою інгаляційного спрею, місцево, ректально, назально, буккально, вагінально або за допомогою імплантованого резервуара. Відповідно до деяких варіантів здійснення, представлені сполуки або композиції вводять внутрішньовенно та/або інтраперитонеально.

Термін "парентеральний", що використовується у даному документі, включає в себе підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, внутрішньоочні, інтравітреальні, внутрішньосуглобні, інтрасиновеальні, інтрастернальні, інтратекальні, внутрішньопечінкові, інтраперитонеальні, внутрішньоосередкові й інтракраніальні методики ін'єкції або інфузії. Переважно, композиції вводять перорально, підшкірно, інтраперитонеально або внутрішньовенно. Стерильні ін'єкційні форми композицій згідно з даним винаходом можуть являти собою водну або масляну суспензію. Такі суспензії можуть бути складені відповідно до методик, відомих у даній області техніки, з використанням підходящих засобів, що сприяють диспергуванню, або зволожувачів і засобів, що сприяють суспендуванню. Стерильний ін'єкційний препарат також може являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі. У числі прийнятних основ і розчинників, які можуть бути використані, перебувають вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або середовище для суспендування традиційно застосовуються стерильні нелетучі масла.

Фармацевтично прийнятні композиції згідно з даним винаходом можуть бути введені перорально у будь-якій перорально прийнятній лікарській формі, включаючи без обмеження капсули, таблетки, водні суспензії та розчини. У випадку таблеток для перорального застосування, носії, що традиційно використовуються, включають в себе лактозу та кукурудзяний крохмаль. Також зазвичай додають змащення, такі як стеарат магнію. Для перорального введення у формі капсул, застосовні розріджувачі включають в себе лактозу та висушений кукурудзяний крохмаль. Якщо для перорального застосування потрібні водні суспензії, то активний інгредієнт змішують з емульгатором і засобом, що сприяє суспендуванню. При бажанні, також можуть бути додані деякі підсолоджувачі, смакоароматизатори або барвники. Відповідно до деяких варіантів здійснення, представлена пероральна лікарська

форма складена для негайного вивільнення або тривалого/уповільненого вивільнення. Відповідно до деяких варіантів здійснення, така композиція підходить для буккального або під'язикового введення, включаючи таблетки, ледяники і пастилки. Представлена сполука також може знаходитися у мікроінкапсульованій формі.

5 Як альтернатива, фармацевтично прийнятні композиції згідно з даним винаходом можуть бути введені у формі супозиторіїв для ректального введення. Фармацевтично прийнятні композиції згідно з даним винаходом можуть бути також введені місцево, особливо якщо об'єкт лікування включає в себе області або органи, легкодоступні для місцевого застосування, включаючи захворювання очей, шкіри або нижніх відділів кишечника. Придатні місцеві лікарські форми легко готуються для кожної із таких областей або органів.

10 Місцеве застосування для нижніх відділів кишечника може бути здійснене у формі ректального супозиторію (див. вище) або у формі, що підходить для клізми.

Для офтальмічного застосування, фармацевтично прийнятні композиції можуть бути складені у вигляді мікронізованих суспензій або включені до складу мазі, такої як вазелін.

15 Фармацевтично прийнятні композиції згідно з даним винаходом можуть бути також введені за допомогою назального аерозолю або інгаляції.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, фармацевтично прийнятні композиції згідно з даним винаходом складають для інтраперитонеального введення.

20 Кількість сполук згідно з даним винаходом, яка може бути об'єднана з речовинами носіями з отриманням композиції в стандартній лікарській формі, буде варіювати залежно від реципієнта, що піддається лікуванню, і конкретного способу введення. Відповідно до одного варіанта здійснення, композицію складають таким чином, що пацієнтові, який отримує композицію, може бути введена доза інгібітора від 0,01 до 100 мг/кг маси тіла на добу. Відповідно до іншого варіанта здійснення, дозування становить приблизно від 0,5 до 100 мг/кг маси тіла, або від 1 мг до 1000 мг/дозу, кожні 4 - 120 годин, або відповідно до вимог для конкретних ліків. 25 Зазвичай, фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом будуть вводитися приблизно від 1 до 6 разів на добу.

Варто розуміти, що конкретне дозування та режим лікування для кожного конкретного пацієнта буде залежати від цілого ряду факторів, включаючи активність конкретної сполуки, що 30 використовується, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, раціон харчування, час введення, швидкість виведення, сполучення ліків, судження лікаря й тяжкість конкретного захворювання, що підлягає лікуванню. Кількість сполуки згідно з даним винаходом у композиції також буде залежати від конкретної сполуки у цій композиції.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, така композиція також включає в себе один або 35 декілька додаткових терапевтичних або профілактичних засобів. Якщо такі композиції згідно з даним винаходом містять сполучення сполук формул, описаних у даному документі, і одного або декількох додаткових терапевтичних або профілактичних засобів, то як сполука, так і додатковий засіб повинні бути наявними у дозованих кількостях, що становлять приблизно від 1 до 100 %, і більш переважно приблизно від 5 до 95 %, відносно дозування, яке зазвичай 40 вводять у режимі монотерапії. Додаткові засоби можуть бути введені окремо від сполук згідно з даним винаходом, як частина режиму багаторазового прийому. Як альтернатива, додаткові засоби можуть являти собою частину стандартної лікарської форми, будучи змішаними в одній композиції разом із сполукою згідно з даним винаходом.

При необхідності, після поліпшення стану пацієнта може бути введена підтримуюча доза 45 сполуки, композиції або сполучення згідно з даним винаходом. Відповідно, дозування або частота введення, або і те й інше, можуть бути знижені залежно від симптомів до рівня, при якому підтримується поліпшений стан, якщо симптоми були полегшені до бажаного рівня. Проте, при кожному рецидиві симптомів захворювання пацієнтам може знадобитися періодичне лікування на довгостроковій основі.

50 Використання сполук і фармацевтично прийнятних композицій

Сполуки і композиції, описані у даному документі, зазвичай використовують для інгібування CRM1, а тому вони застосовні для лікування одного або декількох порушень, асоційованих з активністю CRM1. Таким чином, відповідно до певних варіантів здійснення, даний винахід 55 відноситься до способу лікування опосередкованого CRM1 порушення, що включає в себе етап введення пацієнтові, що потребує цього, сполуки згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі або композиції. Сполуки і композиції, описані у даному документі, також можуть бути введені у культури клітин, наприклад, *in vitro* або *ex vivo*, або суб'єктові, наприклад, *in vivo*, для лікування, профілактики та/або діагностики цілого ряду порушень, включаючи порушення, описані нижче у даному документі.

Активність сполуки, яку використовують у даному винаході як інгібітор CRM1, може бути оцінена *in vitro*, *in vivo* або на лінії клітин. Докладні умови для оцінки сполуки, яку використовують у даному винаході, як інгібітор CRM1, викладені у розділі "Приклади".

Термін "опосередковане CRM1 порушення або стан" або "порушення або стан, асоційований з активністю CRM1", що використовується у даному документі, означає будь-яке захворювання або інший хворобливий стан, у якому бере участь CRM1. Відповідно, інший варіант здійснення даного винаходу відноситься до лікування або полегшення тяжкості одного або декількох захворювань, в яких бере участь CRM1. Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способів лікування захворювання, асоційованого з експресією або активністю p53, p73, p21, pRB, p27, IκB, NFκB, c-Abl, білків FOXO, COX-2, у суб'єкта, що включає в себе введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної у даному документі. Відповідно до іншого варіанта здійснення, даний винахід відноситься до способу лікування або полегшення тяжкості захворювання або стану, вибраного із проліферативного порушення (наприклад, злоякісна пухлина), запального порушення, аутоімунного порушення, вірусної інфекції, офтальмологічного порушення або нейродегенеративного порушення, причому цей спосіб включає в себе введення пацієнтові, що потребує цього, сполуки або композиції згідно з даним винаходом. Відповідно до більш конкретного варіанта здійснення, даний винахід відноситься до способу лікування або полегшення тяжкості злоякісної пухлини. Конкретні приклади згаданих вище порушень докладно викладені нижче.

Види злоякісної пухлини, що піддаються лікуванню сполуками згідно з даним винаходом, включають в себе без обмеження злоякісні пухлини системи крові (лейкози, лімфоми, міеломи, мієлодиспластичні та мієлопроліферативні синдроми) і солідні пухлини (карциноми, такі як пухлини передміхурової залози, молочної залози, легені, товстого кишечника, підшлункової залози, нирок, яєчників, а також м'яких тканин, і остеосаркоми, і стромальні пухлини). Злоякісна пухлина молочної залози (BC) може включати в себе базально-подібну злоякісну пухлину молочної залози (BLBC), злоякісну пухлину молочної залози з потрійним негативним фенотипом (TNBC) і злоякісну пухлину молочної залози, що є і BLBC, і TNBC. Крім того, злоякісна пухлина молочної залози може включати в себе інвазивну або неінвазивну проточну або лобулярну карциному, тубулярну, медулярну, муцинозну, папілярну, гратчастоподібну карциному молочних залоз, злоякісну пухлину молочної залози у чоловіків, рецидивуючу або метастатичну злоякісну пухлину молочної залози, філоїдну пухлину молочної залози, хворобу Педжета молочної залози.

Запальні порушення, що піддаються лікуванню сполуками згідно з даним винаходом, включають в себе без обмеження розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, дегенеративне захворювання суглобів, системну червону вовчанку, системну склеродермію, синдроми васкуліту (малих, середніх і великих судин), атеросклероз, запальне захворювання кишечника, синдром подразненого кишечника, хворобу Крона, слизовий коліт, виразковий коліт, гастрит, сепсис, псоріаз й інші дерматологічні запальні порушення (такі як екзема, atopічний дерматит, контактний дерматит, кропивниця, склеродермія, псоріаз і дерматоз із гострими запальними компонентами, пемфігус, пемфігоїд, алергійний дерматит) і синдроми кропивниці. Відповідно до деяких варіантів здійснення, порушення або стан, асоційований з активністю CRM1, являє собою розсіяний склероз, синдром подразненого кишечника, ревматоїдний артрит, псоріаз або інші дерматологічні запальні порушення.

Вірусні захворювання, що піддаються лікуванню сполуками згідно з даним винаходом, включають в себе без обмеження гострий фебрильний фарингіт, фарингокон'юнктивальну лихоманку, епідемічний кератокон'юнктивіт, дитячий гастроентерит, інфекції Коксаки, інфекційний моновірус, лімфому Беркіта, гострий гепатит, хронічний гепатит, цироз печінки, гепатоцелюлярну карциному, первинну інфекцію HSV-1 (наприклад, гінгівостоматит у дітей, тонзиліт і фарингіт у дорослих, кератокон'юнктивіт), латентну інфекцію HSV-1 (наприклад, герпес губи і герпетична лихоманка), первинну інфекцію HSV-2, латентну інфекцію HSV-2, асептичний менінгіт, інфекційний моновірус, інклюзивну цитомегалію, саркому Капоши, багатоосередкову хворобу Кастлемана, первинну випітну лімфому, СНІД, грип, синдром Рейє, кір, постінфекційний енцефаломієліт, епідемічний паротит, гіперпластичні епітеліальні ураження (наприклад, звичайні, плоскі, плантарні й аногенітальні бородавки, ларингеальні папіломи, бородавчаста епідермодисплазія), карциному шийки матки, сквамозно-клітинну карциному, круп, пневмонію, бронхіоліт, застуду, поліомієліт, сказ, гриппоподібний синдром, важкий бронхіоліт із пневмонією, кореву краснуху, вроджену краснуху, вітряну віспу й оперізуючий герпес. Вірусні захворювання, що піддаються лікуванню сполуками згідно з даним винаходом, також включають в себе хронічні вірусні інфекції, включаючи гепатит В і гепатит С.

Типові офтальмологічні порушення включають в себе без обмеження макулярний набряк (діабетичний і не діабетичний макулярний набряк), вікову макулярну дегенерацію (вологу й суху форми), вікову дископодібну макулярну дегенерацію, кістоїдний макулярний набряк, палпебральний набряк, набряк сітківки, діабетичну ретинопатію, хоріоретинопатію, неоваскулярну макулопатію, неоваскулярну глаукому, увеїт, ірит, васкуліт сітківки, ендоефталміт, панофтальміт, метастатичну офтальмію, хороїдит, пігментний епітеліт сітківки, кон'юнктивіт, цикліт, склерит, епісклерит, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит зорового нерва, кератит, блефарит, ексудативне відшарування сітківки, виразку роговиці, кон'юнктивальну виразку, хронічний монетоподібний кератит, офтальмічне захворювання, асоційоване з гіпоксією або ішемією, ретинопатію недоношеності, проліферативну діабетичну ретинопатію, поліпоподібну хоріоїдальну васкулопатію, ретинальну ангиоматозну проліферацію, оклюзію артерії сітківки, оклюзію вени сітківки, хворобу Коутса, сімейну ексудативну вітреоретинопатію, хворобу відсутності пульсу (хворобу Такаюсу), хворобу Ілза, синдром антифосфоліпідних антитіл, лейкозну ретинопатію, синдром підвищеної в'язкості крові, макроглобулінемію, інтерферон-асоційовану ретинопатію, гіпертензивну ретинопатію, променеву ретинопатію, рогівковий епітеліальний дефіцит стовбурних клітин або катаракту.

Нейродегенеративні захворювання, що піддаються лікуванню сполуками згідно з даним винаходом, включають в себе без обмеження хвороби Паркінсона, Альцгеймера і Гентингтона та бічний аміотрофічний склероз (ALS/хворобу Лу Геріга). Відповідно до деяких варіантів здійснення, порушення або стан, асоційований з активністю CRM1, являє собою ALS.

Сполуки і композиції, описані у даному документі, також можуть бути використані для лікування порушень з аномальним тканинним росту і фіброзом, включаючи дилативну кардіоміопатію, гіпертрофічну кардіоміопатію, рестриктивну кардіоміопатію, легеневий фіброз, фіброз печінки, гломерулонефрит й інші ниркові порушення.

Сполуки і композиції, описані у даному документі, можуть також бути використані для лікування порушень прийому їжі, таких як ожиріння й гіперфагія. Відповідно до деяких варіантів здійснення, порушення або стан, асоційований з активністю CRM1, являє собою ожиріння.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, порушення або стан, асоційований з активністю CRM1, являє собою м'язову дистрофію, артрит, наприклад, остеоартрит і ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, травматичне ушкодження головного мозку, ушкодження спинного мозку, сепсис, ревматичну хворобу, злоякісну пухлину, атеросклероз, цукровий діабет 1 типу, цукровий діабет 2 типу, лептоспіроз, хворобу нирок, глаукому, хворобу сітківки, старіння, головний біль, біль, комплексний регіональний болевий синдром, гіпертрофію міокарда, м'язову атрофію, катаболічні порушення, ожиріння, затримку розвитку плода, гіперхолестеринемію, захворювання серця, хронічну серцеву недостатність, ішемію/реперфузію, інсульт, церебральну аневризму, стенокардію, хворобу легенів, муковісцидоз, ушкодження легенів індуковане кислотами, легеневу гіпертензію, бронхіальну астму, хронічну обструктивну хворобу легенів, синдром Шегрена, хворобу галінових мембран, хворобу нирок, гломерулярну хворобу, алкогольну хворобу печінки, захворювання кишечника, перитонеальний ендометріоз, шкірні хвороби, назальний синусит, мезотеліому, ангідротичну ектодермальну дисплазію-ID, хворобу Бехчета, пігментний дерматоз, туберкульоз, бронхіальну астму, хворобу Крона, коліт, алергійні захворювання очей, апендицит, хворобу Паджета, панкреатит, періодонтит, ендометріоз, запальне захворювання кишечника, запальне захворювання легенів, кремній-індуковані хвороби, нічне апное, СНІД, HIV-1, аутоімунні захворювання, антифосфоліпідний синдром, вовчанку, вовчанковий нефрит, сімейну середземноморську лихоманку, спадкоємний синдром перемешованої лихоманки, хвороби психосоціального стресу, нейропатологічні захворювання, сімейну амілоїдотичну полінейропатію, запальну нейропатію, хворобу Паркінсона, розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Гентингтона, катаракти або втрату слуху.

Відповідно до інших варіантів здійснення, порушення або стан, асоційований з активністю CRM1, являє собою травму голови, увеїт, запальний біль, алерген-індуковану бронхіальну астму, відмінну від алерген-індукованої бронхіальну астму, гломерулонефрит, виразковий коліт, некротизуючий ентероколіт, гіперімунглобулінемію D з поверненою лихоманкою (HIDS), періодичний синдром, асоційований з TNF рецептором (TRAPS), кріопірин-асоційовані періодичні синдроми, синдром Макла-Уелса (кропивниця + глухуватість + амілоїдоз), сімейну холодову кропивницю, мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID), перемешовану лихоманку, виразковий стоматит, фарингіт і аденіт (PFAPA синдром), синдром Блау, гнійний безмікробний артрит, гангренозну піодермію, акне (PAPA), дефіцит антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 (DIRA), субарахноїдальна кровотеча, полікістоз нирок, трансплантат, органний трансплантат, тканинний трансплантат, мієлодиспластичний синдром, запалення,

індуковане подразнюючою речовиною, запалення, індуковане подразнюючою рослинною речовиною, запалення, індуковане сумахом отрутним/маслом урушіюла, запалення, індуковане хімічним подразником, запалення, індуковане бджолою отрутою, запалення, індуковане укусом комах, сонячний опік, опіки, дерматит, ендотоксемію, ушкодження легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром, алкогольний гепатит або ушкодження нирок, обумовлене паразитарними інфекціями.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, сполука або композиція, описана у даному документі, можуть бути використані для лікування або профілактики алергійних і респіраторних порушень, включаючи бронхіальну астму, бронхіт, легеневий фіброз, алергійний риніт, кисневу токсичність, емфізему, хронічний бронхіт, гострий респіраторний дистрес-синдром і будь-яку хронічну обструктивну хворобу легенів (COPD).

Інший варіант здійснення даного винаходу являє собою використання сполуки формули I для виробництва лікарського засобу для лікування порушення або стану, асоційованого з активністю CRM1. Відповідно до інших аспектів, даний винахід відноситься до використання сполуки формули I для виробництва лікарського засобу для лікування у суб'єкта захворювання, асоційованого з експресією або активністю p53, p73, p21, pRB, p27, IκB, NFκB, c-Abl, білків FOXO або COX-2. Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до використання сполуки формули I для виробництва лікарського засобу для лікування будь-якого виду злоякісної пухлини і/або неопластических порушень, ангиогенезу, аутоімунних порушень, запальних порушень і/або захворювань, епігенетичних гормональних порушень та/або захворювань, вірусних захворювань, нейродегенеративних порушень та/або захворювань й офтальмологічних порушень.

Відповідно до деяких варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способу інгібування CRM1 у біологічному зразку або у пацієнта, що включає в себе приведення біологічного зразка в контакт із фармацевтично прийнятною сіллю сполуки формули I або з її фармацевтично прийнятною композицією, або введення її пацієнтові.

Неопластичні порушення

Сполука або композиція, описана у даному документі, може бути використана для лікування неопластичного порушення. Термін "неопластичне порушення" являє собою захворювання або порушення, що характеризується клітинами, які мають здатність до автономного росту або реплікації, наприклад, аномальний статус або стан, що характеризується проліферативним ростом клітин, доброякісним або злоякісним. Типові неопластичні порушення включають в себе: карциному, саркому (наприклад, м'яких тканин), остеосаркому, метастатичні порушення (наприклад, пухлини, що виникають у передміхуровій залозі, головному мозку, костях, шлунково-кишковому тракті, легенях, молочних залозах, яєчниках, шийці матки, підшлунковій залозі, нирках, голові та шиї, печінці), неопластичні порушення системи кровотворення (наприклад, лейкози, лімфоми, мієлома й інші злоякісні порушення плазматичних клітин) і метастатичні пухлини. Відповідно до одного варіанта здійснення, злоякісну пухлину, що підлягає лікуванню, вибирають зі злоякісної пухлини молочної залози, яєчників, шийки матки, шлунково-кишкового тракту, передміхурової залози, товстої кишки, легенів, нирок, головного мозку, печінки і підшлункової залози. Лікування сполукою згідно з даним винаходом може здійснюватися в кількості, ефективній для полегшення, щонайменше, одного симптому неопластичного порушення, наприклад, зниження проліферації клітин, зниження маси пухлини, і т.п.

Відповідно до одного варіанта здійснення, неопластичне порушення являє собою базально-подібну злоякісну пухлину молочної залози (BLBC). BLBC становлять до 15 % випадків злоякісної пухлини молочної залози (BC) і зазвичай являють собою злоякісну пухлину молочної залози з потрійним негативним фенотипом (TNBC), що характеризується недоліком ER, прогестеронового рецептора PR, і ампліфікацією HER-2. Відповідно до конкретного варіанта здійснення, злоякісна пухлина молочної залози являє собою TNBC. Крім того, найбільш BRCA1-асоційовані BC являють собою BLBC і TNBC, що експресують базальні цитокератини й EGFR. BLBC характеризується агресивним фенотипом, високим ступенем гістологічного диференціювання й несприятливими клінічними результатами з високим ступенем рецидиву й метастазування.

Сукупна терапія

Відповідно до деяких варіантів здійснення, сполуку, описану у даному документі, вводять разом із додатковим "другим" терапевтичним засобом або способом лікування. Вибір другого терапевтичного засобу здійснюють із будь-якого засобу, який зазвичай використовують як монотерапію для лікування зазначеного захворювання або стану. Термін "введений разом", що використовується у даному документі, і близькі терміни відносяться до одночасного або

послідовного введення терапевтичних засобів відповідно до даного винаходу. Наприклад, сполука згідно з даним винаходом може бути введена одночасно або послідовно з іншим терапевтичним засобом, в окремих стандартних лікарських формах або разом в одній стандартній лікарській формі. Відповідно, даний винахід відноситься до одиничної стандартної лікарської форми, що містить сполуку формули I, додатковий терапевтичний засіб і фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або розчинник.

Відповідно до одного варіанта здійснення даного винаходу, при якому суб'єктові вводять другий терапевтичний засіб, ефективна кількість сполуки згідно з даним винаходом є меншою, ніж її ефективна кількість під час відсутності введення другого терапевтичного засобу. Відповідно до іншого варіанта здійснення, ефективна кількість другого терапевтичного засобу є меншою, ніж його ефективна кількість під час відсутності введення сполуки згідно з даним винаходом. Таким чином, небажані побічні ефекти, асоційовані з високими дозами кожного із засобів, можуть бути мінімізовані. Інші потенційні переваги (включаючи без обмеження поліпшені режими дозування й/або знижену ціну на ліки) будуть очевидні фахівцеві у даній області техніки.

Типові додаткові способи лікування злоякісної пухлини включають в себе, наприклад: хіміотерапію, таргетну терапію, таку як терапія антитілами, інгібіторами кіназ, імунотерапія та гормональна терапія, епігенетичну терапію, протеосомні інгібітори й антиангіогенну терапію. Приклади кожного із зазначених видів лікування представлені нижче.

Приклади хіміотерапевтичних засобів, які використовують у терапії раку включають в себе, наприклад, антиметаболіти (наприклад, фолієва кислота, пурин і похідні піримідину) і алкілюючі засоби (наприклад, хлорметин, нітрозосечовина, платина, алкілсульфонати, гідразини, триазени, азиридины, веретенна отрута, цитотоксичні засоби, інгібітори топоізомераз, і ін.). Типові засоби включають в себе акларубіцин, актиноміцин, алітретиноїн, алтретамін, аміноптерин, амінолевулінову кислоту, амрубіцин, амсакрин, анагрелід, триоксид миш'яку, аспарагіназу, атрасентан, белотекан, бексаротен, бендамустин, блеоміцин, бортезоміб, бусульфан, камптотекін, капецитабін, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибін, клофарабін, кризантаспазу, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, даунорубіцин, децитабін, демеколцин, доцетаксел, доксорубіцин, ефапроксирал, елескломол, елсамітруцин, еноцитабін, епірубіцин, естрамустин, етоглуцид, етопозид, флоксурудин, флударабін, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабін, імпланти гліаделу, гідроксикарбамід, гідроксисечовину, ідарубіцин, іфосфамід, іринотекан, ірофулвен, іксабепілон, ларотаксел, лейковорин, ліпосомальний доксорубіцин, ліпосомальний даунорубіцин, лонідамін, ломустин, локантон, манноссульфан, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, метиламінолевулінат, мітобронітол, мітогуазон, мітотан, мітоміцин, мітоксантрон, недаплатин, німустин, облімерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклітаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пірарубіцин, піксантрон, плікаміцин, порфімер натрію, преднімустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранімустин, рубітекан, сапацитабін, семустин, ситиماген цераденовек, стратаплатин, стрептозоцин, талапорфін, тегафур-урацил, темопорфін, темозоломід, теніпозид, тесетаксел, тестолактон, тетранітрат, тіотеп, тіазофури, тіогуанін, типіфарніб, топотекан, трабектедин, триазиквон, триетиленамеламін, триплатин, третиноїн, треосульфан, трофосфамід, урамустин, валрубіцин, вертепорфін, вінбластин, вінкрисдин, віндезин, вінфлуїн, вінорелбін, вориностат, зорубіцин й інші цитостатичні або цитотоксичні засоби, описані у даному документі.

Оскільки деякі ліки працюють краще разом, ніж окремо, часто одночасно вводять два або декілька ліків. Часто, як сукупна хіміотерапія використовують два або декілька хіміотерапевтичних засобів. Відповідно до деяких варіантів здійснення, хіміотерапевтичні засоби (включаючи сукупну хіміотерапію) можуть бути використані у сполученні зі сполукою, описаною у даному документі.

Таргетна терапія являє собою застосування засобів, специфічних для розрегульованих білків злоякісних пухлинних клітин. Низькомолекулярні ліки таргетної терапії зазвичай являють собою інгібітори ферментативних доменів мутуваних білків, оверекспресованих білків або інших укр. необхідних білків у злоякісній пухлинній клітині. Основними прикладами є інгібітори тирозинкінази, такі як акситиніб, босутиніб, цедираніб, десатиніб, еролотиніб, іматиніб, гефітиніб, лапатиніб, лестауртиніб, нілотиніб, семаксаніб, сорафеніб, сунітиніб і вандетаніб, а також інгібітори циклін-залежної кінази, такі як алвоцидиб і селіцикліб. Терапія моноклональними антитілами являє собою іншу стратегію, при якій терапевтичний засіб являє собою антитіло, що специфічно зв'язується з білком на поверхні злоякісних пухлинних клітин. Приклади включають в себе анти-HER2/нег-антитіло трастузумаб (Герцептин®), який зазвичай використовують при злоякісній пухлині молочної залози, і анти-CD20-антитіло ритуксимаб і

тозитумомаб, які зазвичай використовують при різних злоякісних пухлинах В-клітин. Інші типові антитіла включають в себе цетуксимаб, панітумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, едреколомаб і гемтузумаб. Типові складені білки включають в себе афліберцепт і денілейкіндіфтитокс. Відповідно до деяких варіантів здійснення, таргетна терапія може бути використана у сполученні зі сполукою, описаною у даному документі, наприклад, з Глівек (Vignari and Wang 2001).

Як "самонавідний пристрій" таргетна терапія також може втягувати малі пептиди, які можуть зв'язуватися з поверхневими рецепторами клітин або ураженим позаклітинним матриксом, що оточують пухлину. Радіонукліди, прикріплені до таких пептидів (наприклад, RGD), згодом убивають злоякісну пухлинну клітину, якщо цей нуклід розпадається поблизу від такої клітини. Приклад такої терапії включає в себе BEXXAR®.

Антиангіогенна терапія може включати в себе інгібітори кіназ, націлені на судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), такі як сунітиніб, сорафеніб, або моноклональні антитіла або рецепторні "пастки" для VEGF або VEGF-рецептора, включаючи бевацизумаб або VEGF-Трап, або талідомід або його аналоги (леналідомід, помалідомід), або засоби, націлені на відмінні від VEGF ангіогенні мішені, такі як фактор росту фібробластів (FGF), ангіопоетини або ангіостатин або ендостатин.

Епігенетична терапія включає в себе інгібітори ферментів, що контролюють епігенетичні модифікації, зокрема ДНК метилтрансферази і гістондеацетилази, що демонстрували багатообіцяючі протипухлинні ефекти у відношенні деяких їхніх злоякісних пухлин, а також антисмислові олігонуклеотиди і міРНК.

Імунотерапія злоякісних пухлин відноситься до різноманітного набору терапевтичних стратегій, призначених для індукції власної імунної системи пацієнта для боротьби з пухлиною. Сучасні способи індукції імунної відповіді проти пухлин включають в себе внутрішньоміхурову BCG імунотерапію для поверхневої злоякісної пухлини сечового міхура, злоякісної пухлини передміхурової залози, вакцину "Провендж" і використання інтерферонів та інших цитокінів для індукції імунної відповіді у пацієнтів з нирково-клітинною карциномою й меланою.

Алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурних клітин може розглядатися як форма імунотерапії, оскільки імунні клітини донора часто атакують пухлину в реакції трансплантат-проти-пухлини. Відповідно до деяких варіантів здійснення, імунотерапевтичні засоби можуть бути використані у сполученні зі сполукою, описаною у даному документі.

Засоби гормональної терапії припускають введення агоністів гормонів або антагоністів гормонів і включають в себе ретиноїди/ретиноеву кислоту, сполуки, які інгібують естроген або тестостерон, а також введення прогестогенів.

Представлене вище розкриття в цілому, описує даний винахід. Більш повне розуміння може бути отримане за допомогою посилання на наступні конкретні приклади. Зазначені приклади описані винятково з метою ілюстрації й не призначені для обмеження обсягу даного винаходу. Зміни форми і заміна еквівалентів передбачені, коли обставини припускають або визначають доцільність цього. Хоча у даному документі використовувалися конкретні терміни, такі терміни призначені для описової мети, а не з метою обмеження.

Пояснення на прикладах

Скорочення

атм	атмосфер
водн.	водний
BINAP	2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил
Boc	трет-бутоксикарбоніл
CDI	N, N'-карбонілдіімідазол
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
DCC	N, N-дициклогексилкарбодіімід
DCM	дихлорметан
DBU	діаза(1,3)біцикло[5.4.0]ундекан
DIC	N, N'-діізопропілкарбодіімід
DIPEA	N, N-діізопропілетиламін
DMAP	N, N-диметил-4-амінопіридин
DMF	N, N-диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
DPPF	(дифенілфосфіно)фероцен
EA	етилацетат
EDCI	N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид

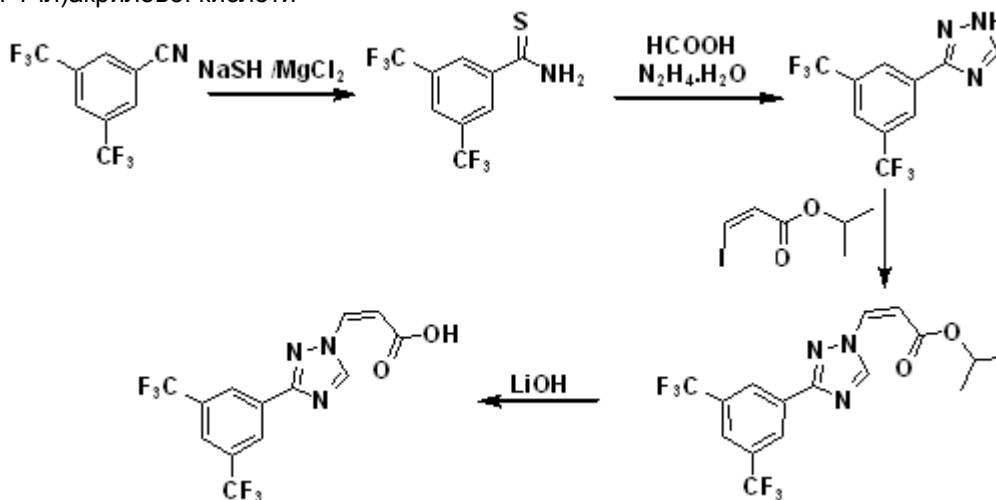
EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід
екв.	еквівалент(ів)
Et ₂ O	діетиловий ефір
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
Et	йодетан
Et	етил
Fmoc	9-флуоренілметилоксикарбоніл
GC	газова хроматографія
год.	година(н)
HetAr	гетероарил
HOBT	N-гідроксибензотриазол
HBTU	O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N'-тетраметилуронія гексафторфосфат
HPLC	високоефективна рідинна хроматографія
LAH	літію алюмогідрид
LCMS	рідинна хроматографія/мас-спектрометрія
MCPBA	мета-хлорпероксибензойна кислота
MeCN	ацетонітрил
MeOH	метанол
хв	хвилин
Me	йодіетан
MeMgCl	метилмагнійхлорид
Me	метил
NaOAc	натрію ацетат
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
NMP	N-метилпіролідон
о.н.	протягом ночі
к. т.	кімнатна температура
RT	час утримання
T3P	пропілфосфоновий ангідрид
TEA	триетиламін
THF	тетрагідрофуран
TLC	тонкошарова хроматографія

- Протягом усього подальшого опису процесів варто розуміти, що при необхідності різні реагенти і проміжні продукти можуть бути забезпечені підходящими захисними групами, а згодом позбавлені захисту, способом, який добре відомий фахівцям в області органічного синтезу. Традиційні методи використання таких захисних груп, а також приклади підходящих захисних груп, описані, наприклад, у "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). Також варто розуміти, що перетворення групи або замісника в іншу групу або замісник за допомогою хімічної маніпуляції може проводитися на будь-якому проміжному продукті або кінцевому продукті на всій послідовності синтезу кінцевого продукту, у процесі якого можливий тип перетворення обмежується лише початковою несумісністю інших наявних у молекули функціональних груп з умовами або реагентами, що використовуються для перетворення на цій стадії. Так види початкової несумісності, і способи їхнього подолання шляхом проведення відповідних перетворень і стадій синтезу у придатному порядку, будуть добре зрозумілі фахівцям в області органічного синтезу. Приклади перетворень представлені нижче, і варто розуміти, що описані перетворення не обмежуються лише однотипними групами або замісниками, стосовно до яких описані перетворення. Описи і посилання на інші підходящі перетворення представлені у "Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations" R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Описи і посилання на інші підходящі реакції описані у підручниках з органічної хімії, наприклад, в "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) або "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994). Методики очищення проміжних продуктів і кінцевих продуктів включають в себе, наприклад, прямофазну й звернено-фазну хроматографію на колонці або обертовій платформі, перекристалізацію, дистиляцію й екстрагування рідини

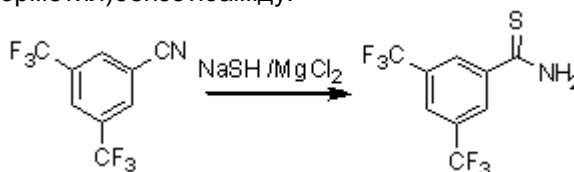
рідиною або екстрагування твердої речовини рідиною, які будуть добре зрозумілі фахівцями у даній області техніки. Визначення замісників і груп є тими самими, що й описані для формули I, за винятком випадків з різним тлумаченням. Якщо інше не зазначено особливо, то терміни "кімнатна температура" і "температура навколишнього середовища" повинні означати

5 температуру від 16 до 25 °C. Якщо інше не зазначено особливо, то термін "сублімація" стосовно до розчинника повинен означати температуру, рівну або перевищуючу точку кипіння розчинника.

Приклад 1: Синтез проміжного продукту, (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти



Синтез 3,5-біс(трифторметил)бензотіоаміду:

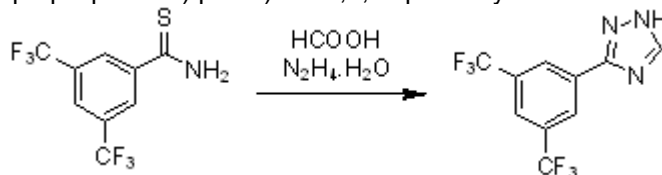


У тригорлу круглодонну колбу ємністю 2 л завантажували розчин 3,5-біс(трифторметил)бензонітрилу (200 г) в DMF (1 л). Потім, розчин обробляли NaSH (123,7 г, 2,0 екв.) і MgCl₂ (186,7 г, 1,0 екв.), і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 3 годин. Суміш

15 вливали у крижану крихту у воді (10 л), і екстрагували сполуку EtOAc (3 × 1 л). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним сольовим розчином (3 × 100 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 205 г

20 цільового неочищеного 3,5-біс(трифторметил)бензотіоаміду (вихід: 90 %), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Синтез 3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу:

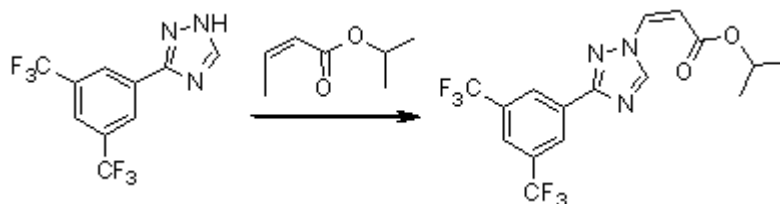


У тригорлу круглодонну колбу ємністю 5 л завантажували розчин 3,5-біс(трифторметил)бензотіоаміду (205,65 г) в DMF (1,03 л). По краплях додавали гідрозину гідрат (73,2 мл, 2,0 екв.), і перемішували реакційну суміш при к. т. протягом 1 год. По краплях

25 додавали HCOOH (1,03 л), і нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником при 90 °C протягом 3 годин. Після охолодження до к. т., реакційну суміш вливали у насичений водний розчин бікарбонату натрію (7 л) й екстрагували EtOAc (3 × 1 л). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним сольовим розчином (3 × 500 мл), сушили над безводним Na₂SO₄,

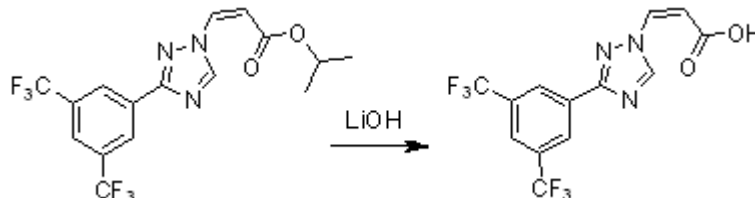
30 фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 180 г неочищеної сполуки. Неочищену речовину перемішували з петролейним ефіром (3 × 500 мл), фільтрували і сушили з отриманням 160 г 3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу, отриманого у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (вихід: 75 %).

Синтез (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату:



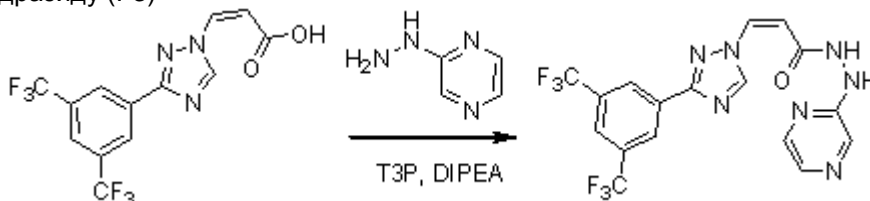
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 2 л завантажували розчин 3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу (160 г) в DMF (960 мл). Розчин обробляли DABCO (127,74 г, 2 екв.) і перемішували протягом 30 хв, після чого по краплях додавали (Z)-ізопропіл 3-йодакрилат (150,32 г, 1,1 екв.). Через приблизно 1 годину, реакційну суміш вливали у крижану крихту у воді (5 л) і екстрагували EtOAc (3 × 1 л). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним сольовим розчином (3 × 100 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 250 г неочищеної сполуки, яку очищали методом колонкової хроматографії (силікагель 60/120 меш) з використанням градієнта етилацетату в н-гексані (колонку набивали у гексані, і цільова сполука починала елююватися при 2 % EtOAc у н-гексані). Фракції, що містять цільові продукти, поєднували з отриманням 138 г чистої цільової сполуки (вихід: 61 %).

Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти:



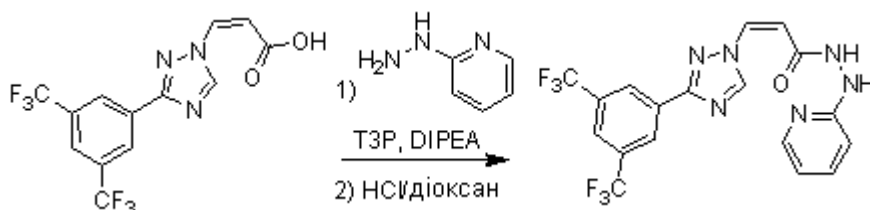
У тригорлій круглодонній колбі ємністю 5 л (Z)-ізопропіл 3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилат (130 г, 1,0 екв.) розчиняли у THF (1,3 л). До розчину по краплях додавали розчин LiOH (69,3 г, 5,0 екв.) у воді (1,3 л), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 4 год., після чого гасили додаванням 400 мл крижаної крихти у воді, і підкисляли (pH = 2-3) додаванням розведеної водної HCl. Суміш екстрагували EtOAc (3 × 1 л), об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 110 г цільової карбонової кислоти (вихід: 94 %) (вміст цис-ізомера = 90,0 %, вміст транс-ізомера = 8,2 % відповідно до методу LCMS).

Приклад 2: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піразин-2-іл)акрилогідрозиду (I-3)



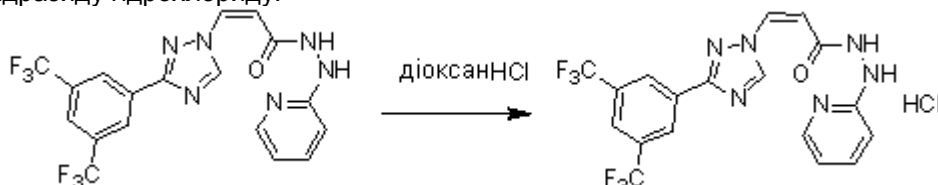
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували суспензію (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,200 г) у CH₂Cl₂/AcOEt (1/1, 25 мл). При -40 °C додавали 2-гідразінопіразин (0,062 г), а потім T3P (50 %) (0,432 г) і DIPEA (0,147 г). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при -40 °C, після чого концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.). Неочищене масло очищали методом препаративної TLC з використанням 5 % MeOH у CH₂Cl₂ як рухлива фаза (в атмосфері аміаку) з отриманням 40 мг (вихід: 16 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піразин-2-іл)акрилогідрозиду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, 10,53 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06-8,07 (m, 1H), 7,92-7,93 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,51-7,53 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,07-6,10 (d, J=10,4 Гц, 1H); LCMS для C₁₇H₁₂F₆N₇O [M+H]⁺ розраховано: 444,31, виявлено: 444,49 (RT 2,70 хв, чистота: 95,78 %).

Приклад 3: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-2-іл)акрилогідрозиду гідрохлориду (I-4)



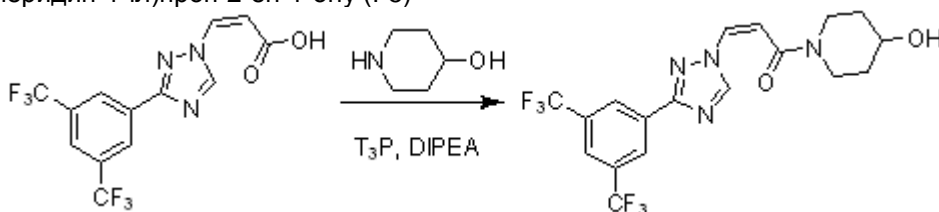
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 500 мл завантажували суспензію (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (10 г, 1,0 екв.) у $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (1/1, 200 мл). При -40°C додавали 2-гідазінопіридин (3,11 г). По краплях додавали ТЗР (50 % в етилацетаті) (21,75 г), а потім DIPEA (7,36 г), і перемішували реакційну суміш протягом 30 хв при -40°C , після чого концентрували в умовах зниженого тиску (35°C , 20 мм рт. ст.) з отриманням неочищеного коричневого масла, яке очищали методом колонкової хроматографії (сполуку елюювали 1,3 % MeOH у CH_2Cl_2). Фракції, що містять цільову сполуку, поєднували з отриманням 6,0 г (вихід: 48 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-2-іл)акрилогідазиду. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ , 10,41 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,06-8,08 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,49-7,52 (d, $J=10,4$, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 6,66-6,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,07-6,09 (d, $J=10,4$ Гц, 1H). LCMS для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ розраховано: 443,33, виявлено: 443,44 (RT 2,45 хв, чистота: 100 %).

Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-2-іл)акрилогідазиду гідрохлориду:



У тригорлу круглодонну колбу ємністю 500 мл завантажували розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-2-іл)акрилогідазиду (5,5 г) в Et_2O (250 мл). Розчин охолоджували до 5°C , обробляли HCl в 1,4-діоксані, залишали нагріватися до к. т. і перемішували до завершення реакції відповідно до методу TLC (приблизно 1 год.). Тверді речовини фільтрували на лійці Бюхнера, промивали Et_2O і сушили в умовах вакууму з отриманням 5,5 г (вихід: 92 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-2-іл)акрилогідазиду гідрохлориду. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ , 11,26 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H), 7,62-7,59 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,16-6,19 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), LCMS для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443,33; виявлено 443,44 (RT 3,54 хв, чистота: 99,0 %).

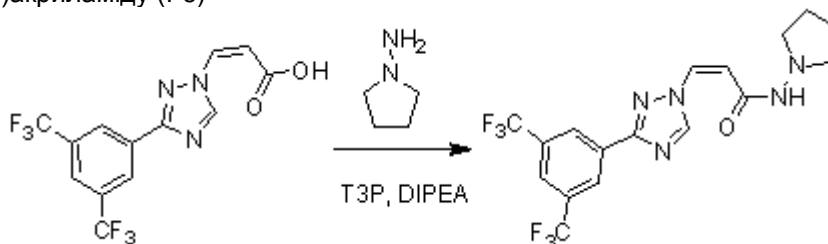
Приклад 4: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону (I-5)



У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,20 г) у CH_2Cl_2 (10 мл). Додавали піперидин-4-ол (0,07 г, 1,2 екв.), і охолоджували розчин до -60°C у процесі додавання ТЗР (пропілфосфонового ангідриду) (0,40 мл, 1,2 екв.) і DIPEA (0,19 мл, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв, після чого вливали у воду (50 мл) і екстрагували CH_2Cl_2 (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним MgSO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25°C , 20 мм рт. ст.). Шляхом очищення методом колонкової хроматографії з використанням силікагелю 60/120 меш і MeOH у CH_2Cl_2 як рухлива фаза (цільова сполука починала елюювати при 3,0 % MeOH у CH_2Cl_2) з отриманням 0,025 г (вихід: 10 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ , 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,08-7,11 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,01-6,04 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,02-4,14 (m, 1H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,47-3,52 (s, 1H),

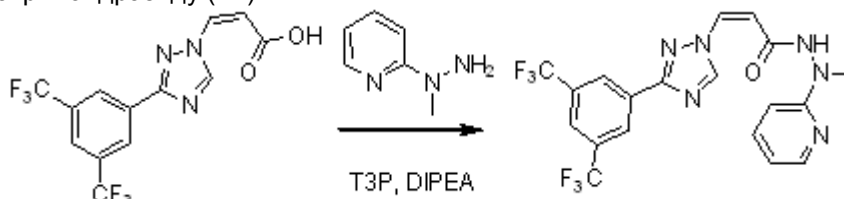
3,32-3,38 (s, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,27 (s, 1H), 0,90 (s, 1H); LCMS для хімічної формули: $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$ $[M+H]^+$ 435,34; виявлено 435,24 (RT 2,408 хв, чистота: 89,6 %).

Приклад 5: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N-(піролідин-1-іл)акриламід (I-6)

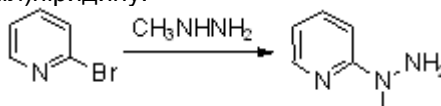


Холодний (-40 °C) розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,35 г) у CH_2Cl_2 /EtOAc (1/1, 200 мл) обробляли 1-амінопіролідин·HCl (0,134 г). Потім, суміш обробляли T3P (50 % в EtOAc; 0,77 мл, 1,3 екв.), а потім повільно додавали DIPEA (0,51 мл, 3,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при -40 °C, після чого гасили додаванням льоду у воді, і екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним сольовим розчином, сушили з безводним Na_2SO_4 і концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,275 г неочищеної твердої речовини. Шляхом очищення методом колонкової хроматографії на силікагелі (60-120 меш) з використанням MeOH у CH_2Cl_2 як рухливу фазу отримували чистий цільовий (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N-(піролідин-1-іл)акриламід (7,0 мг, вихід: 1,7 %): 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,4-7,38 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,87-5,84 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,86-2,81 (m, 4H), 1,74-1,73 (m, 4H); LCMS для $C_{17}H_{16}F_6N_5O$ $[M+H]^+$ 420,33; виявлено 420,13 (RT 7,76 хв, чистота: 92,4 %).

Приклад 6: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-метил-N'-(піридин-2-іл)акрилогідрозиду (I-7)



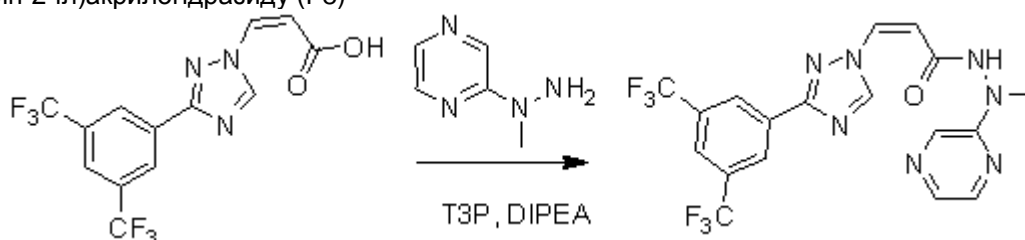
Синтез 2-(1-метилгідразиніл)піридину:



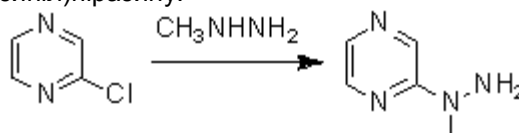
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 25 мл в атмосфері азоту завантажували 2-бромпіридин (0,31 г) і метилгідразин (5,09 г, 34,2 екв.), суміш перемішували і нагрівали до температури сублімації при 80-85 °C протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску (40 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням жовтого масла, яке обробляли 10 % мас./об. водним Na_2CO_3 й екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим водним сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (40 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням жовтого масла (0,40 г), яке використали на наступній стадії.

У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (0,43 г), 2-(1-метилгідразиніл)піридин (0,15 г, 1,0 екв.) і EtOAc (10 мл). В атмосфері азоту при -60 °C додавали T3P (50 % в EtOAc; 1,1 г, 1,5 екв.) і DIPEA (0,40 г, 2,5 екв.), і відслідковували проходження реакції методом TLC (з використанням 10 % MeOH у CH_2Cl_2 як рухливу фазу й з візуалізацією УФ-світлом). Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску (25 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,65 г неочищеної твердої речовини. Очищення проводили методом хроматографії на колонці Combi-Flash з CH_2Cl_2 і MeOH (речовина елюювалася при 3,3 % MeOH у CH_2Cl_2). Фракції, що містять цільову сполуку, поєднували і концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 90,0 мг (вихід: 18 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-метил-N'-(піридин-2-іл)акрилогідрозиду. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,89 (s, 1H), 9,79 (brs, 1H), 8,57-8,62 (d, 2H), 7,92-7,94 (d, J=11,2 Гц, 1H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,19-7,25 (q, 1H), 6,75-6,89 (m, 2H), 5,85-5,88 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,46 (d, 3H); LCMS для $C_{19}H_{15}F_6N_6O$ $[M+H]^+$ 457,35; виявлено 456,26 (RT 2,52 хв, чистота: 100,0 %).

Приклад 7: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-метил-N'-(піразин-2-іл)акрилогідрозиду (I-8)



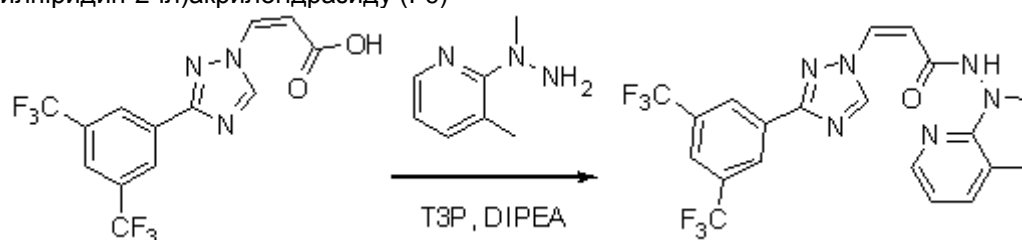
Синтез 2-(1-метилгідразиніл)піразину:



У тригорлій круглдонній колбі ємністю 25 мл в атмосфері азоту при кімнатній температурі 2-хлорпіразин (0,5 г) розчиняли у метилгідразині (0,5 г, 1,5 екв.). Додавали твердий K_2CO_3 (0,9 г, 1,5 екв.), реакційну суміш перемішували і нагрівали до температури сублімації при 80-85 °C протягом 1,0 год. Потім, реакційну суміш залишали охолоджуватися до к. т. і концентрували в умовах зниженого тиску (40 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням жовтого маслянистого залишку, який обробляли 10 % мас./об. водним Na_2CO_3 й екстрагували EtOAc. Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (40 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,43 г жовтого масла, яке використали як є на наступній стадії.

У тригорлу круглдонну колбу ємністю 50 мл завантажували (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (0,3 г), 2-(1-метилгідразиніл)піразин (0,12 г, 1,1 екв.) і CH_2Cl_2 (10 мл). В атмосфері азоту при -60 °C додавали T3P (50 % в EtOAc; 0,38 г, 1,5 екв.) і DIPEA (0,50 г, 3,5 екв.), відслідковуючи розвиток реакції методом TLC (з використанням 10 % MeOH у CH_2Cl_2 як рухливої фази та з візуалізацією УФ-світлом). Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску (25 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,265 г твердої неочищеної речовини. Шляхом очищення методом хроматографії на колонці Combi-Flash з використанням CH_2Cl_2 /MeOH як елюент (цільова сполука починала елюватися при 1,5 % MeOH у CH_2Cl_2) отримували 75,0 мг чистої сполуки (вихід 23 %), (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-метил-N'-(піразин-2-іл)акрилогідрозиду: 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,77 (s, 1H), 9,40-9,36 (br s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,29-8,27 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,925-7,92 (d, 1H), 7,56-7,54 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,13-6,10 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,43 (d, 3H); LCMS для $C_{18}H_{14}F_6N_7O$ $[M+H]^+$ 458,34; виявлено 458,24 (RT 2,83 хв; чистота: 96,31 %).

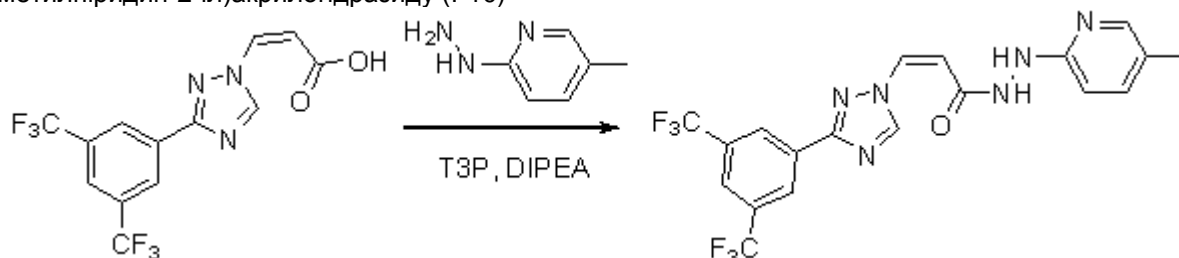
Приклад 8: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-метил-N'-(3-метилпіридин-2-іл)акрилогідрозиду (I-9)



У тригорлу круглдонну колбу ємністю 50 мл завантажували розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,25 г) в EtOAc (20 мл). Розчин охолоджували до -70 °C і послідовно обробляли 3-метил-2-(1-метилгідразиніл)піридином (0,135 г, 1,0 екв.), T3P (50 % в EtOAc; 1,4 мл, 4 екв.) і DIPEA (0,6 мл, 6 екв.). Прозору реакційну суміш перемішували при -60 °C протягом 4 год. Розвиток реакції відслідковували методом TLC з використанням 2,5 % MeOH у CH_2Cl_2 як рухлива фаза й з візуалізацією УФ-світлом. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску (25 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням неочищеної сполуки, яку очищали методом колонкової хроматографії (SiO_2 60/120 меш із елюванням градієнтом MeOH у CH_2Cl_2). Цільова сполука починала елюватися при 0,3-0,4 % MeOH у дихлорметані. Фракції, що містять цільову речовину, поєднували з отриманням 0,21 г (вихід: 40 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-метил-N'-(3-метилпіридин-2-іл)акрилогідрозиду. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ = 10,73 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,45-8,46 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,97-7,99 (d, J=8

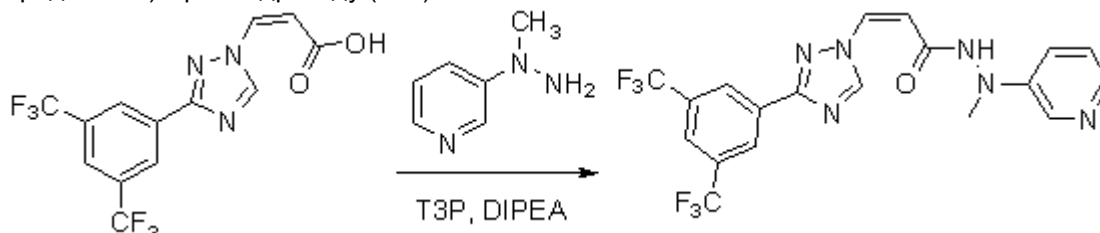
Гц, 1H), 7,48-7,50 (d, J=10 Гц, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 5,86-5,88 (d, J=10 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H); LCMS для $C_{20}H_{14}F_9N_6O$ $[M+H]^+$ 525,35; виявлено 525,19 (RT 3,31 хв, чистота 99,40 %).

Приклад 9: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(5-метилпіридин-2-іл)акрилогідразиду (I-10)



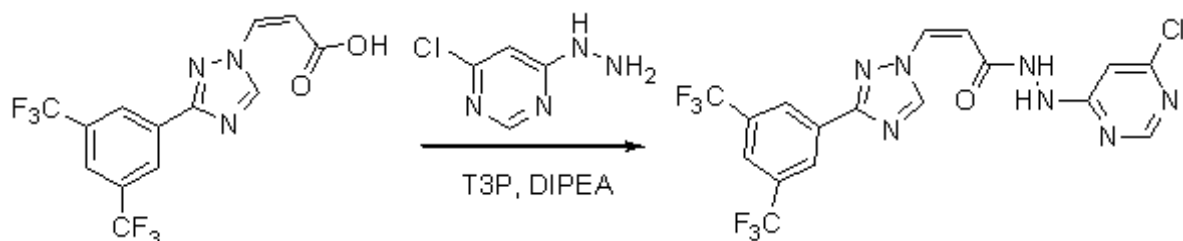
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,25 г) в EtOAc (10 мл) і обробляли 2-гідразиніл-5-метилпіридином (0,97 г, 1,1 екв.). Суміш охолоджували до -60 °С й обробляли ТЗР (пропілфосфоновий ангідрид; 0,85 мл, 2,0 екв.) і DIPEA (0,5 мл, 4,0 екв.). Суміш перемішували протягом 30 хв, а потім вливали у воду (50 мл) і екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням неочищеної сполуки, яку очищали методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 60/120 меш, MeOH/ CH_2Cl_2 як рухлива фаза). Цільова сполука починала елюватися при 2,5 % MeOH у CH_2Cl_2 . Фракції, що містять цільову сполуку, поєднували і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 0,130 г (вихід: 40 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(5-метилпіридин-2-іл)акрилогідразиду. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ, 10,38 (s, взаємозамінний, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,40 (s, взаємозамінний, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48-7,51 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,33-7,36 (dd, J=2 Гц, J=6 Гц, 1H), 6,61-6,63 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,20-6,23 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,15 (s, 3H); LCMS для $C_{19}H_{15}F_6N_6O$ $[M+H]^+$ 457,35; виявлено 457,24 (RT 2,61 хв, чистота: 99,13 %).

Приклад 10: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-метил-N'-(піридин-3-іл)акрилогідразиду (I-11)



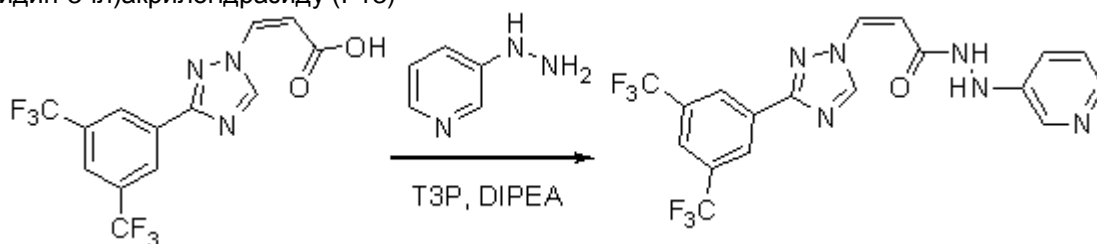
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,25) у CH_2Cl_2 (12 мл) і обробляли 3-(1-метилгідразиніл)піридином (0,105 г, 1,2 екв.). Суміш охолоджували до -60 °С, обробляли ТЗР (пропілфосфоновий ангідрид; 0,50 мл, 1,2 екв.) і DIPEA (0,24 мл, 2,0 екв.) і перемішували протягом 1 год. Розвиток реакції відслідковували методом TLC з використанням 10 % MeOH у CH_2Cl_2 як рухлива фаза й з візуалізацією УФ- світлом. Потім, реакційну суміш вливали у воду (50 мл) і екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним $MgSO_4$, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням неочищеної сполуки, яку очищали методом колонкової хроматографії (SiO_2 , 60/120 меш, MeOH/ CH_2Cl_2 як рухлива фаза). Цільова сполука починала елюватися при 3,0 % MeOH у CH_2Cl_2 . Фракції, що містять сполуку, збирали і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 140 мг (вихід: 43 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-метил-N'-(піридин-3-іл)акрилогідразиду. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ, 10,55 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,51-7,54 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 6,05-6,07 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H); LCMS для $C_{19}H_{15}F_6N_6O$ $[M+H]^+$ 457,35; виявлено 457,19 (RT 2,43 хв, чистота: 83,48 %).

Приклад 11: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(6-хлорпіримідин-4-іл)акрилогідразиду (I-12)



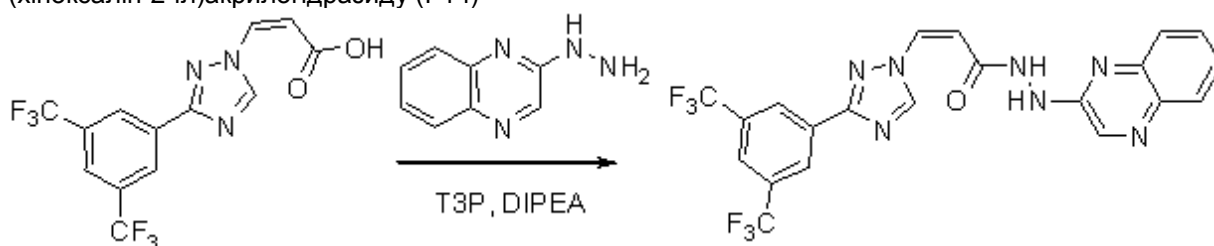
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 25 мл завантажували (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (0,5 г) і 4-хлор-6-гідразінопіримідин (0,20 г, 1,0 екв.) в EtOAc (5,0 мл). Суміш охолоджували при -40°C й обробляли T3P (2,3 мл, 2,5 екв.) і DIPEA (0,98 мл, 4,0 екв.). Методом TLC (з використанням 5 % MeOH у CH_2Cl_2 як елюент) виявляли, що вихідна речовина витрачалася через 30 хв. Потім, реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 , промивали водою, сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25°C , 20 мм рт. ст.) з отриманням неочищеної речовини, яку піддавали очищенню методом препаративної TLC з використанням 5 % MeOH у CH_2Cl_2 як рухлива фаза. Тим самим отримували 250 мг (вихід: 36,74 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(6-хлорпіримідин-4-іл)акрилогідразиду. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6), δ = 10,59 (br s, взаємозамінний, 1H), 9,85 (br s, взаємозамінний, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,52-7,55 (d, 1H, $J=10,4$ Гц), 6,69 (s, 1H), 6,05-6,08 (d, 1H, $J=10,4$ Гц); LCMS: розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClF}_6\text{N}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 478,76; виявлено: 478,09 (RT 2,79 хв, чистота: 97,51 %).

Приклад 12: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-3-іл)акрилогідразиду (I-13)

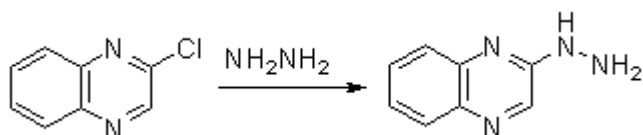


У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (0,25 г) і 3-гідразінопіридин (0,077 г, 1,0 екв.) в EtOAc (10 мл). В атмосфері азоту при -55°C – -60°C додавали T3P (50 % в EtOAc; 0,52 г, 1,2 екв.) і DIPEA (0,27 г, 2,0 екв.). Розвиток реакції відслідковували методом TLC з використанням 10 % MeOH у CH_2Cl_2 як рухлива фаза й з візуалізацією УФ-світлом. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску (25°C , 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,475 г неочищеної твердої речовини. Проводили очищення методом хроматографії на колонці Combi-Flash (з MeOH/ CH_2Cl_2). Цільова сполука починала елююватися при 2,3 % MeOH у CH_2Cl_2 . Фракції, що містять сполуку, поєднували і концентрували в умовах зниженого тиску (35°C , 20 мм рт. ст.) з отриманням 20,0 мг (вихід: 6 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-3-іл)акрилогідразиду. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,53 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,93-7,95 (m, 1H), 7,52-7,54 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,09-7,15 (m, 2H), 6,04-6,07 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), LCMS для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 443,33; виявлено: 443,19 (RT 2,19 хв, чистота: 99,60 %).

Приклад 13: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(хіноксалін-2-іл)акрилогідразиду (I-14)



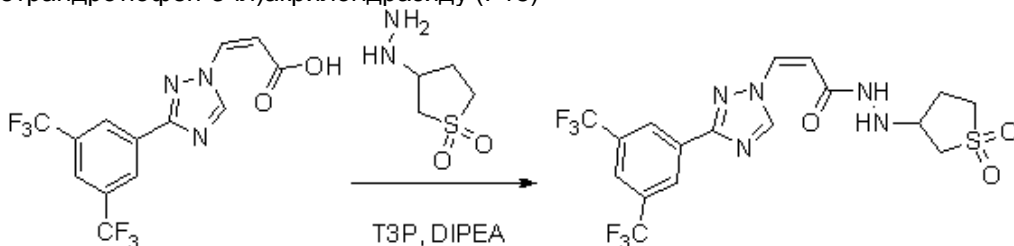
Синтез 2-гідразинілхіноксаліну:



У герметично закритій пробірці ємністю 30 мл 2-хлорхіноксалін (1,0 г) розчиняли в етанолі (8 мл), і при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали гідразину гідрат (8 мл). Суміш перемішували і нагрівали до температури сублімації (80 °С) протягом 1 год. Розвиток реакції відслідковували методом TLC з використанням 10 % MeOH у CH₂Cl₂ як рухлива фаза й з візуалізацією УФ-світлом та/або нінгідрином. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску (40 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 240 мг білої твердої речовини, яку використали на наступній стадії.

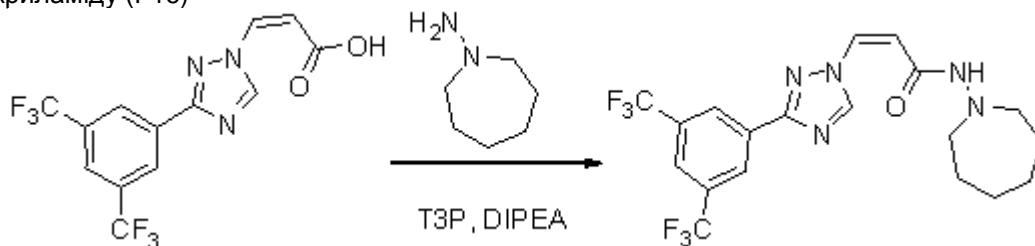
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,25 г) і 2-гідразинілхіноксаліну (0,14 г, 1,2 екв.) в EtOAc. В атмосфері азоту при -55 °С – -60 °С додавали ТЗР (50 % в EtOAc; 0,83 мл, 2,0 екв.) і DIPEA (0,5 мл, 4,0 екв.), і перемішували реакційну суміш протягом 2 год., після чого концентрували в умовах зниженого тиску (25 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,150 г неочищеної твердої речовини. Шляхом очищення методом хроматографії на колонці Combi-Flash (елювання MeOH/CH₂Cl₂; цільова сполука починала елюватися при 5 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували 60 мг (вихід: 20 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(хіноксалін-2-іл)акрилогідразиду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ= 10,851 (s, 1H), 9,89-9,87 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,49-8,54 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,86-7,88 (d, J=8 Гц, 1H), 7,45-7,66 (m, 4H), 6,17-6,20 (d, J=10,4 Гц, 1H); LCMS для C₂₁H₁₄F₆N₇O [M+H]⁺ 494,37; виявлено 494,19 (RT 2,88 хв, чистота: 100 %).

Приклад 14: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)акрилогідразиду (I-15)



У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,5 г) в EtOAc (20,0 мл), і обробляли 2-(1,1-діоксотетрагідротіофен-3-іл)гідрaziном (0,3 г, 1,2 екв.). Суміш охолоджували до -60 °С й одночасно обробляли ТЗР (50 % в EtOAc; 2,0 мл, 2 екв.) і DIPEA (1 мл, 4 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при -60 °С, після чого концентрували в умовах зниженого тиску (35 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,60 г твердого залишку. Шляхом очищення методом колонкової хроматографії (SiO₂; елювання MeOH/CH₂Cl₂; цільова сполука елювалась при 5 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували 100 мг (вихід = 15 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(тетрагідротіофен-1,1-діоксид-3-іл)акрилогідразиду. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 9,57 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,34-7,36 (d, J=10,4 Гц, 1H), 5,89-5,92 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,04-3,26 (m, 4H), 2,27-2,34 (m, 2H). LCMS для C₁₇H₁₅F₆N₅O₃S [M+H]⁺ 484,40; виявлено 483,39 (RT 2,63 хв, чистота: 66,39 %).

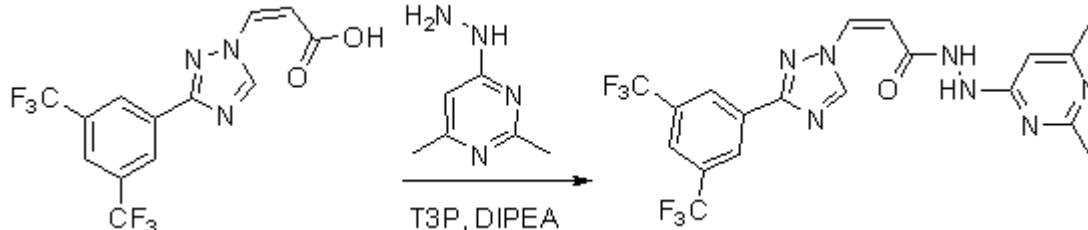
Приклад 15: Синтез (Z)-N-(азепан-1-іл)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акриламід (I-16)



У тригорлу круглодонну колбу ємністю 500 мл завантажували розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,3 г) у CH₂Cl₂/EtOAc (1/1, 200 мл), і при кімнатній температурі обробляли розчин азепан-1-аміном (0,137 г). Суміш охолоджували до -60 °С, і обробляли спочатку ТЗР (50 % в EtOAc, 0,78 мл), а потім DIPEA (0,58 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при -60 °С, після чого гасили додаванням

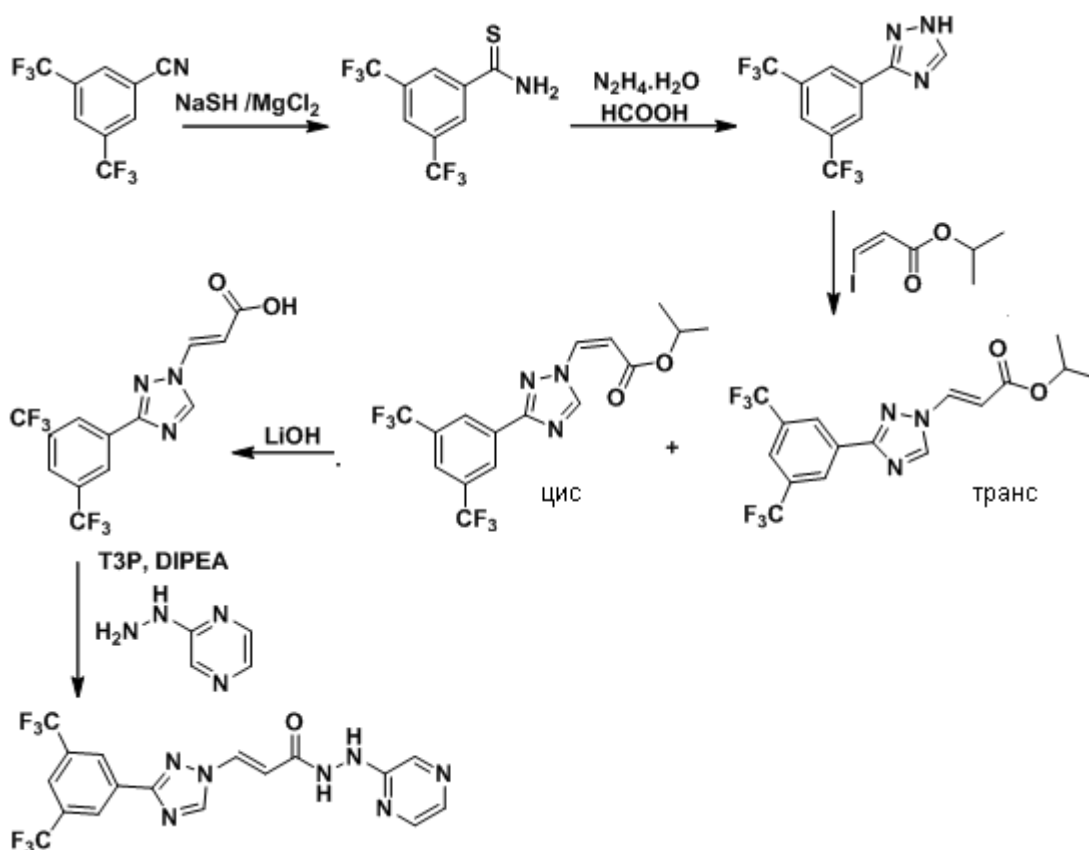
крижаної води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,57 г твердої речовини. Шляхом очищення методом колонкової хроматографії (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂ як рухлива фаза; сполука починала елююватися при 0,1 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували 90 мг (вихід: 24 %) (Z)-N-(азепан-1-іл)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акриламід. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, 9,61 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,39-7,97 (d, J=10 Гц, 1H), 6,52-6,49 (d, J=10,4 Гц, 1H), 5,86-5,83 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,00-2,97 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 8H) LCMS для C₁₉H₁₉F₆N₅O [M+H]⁺ 448,39; виявлено 448,30 при RT 3,22 хв, чистота (96,48 %).

Приклад 16: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)акрилогідразиду (I-17)

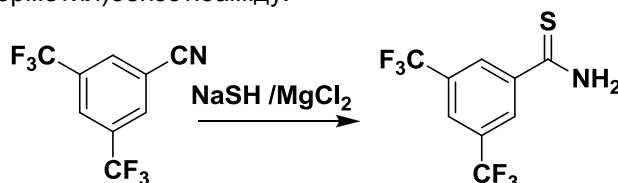


У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,20 г), розчиненої в етилацетаті (15 мл). Розчин охолоджували до -40 °C й обробляли 4-гідразиніл-2,6-диметилпіримідинном (0,078 г, 1 екв.). Потім, одночасно обробляли T3P (50 % в EtOAc; 0,7 г, 3,0 екв.) і DIPEA (0,367 г, 4,0 екв.), і перемішували реакційну суміш протягом 30 хв при -40 °C. Потім, реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,340 г маслянистої неочищеної сполуки, яку очищали методом хроматографії на колонці Combi-Flash з використанням MeOH/CH₂Cl₂ як рухлива фаза (цільова сполука елюювалася при 7-8 % MeOH у CH₂Cl₂) з отриманням 50 мг (вихід: 18 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(2,6-диметилпіримідин-4-іл)акрилогідразиду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, 10,54 (s, 1H), 9,19 (b, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 7,52-7,55 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,06-6,08 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), LCMS для C₁₉H₁₅F₆N₇O [M+H]⁺ 472,37; виявлено 472,24 (RT 2,88 хв, чистота: 99,59 %).

Приклад 17: Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піразин-2-іл)акрилогідразиду

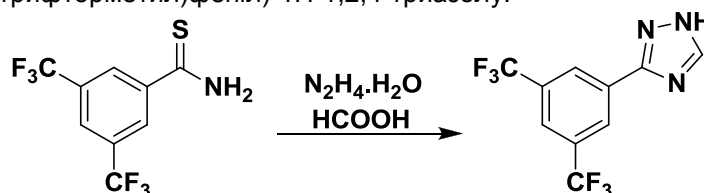


Синтез 3,5-біс(трифторметил)бензотіоаміду:



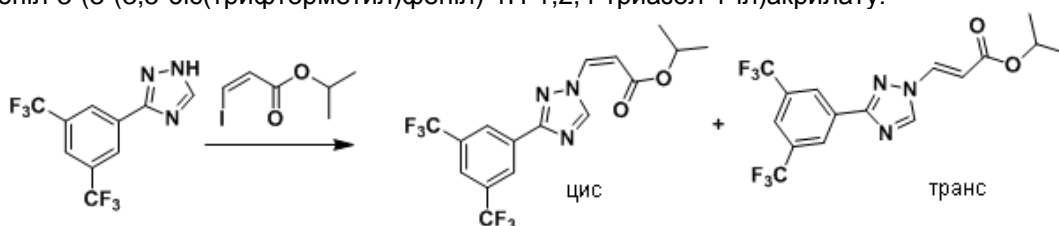
У тригорлу круглдонну колбу ємністю 2 л завантажували розчин 3,5-біс(трифторметил)бензонітрилу (200 г) в DMF (1 л), і обробляли NaSH (123,7 г, 2,0 екв.) і MgCl₂ (186,7 г, 1 екв.). Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 3 год., після чого виливали у крижану крихту у воді (10 л) і екстрагували EtOAc (3 × 1 л). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (3 × 100 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 205 г неочищеної сполуки (вихід: 90 %), яку використали на наступній стадії без додаткового очищення.

Синтез 3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу:



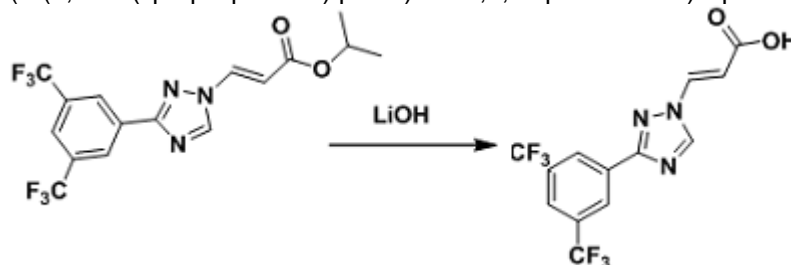
У тригорлу круглдонну колбу ємністю 5 л завантажували розчин 3,5-біс(трифторметил)бензотіоаміду (205,65 г) в DMF (1,03 л), і по краплях обробляли гідрозину гідратом (73,16 мл, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого по краплях обробляли HCOOH (1,028 л). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 90 °С протягом 3 год., а потім охолоджували до кімнатної температури, виливали у насичений водний розчин NaHCO₃ (7 л) і екстрагували EtOAc (3 × 1 л). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3 × 500 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (35 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 180 г твердої речовини. Тверду речовину суспендували у петролейному ефірі, суспензію перемішували, фільтрували і сушили з отриманням цільового триазолу у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (160 г, вихід: 75 %).

Синтез (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату й (E)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату:



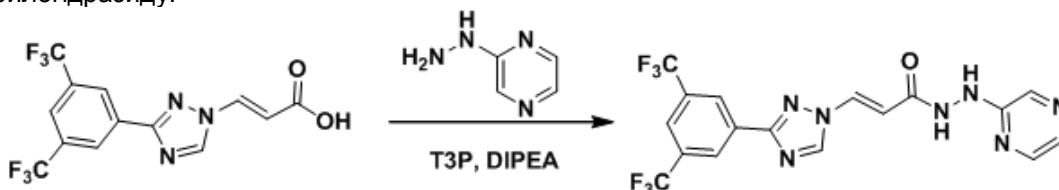
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 2 л завантажували розчин 3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу (160 г) в DMF (0,96 л, 6 об'ємів), обробляли DABCO (127,74 г, 2 екв.), і перемішували протягом 30 хв. До описаної вище реакційної суміші по краплях додавали (Z)-ізопропіл-3-йодакрилат (150,32 г, 1,1 екв.), і перемішували протягом 1 год., після чого вливали у крижану крихту у воді (5 л) і екстрагували EtOAc (3 × 1 л). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (3 × 100 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 250 г неочищеної сполуки. Шляхом очищення методом колонокової хроматографії (SiO₂, 60/120 меш, елювання градієнтом EtOAc у гексанах; цільові сполуки починали елюватися при 2–2,5 % EtOAc у гексанах) отримували чистий цис-ізомер складного ефіру (138 г, вихід: 61,6 %) і чистий транс-ізомер складного ефіру (11,6 г, вихід: 5,2 %).

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти:



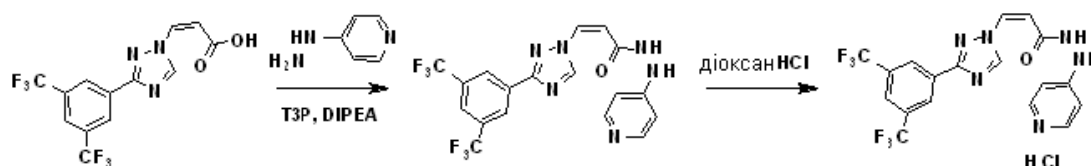
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 500 мл завантажували розчин (E)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату (5,0 г) в THF (50 мл). Розчин обробляли розчином LiOH (2,66 г, 5,0 екв.) у воді (50 мл), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 4 год., після чого розбавляли 40 мл води, підкисляли (pH = 2-3) додаванням розведеної водної HCl й екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Органічний екстракт промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 2,75 г цільової ненасиченої карбонової кислоти (вихід: 61,6 %, чистота: 99,0 % відповідно до методу LCMS).

Синтез (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піразин-2-іл)акрилогідрозиду:



До розчину (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,75 г) в EtOAc (25 мл) і THF (12,5 мл) при кімнатній температурі додавали розчин 2-гідразінопіразину (0,23 г) в 12 мл THF. По краплях додавали T3P (50 % в етилацетаті, 1,52 мл) і DIPEA (1,46 мл), і одночасно перемішували реакційну суміш протягом 30 хв при кімнатній температурі, після чого гасили додаванням крижаної води й екстрагували EtOAc (3 × 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,698 г неочищеної твердої речовини. Шляхом розтирання спочатку з петролейним ефіром, а потім з Et₂O, отримували 275 мг (вихід: 29 %) (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піразин-2-іл)акрилогідрозиду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, 10,3 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), 8,59 (s, 2H), 8,30-8,26 (d, J=14,8 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06-8,07 (m, 1H), 6,98-6,95 (d, J=13,4 Гц, 1H); LCMS для C₁₇H₁₂F₆N₇O [M+H]⁺ 443,31; виявлено 444,19 (RT 2,625 хв, чистота: 99,06 %).

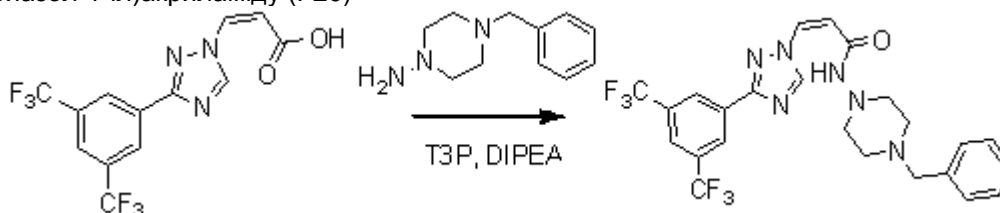
Приклад 18: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-4-іл)акрилогідрозиду гідрохлориду (I-19)



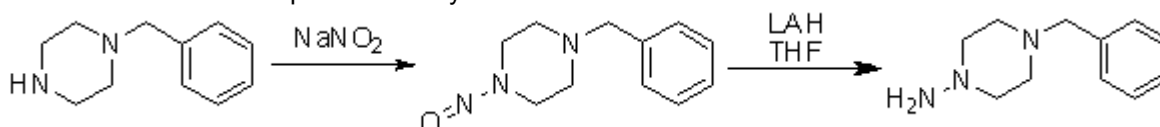
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (0,25 г) і EtOAc (10,0 мл). При -40 °C додавали 4-гідразинілпіридину гідрохлорид (0,16 г, 1,2 екв.), а потім одночасно додавали T3P (50 % в EtOAc, 0,85 мл, 2,0 екв.) і DIPEA (0,49 мл, 4,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при -40 °C, після чого концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,35 г неочищеної речовини. Шляхом очищення методом колонкової хроматографії з використанням MeOH/CH₂Cl₂ як рухлива фаза (сполука елюювалася при 4 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували 80 мг (вихід: 29,85 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-4-іл)акрилогідрозиду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, 10,53 (br s, NH взаємозамінний, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,88 (br s, NH взаємозамінний, 1H), 8,84 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,09-8,11 (d, 2H), 7,52-7,54 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,66-6,69 (m, 2H), 6,06-6,10 (d, J=14,4 Гц, 1H); LCMS для C₁₈H₁₃F₆N₆O [M+H]⁺ 443,33; виявлено 443,24 (RT 2,241 хв, чистота: 90,17 %).

У тригорлу круглодонну колбу ємністю 25 мл завантажували холодний (0°C) розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-4-іл)акрилогідрозиду (0,08 г) в CH₂Cl₂ (5,0 мл), і обробляли 4н HCl у діоксані (0,5 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 4 год., після чого концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,05 г (вихід: 40,81 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піридин-4-іл)акрилогідрозиду гідрохлориду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,67 (br s, взаємозамінний, 1H), 10,67 (s, взаємозамінний, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,35-8,38 (m, 4H), 7,60-7,62 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,11-6,13 (d, J=10,4 Гц, 1H); LCMS для C₁₈H₁₃F₆N₆O [M+H]⁺ 443,33; виявлено 443,24 (RT 3,00 хв, чистота: 90,97 %).

Приклад 19: Синтез (Z)-N-(4-бензилпіперазин-1-іл)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акриламиду (I-20)



Синтез 4-бензилпіперазин-1-аміну:



У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували конц. HCl і воду, і охолоджували розчин при 0-5°C у процесі додавання NaNO₂ і бензилпіперазину (5,0 г) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 год. при 0-5°C, після чого розбавляли водою й екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (40 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 4,40 г безбарвної твердої речовини. Шляхом очищення методом хроматографії на колонці Combi-Flash (елюювання 25,5 % EtOAc у гексані) отримували 2,0 г цільової сполуки (вихід: 34,3 %).

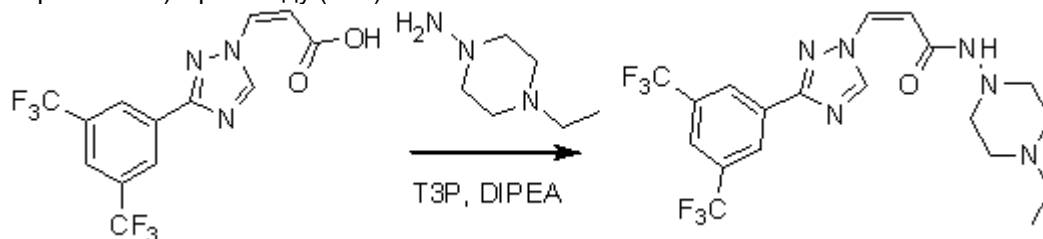
Холодний (-70°C) розчин 1-бензил-4-нітрозо-4-піперазину (0,8 г) в THF обробляли в атмосфері азоту надлишком LAH. Реакційну суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища й перемішували 1,0 год., після чого гасили додаванням води й екстрагували EtOAc (3 × 10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (40 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,70 г 4-бензилпіперазин-1-аміну у вигляді безбарвної твердої речовини.

Синтез (Z)-N-(4-бензилпіперазин-1-іл)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акриламиду:

У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (0,220 г, 1,2 екв.), 4-бензилпіперазин-1-амін (0,10 г, 1,0 екв.) і EtOAc (15 мл). До холодного (-60 °C) розчину в

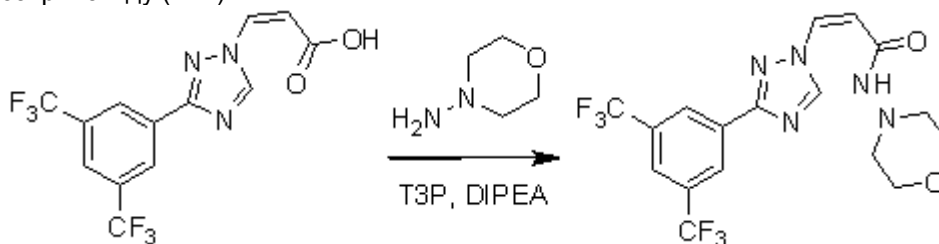
атмосфері азоту додавали ТЗР (50 % в EtOAc 0,99 г, 3,0 екв.) і DIPEA (0,27 мг, 4,0 екв.). Розвиток реакції відслідковували методом TLC (SiO₂, 15 % MeOH у CH₂Cl₂ як рухлива фаза, візуалізація УФ-світлом). Реакційну суміш гасили додаванням у воду й екстрагували етилацетатом (3 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,35 г неочищеної твердої речовини. Шляхом очищення на колонці Combi-Flash (елюювання 10 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували 20 мг (вихід: 6 %) (Z)-N-(4-бензилпіперазин-1-іл)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акриламід. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,44-9,48 (t, 3H), 9,10 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,23-7,41 (m, 6H), 6,46-6,49 (d, J=10,4 Гц, 1H), 5,83-5,86 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,81 (s, 4H), 2,23-2,33 (d, 2H) LCMS для C₂₄H₂₃F₆N₆O [M+H]⁺ 525,47; виявлено 525,20 (RT 9,87 хв, чистота: 100 %).

Приклад 20: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N-(4-етилпіперазин-1-іл)акриламід (I-21)



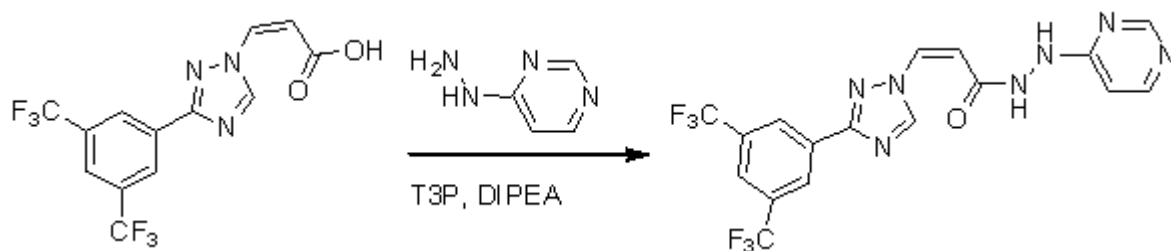
Холодний (-40°C) розчин (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,25 г) в EtOAc (20 мл) обробляли 4-етилпіперазин-1-аміном (0,12 г). Одночасно додавали ТЗР (50 % в EtOAc, 0,84 мл) і DIPEA (0,24 мл), і перемішували реакційну суміш протягом 30 хв при -40 °C, після чого гасили додаванням крижаної води й екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,280 г неочищеної сполуки. Шляхом очищення методом хроматографії на колонці Combi-Flash (елюювання 2 % MeOH у CH₂Cl₂) з наступним очищенням на пластині для препаративної TLC (елюювання 10 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували 60 мг (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N-(4-етилпіперазин-1-іл)акриламід. ¹H ЯМР (400 МГц, CF₃COOD) δ: 10,75 (s, 1H), 8,31-8,29 (d, J=10,2 Н), 7,98 (s, 1H), 7,21-7,23 (d, 1H), 6,08-6,10 (d, 1H), 3,52-3,54 (m, 3H), 3,36 (s, 1H), 3,11 (m, 8H), 1,19-1,22 (m, 3H); LCMS для C₁₉H₂₁F₆N₆O [M+H]⁺ 463,40; виявлено 463,23 (RT 2,43 хв, чистота: 98,63 %).

Приклад 21: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N-морфоліноакриламід (I-22)

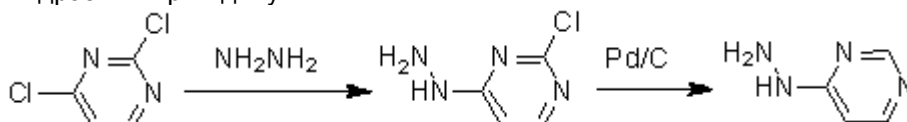


У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (0,250 г), морфолін-4-амін (0,072 г, 1,0 екв.) і EtOAc (10 мл). Розчин охолоджували до -60°C, і обробляли ТЗР (50 % в EtOAc; 0,63 мл, 1,5 екв.) і DIPEA (0,24 мл, 2,0 екв.) в атмосфері азоту. Розвиток реакції відслідковували методом TLC з використанням 10 % MeOH у CH₂Cl₂ як рухлива фаза й з візуалізацією УФ-світлом. Після завершення реакції, реакційну суміш гасили додаванням води й екстрагували EtOAc (3 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,35 г неочищеної твердої речовини. Шляхом очищення (Combi-Flash, елюювання 3 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували 100 мг (вихід: 33 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N-морфоліноакриламід. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ= 9,52 (s, NH обмін, 1H), 8,51 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 6,50-6,53 (d, J=10,4 Гц, 1H), 5,84-5,86 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,63 (s, 4H), 2,87 (s, 4H); LCMS для C₁₇H₁₆F₆N₅O₂ [M+H]⁺ 436,33; виявлено 436,18 (RT 2,64 хв, чистота: 100 %).

Приклад 22: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піримідин-4-іл)акрилогідрозиду (I-23)



Синтез 4-гідразинілпіримідину:



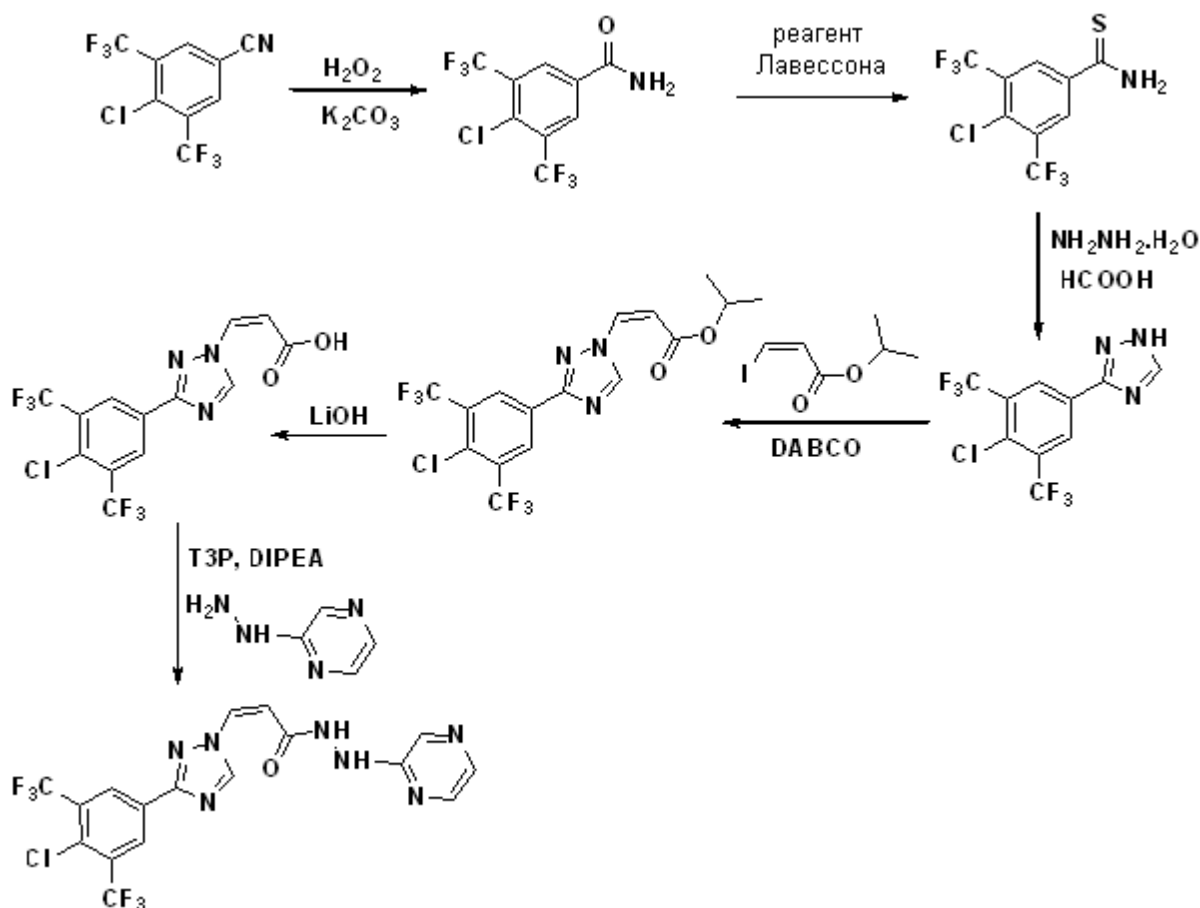
Розчин 2,4-дихлорпіримідину (2,0 г) в EtOH (25 мл) охолоджували до 0-20 °С й обробляли гіdraзином (2,8 мл). Розвиток реакції відслідковували методом TLC з використанням 10 % MeOH у CH₂Cl₂ як рухлива фаза та з візуалізацією УФ-світлом. Суміш концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 3,1 г неочищеного 2-хлор-4-гідразинілпіримідину (вихід= 94,8 %).

До розчину 2-хлор-4-гідразинілпіримідину (200 мг), розчиненого в MeOH (10 мл), додавали 10 % Pd/C (200 мг), і перемішували суспензію в атмосфері водню до завершення реакції відповідно до методу TLC (з використанням 10 % MeOH у CH₂Cl₂ як рухлива фаза й з візуалізацією УФ-світлом). Суміш фільтрували через Celite® і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 250 мг 4-гідразинілпіримідину.

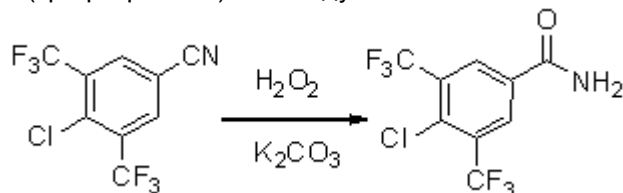
Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піримідин-4-іл)акрилогідрозиду

У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (250 мг, 1,0 екв.) і EtOAc (20,0 мл). При -60 °С додавали 4-гідразинілпіримідин (231 мг, 3 екв.), а потім одночасно добавляли T3P (50 % в EtOAc; 0,84 мл, 2,0 екв.) і DIPEA (0,24 мл, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при -60 °С, після чого концентрували в умовах зниженого тиску (35 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,20 г твердої речовини. Шляхом очищення методом колонкової хроматографії (елювання 5 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували 75 мг речовини, яку очищали методом препаративної TLC (з використанням MeOH/CH₂Cl₂ як рухлива фаза) з отриманням 13 мг (вихід = 5 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піримідин-4-іл)акрилогідрозиду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ= 10,59 (s, 1H), 9,68 (s, NH обмін, 1H), 9,47 (s, NH обмін, 1H), 8,53-8,59 (t, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,19-8,20 (d, 1H), 7,53-7,56 (d, J=11,2 Гц, 1H), 6,66-6,67 (d, 1H), 6,06-6,09 (d, J=10,4 Гц, 1H); LCMS для C₁₇H₁₂F₆N₇O [M+H]⁺ 444,31; виявлено 444,19 (RT 2,39 хв, чистота: 94,97 %).

Приклад 23: Синтез (Z)-3-(4-хлор-3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піразин-2-іл)акрилогідрозиду (I-24)



Синтез 4-хлор-3,5-біс(трифторметил)бензаміду:



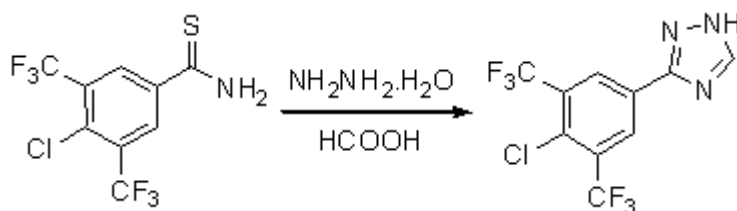
Розчин 4-хлор-3,5-біс(трифторметил)бензонітрилу (1,0 г) в DMSO (10 мл) обробляли твердим K_2CO_3 (0,55 г, 1,1 екв.) і H_2O_2 (30 % об/об, 1,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., після чого вливали у холодну воду (20 мл). Осад фільтрували і промивали петролейним ефіром з отриманням 1,0 г неочищеного цільового первинного аміду (вихід: 90 %).

Синтез 4-хлор-3,5-біс(трифторметил)бензотіоаміду:



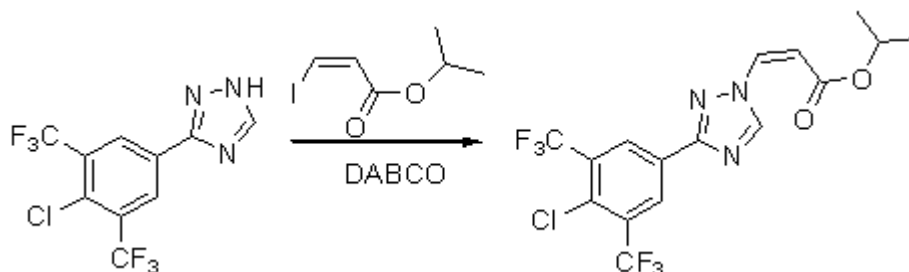
До розчину 4-хлор-3,5-біс(трифторметил)бензаміду (1,2 г) у толуолі (20 мл) додавали реагент Лавессона (3,32 г, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 90 °C протягом 8 год., після чого охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат вливали у воду й екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (3 × 50 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 2 г неочищеної сполуки. Неочищену сполуку очищали методом хроматографії на колонці Combi-Flash (елювання 7 % EtOAc у гексані) з отриманням 1,0 г цільової сполуки (вихід: 79 %).

Синтез 3-(4-хлор-3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу:



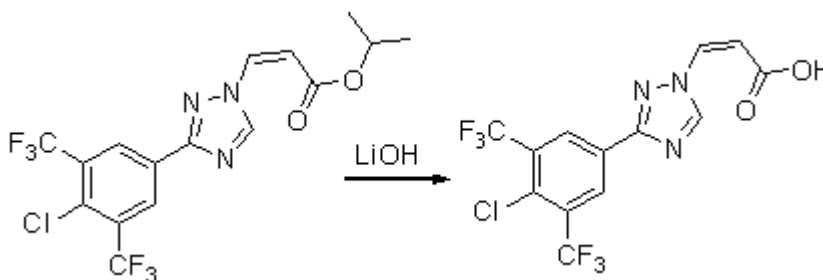
Розчин 4-хлор-3,5-біс(трифторметил)бензотіоаміду (1 г) в DMF (10 мл) обробляли гідразину гідратом (0,32 г, 2,0 екв.), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 год., після чого додавали мурашину кислоту (3 мл). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 90 °С протягом 3 год., потім охолоджували до кімнатної температури, вливали у насичений водний NaHCO₃ (повільно, підтримуючи температуру 25-30 °С) і екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (3 × 50 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 1,5 г неочищеної сполуки. Шляхом очищення методом колонкової хроматографії (елювання 40 % EtOAc у гексані) отримували 0,50 г цільової сполуки (вихід: 36 %).

Синтез (Z)-ізопропіл-3-(3-(4-хлор-3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату:



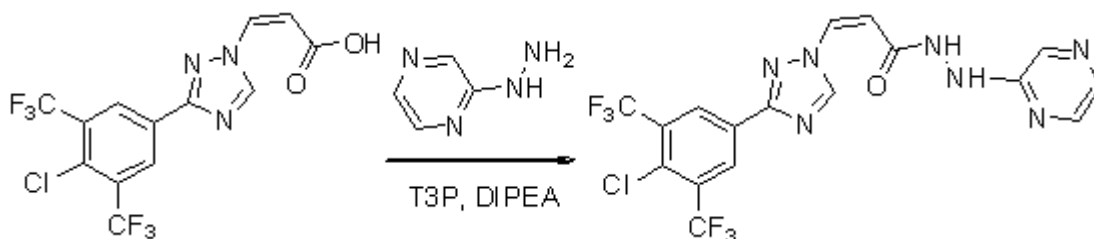
Розчин 3-(4-хлор-3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу (2,1 г) в DMF (20 мл) обробляли DABCO (1,5 г, 2 екв.), суміш перемішували протягом 30 хв, після чого додавали (Z)-ізопропіл-3-йодакрилат (1,76 г, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год., а потім вливали у крижану воду (50 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 15 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (3 × 10 мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 3,0 г неочищеної сполуки. Шляхом очищення методом колонкової хроматографії (з використанням SiO₂ 60/120 меш, елювання 1-1,2 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували цільовий ненасичений складний ефір (1,33 г, вихід: 52 %).

Синтез (Z)-3-(3-(4-хлор-3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти:



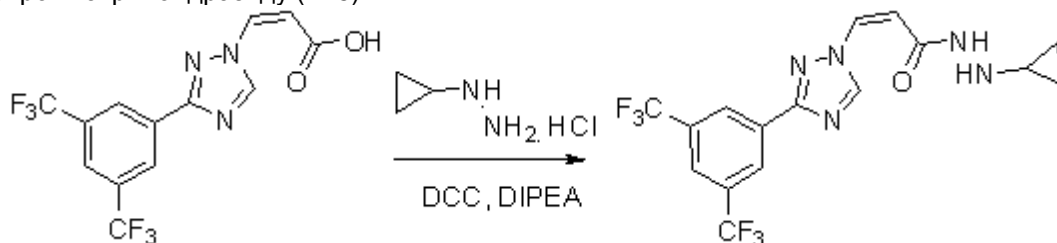
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 25 мл завантажували розчин (Z)-ізопропіл-3-(3-(4-хлор-3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату (1,33 г) в THF/воді (1/1, 26 мл). Розчин обробляли твердим LiOH (0,53 г, 4 екв.), і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., після чого розбавляли 400 мл води, підкисляли до pH = 2-3 додаванням розведеної водної HCl, і екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 0,8 г неочищеної сполуки (вихід: 66 %).

Синтез (Z)-3-(3-(4-хлор-3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піразин-2-іл)акрилогідразиду:



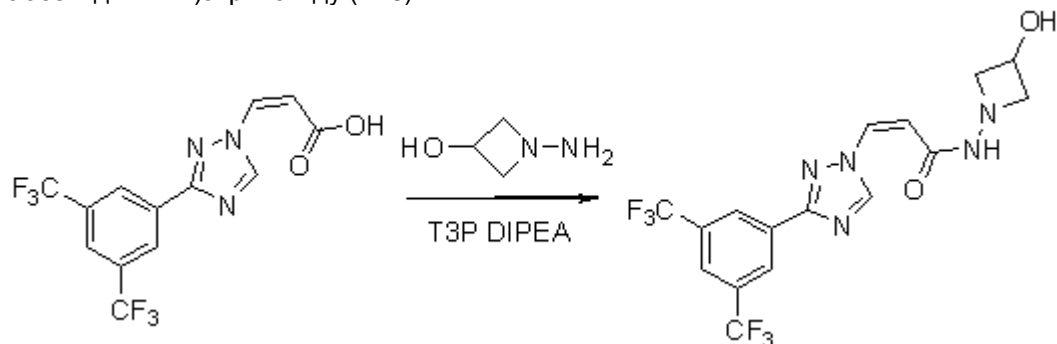
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували розчин (Z)-3-(3-(4-хлор-3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти (0,8 г) в EtOAc/THF (1/1, 20 мл). Розчин охолоджували до -70 °C і послідовно по краплях обробляли 2-гідразінопіразином (0,275 г, 1,2 екв.), T3P (50 % в EtOAc; 2,5 мл, 2,0 екв.) і DIPEA (1,44 мл, 4,0 екв.). Прозору реакційну суміш перемішували при -60 °C протягом 1 год., після чого концентрували в умовах зниженого тиску (25 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням неочищеної сполуки. Шляхом очищення методом колонкової хроматографії (з використанням SiO₂ 60/120 меш, елюювання 3-4 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували 0,30 г (вихід: 30 %) (Z)-3-(3-(4-хлор-3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-(піразин-2-іл)акрилогідразиду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 10,53 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,52-7,55 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,08-6,11 (d, J=10,4 Гц, 1H); LCMS для C₁₇H₁₁ClF₆N₇O [M+H]⁺ 478,76; виявлено: 478,1 (RT 2,64 хв, чистота: 100 %).

Приклад 24: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-циклопропілакрилогідразиду (I-25)

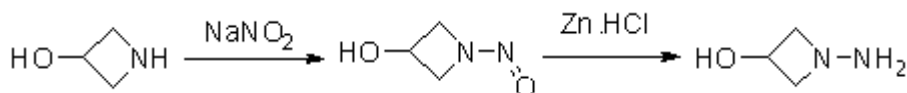


У тригорлу круглодонну колбу об'ємом 100 мл завантажували (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (0,50 г) і CH₂Cl₂ (25 мл). Додавали DCC (0,29 г, 1,0 екв.), і охолоджували суміш до 0 °C у процесі послідовного додавання циклопропілгідрозину гідрохлориду (0,15 г, 1,0 екв.) і DIPEA (0,24 мл, 1,0 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год., після чого вливали у воду (50 мл) і екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним MgSO₄, фільтрували і концентрували в умовах зниженого тиску (25 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням неочищеної сполуки. Шляхом очищення методом хроматографії на колонці Combi-Flash (елюювання 1,5-2,5 % MeOH у CH₂Cl₂) з наступним очищенням на пластині для препаративної TLC (елюювання 70 % EtOAc у гексані) отримували 15 мг (вихід: 2,6 %) (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N'-циклопропілакрилогідразиду. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ, 9,16 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,23-7,26 (d, J=10,4 Гц, 1H), 6,40-6,43 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,18-3,20 (m, 1H), 0,83-0,87 (m, 2H), 0,65-0,69 (m, 2H); LCMS для хімічної формули: C₁₆H₁₄F₆N₅O [M+H]⁺ 406,31 виявлено 406,19 (RT 2,74 хв, чистота: 98,85 %).

Приклад 25: Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N-(3-гідроксіазетидин-1-іл)акриламід (I-26)



Синтез 1-аміноазетидин-3-олу:



Охолоджений (15-20°C) розчин азетидин-3-олу гідрохлориду (2,0 г) у воді (20 мл) обробляли NaOH (0,8 г у 10 мл води), і перемішували суміш при 15-20 °C протягом 1 год. Потім, реакційну суміш охолоджували до 0 °C і послідовно обробляли розчином NaNO₂ (1,89 г у 10 мл води) і оцтовою кислотою (1,3 мл). Після перемішування протягом 2 год. при 0-5 °C, реакційну суміш вливали у воду (20 мл), підкисляли до pH = 2-3 додаванням розведеної водної HCl й екстрагували EtOAc (3 × 25 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 0,26 г цільової сполуки, яку використали на наступній стадії (чистота згідно LCMS: 59,84 %).

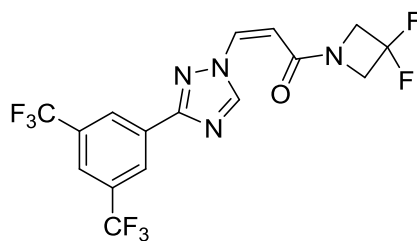
Розчин 1-нітрозозетидин-3-олу (0,25 г) у MeOH (15 мл) охолоджували до -75 °C й обробляли розведеною водною HCl (1,5 мл). Потім, порціями додавали цинковий порошок (1,35 г), і перемішували реакційну суміш приблизно при -70 °C протягом 3 год., після чого фільтрували через Celite® і концентрували в умовах зниженого тиску з отриманням 90 мг 1-аміноазетидин-3-олу, який використали на наступній стадії.

Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N-(3-гідроксіазетидин-1-іл)акриламід

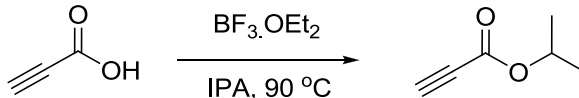
У тригорлу круглодонну колбу ємністю 50 мл завантажували (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (200 мг) і THF (20,0 мл). Розчин охолоджували до -60°C й обробляли розчином 1-аміноазетидин-3-олу (65 мг, 1,3 екв.) у THF. Одночасно додавали T3P (50 % в EtOAc; 0,67 мл, 2,0 екв.) і DIPEA (0,51 мл, 2,0 екв.), і перемішували реакційну суміш протягом 30 хв при -60 °C, після чого залишали нагріватися до кімнатної температури. Потім, реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску (35 °C, 20 мм рт. ст.) з отриманням 100 мг твердої речовини. Шляхом очищення методом колонкової хроматографії (елювання 3 % MeOH у CH₂Cl₂) отримували 20 мг (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N-(3-гідроксіазетидин-1-іл)акриламід. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,60 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,32-7,35 (d, J=10,8 Гц, 1H), 6,40 (d, взаємозамінний, 1H), 5,78-5,81 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,14-4,15 (d, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,71 (m, 2H); LCMS для хімічної формули C₁₆H₁₄F₆N₅O₂ [M+H]⁺ 422,31; виявлено 422,19 (RT 2,46 хв, чистота: 91,49 %).

ПРИКЛАДИ 26-31: У прикладах 26-31 описані нові способи синтезу, застосовні при отриманні сполук згідно з даним винаходом (наприклад, як попередників сполук згідно з даним винаходом, таких як сполуки, описані представленою вище формулою Z).

Приклад 26



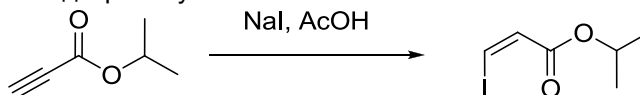
Синтез ізопропілпропіолату:



У чотиригорлу круглодонну колбу ємністю 20 л, оснащену крапельною лійкою, гніздом для термометра і механічною мішалкою, завантажували пропіолову кислоту (1000 г, 1 еквів.) й IPA (8 л, 8 об'ємів). Через крапельну лійку при 25 °C протягом 30 хвилин повільно додавали ефірат BF₃ (4,54 кг, 2,0 еквів.). Температуру реакційної суміші поступово підвищували до 90 °C, підтримували реакційну масу при зазначеній температурі протягом 3 год. Шляхом моніторингу методом GC виявляли завершення реакції через 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили додаванням 20 л крижаної демінералізованої води, і перемішували протягом 30 хвилин. До реакційної суміші додавали 10 л дихлорметану, і перемішували реакційну масу ще протягом 30 хвилин. Органічний шар розділяли, і повторно екстрагували водний шар 5 л дихлорметану. Об'єднані органічні шари промивали 10 л насиченого сольового розчину, сушили над безводним сульфатом натрію, і концентрували в умовах вакууму при 35 °C-40 °C (продукт є летучим) з отриманням продукту у вигляді

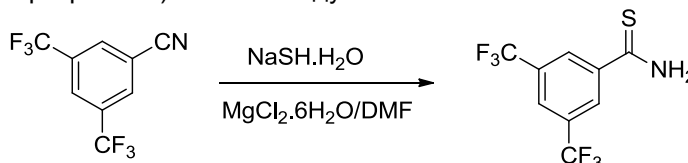
коричневої рідини (1,32 кг, 81,25 %). Чистота 89,67 % (GC); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,22 (d, 6H, $J=6,6$ Гц), 2,85 (s, 1H), 4,98-5,05 (m, 1H).

Синтез (Z)-ізопропіл-3-йодакрилату:



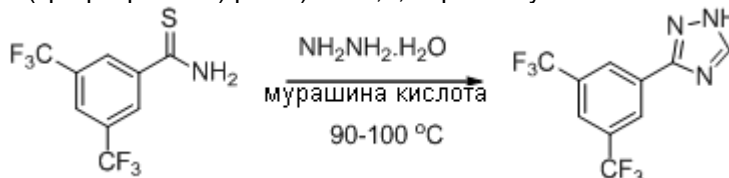
У чотиригорлу круглодонну колбу ємністю 20 л, оснащену крапельною лійкою, гніздом для термометра і механічною мішалкою, при 25 °С завантажували складний ізопропілпропіоловий ефір (1000 г, 1 еквів.) і оцтову кислоту (3,7 л, 3,7 об'єму), і перемішували реакційну масу протягом 10 хвилин. Додавали йодид натрію (2,138 кг, 1,6 об'єму), і перемішували реакційну суміш (спостерігали темно-коричневе фарбування). Температуру підвищували до 110 °С, і підтримували реакційну суміш при зазначеній температурі протягом 1,5 год. Шляхом моніторингу методом GC виявляли завершення реакції через 1,5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили додаванням крижаної демінералізованої води (18,75 л, 18,75 об'єму), і перемішували протягом 30 хв. До реакційної маси додавали МТБЕ (5 л), і перемішували ще протягом 30 хвилин. Органічний шар розділяли, і повторно екстрагували водний шар МТБЕ (5 л). Об'єднаний органічний шар промивали NaHCO_3 (2 \times 10 л), NaHSO_3 (2 \times 5 л), насиченим сольовим розчином (5,2 л, 5,2 об'єму), сушили над сульфатом натрію й концентрували в умовах вакууму при 35 °С з отриманням (Z)-ізопропіл-3-йодакрилату у вигляді коричневої рідини (1,49 кг, 70 %). Чистота 87,34 % (GC); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,28 (d, 6H, $J=6,3$ Гц), 5,08-5,131 (m, 1H), 6,83 (d, 1H, $J=8,7$ Гц), 7,38 (d, 1H, $J=8,7$ Гц).

Синтез 3,5-біс(трифторметил)бензотіоаміду:



У багатогорлу круглодонну колбу ємністю 20 л, оснащену верхньопривідною мішалкою й гніздом для термометра, завантажували біс(трифторметил)бензонітрил (1,25 кг, 1,0 еквів.) і DMF (6,25 л, 5 об'ємів), і перемішували отриману суміш в атмосфері азоту при кімнатній температурі (28 °С). Реакційну суміш охолоджували до 10 °С, і протягом 10 хв додавали 0,775 г $\text{NaSH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2 еквів.). Після перемішування протягом 15 хвилин, порціями протягом 15 хвилин додавали $\text{MgCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,169 кг, 1,1 еквів.), і перемішували реакційну суміш ще протягом 35 хвилин. Розвиток реакції (зелене забарвлення розчину) відстежували методом HPLC, яким виявили наявність 99,6 % продукту і 0,03 % бензонітрилу. Реакційну суміш охолоджували до 0-5 °С, і по краплях додавали 30 % розбавлену HCl (3,75 л) для коригування pH до 2-3. Отриману масу екстрагували МТБЕ (5 л \times 1). Шари розділяли, і додавали 1 л демінералізованої води до водного шару, який повторно екстрагували МТБЕ (2,5 л \times 1). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (4,5 л \times 3), сушили та концентрували в умовах вакууму. До отриманої твердої речовини додавали гексан, chased, і виділяли продукт у вигляді жовтої твердої речовини (1,400 кг, 98,0 %). Чистота: 99,28 % (HPLC). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 8,27 (s, 1H), 8,53(s, 2H), 10,0 (s, 1H), 10,38 (s, 1H).

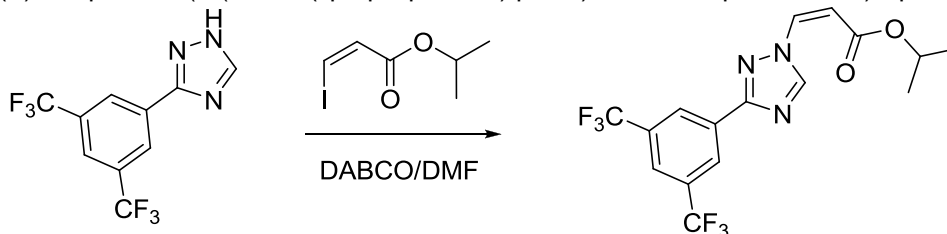
Синтез 3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу:



У багатогорлу круглодонну колбу ємністю 20 л, оснащену верхньопривідною мішалкою й гніздом для термометра, завантажували тіоамід (1378 г, 1 еквів.) і DMF (6,89 л, 5 об'ємів), і перемішували суміш в атмосфері азоту при кімнатній температурі (28 °С). Реакційну масу охолоджували до 10 °С, і при перемішуванні протягом 2 годин по краплях додавали гідразину гідрат (505,4 г, 2,0 еквів.). Реакційну масу охолоджували до 0 °С–5 °С, і протягом 1 години додавали мурашину кислоту (6,89 л, 5 об'ємів) (спостерігалася екзотермічна реакція, і температура підвищувалася до 20 °С). Потім, реакційну суміш нагрівали при 95 °С–100 °С ще протягом 12 год. Розвиток реакції відслідковували методом HPLC, яким виявили утворення 99,5 % продукту. Реакційну масу охолоджували до 35 °С–40 °С, додавали до 20,6 л попередньо охолодженої демінералізованої води (10 °С–15 °С), і перемішували протягом 30 хвилин.

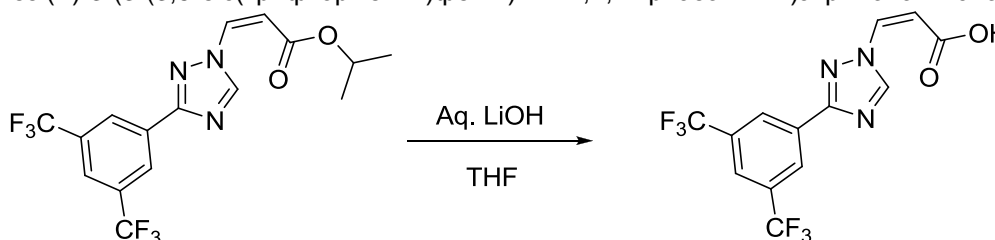
Реакційну масу екстрагували MTBE (8,26 л). Водний шар знову екстрагували MTBE (5,512 л), об'єднані органічні шари промивали 10 % бікарбонатом натрію (6,89 л, 2 об'єми), сольовим розчином (6,89 л × 3), сушили над сульфатом натрію й концентрували в умовах вакууму. До отриманої жовтої твердої речовини додавали дихлорметан (2 об'єми), і перемішували при 0 °C–5 °C протягом 1 години, який після фільтрування давав продукт у вигляді жовтої твердої речовини (1156 г, 82,2 %). Чистота: 99,7 % (HPLC); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ: 8,15 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 14,5 (s, 1H, NH).

Синтез (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату:



У чотиригорлу круглодонну колбу ємністю 10 л, оснащену крапельною лійкою, гніздом для термометра, механічною мішалкою й пробкою, завантажували 3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол (600 г, 1,0 екв.), DABCO (480 г, 2,0 екв.) і DMF (3,0 л). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Через 30 хвилин, протягом 1 години по краплях додавали йодефіру (1024,8 г, 2,0 екв.) в DMF (1200 мл). Розвиток реакції відслідковували методом HPLC і виявляли наявність (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату: 62,36 % і 3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу: 15,1 %. Через ще 1 годину, додавали 1 еквівалент DABCO (258 г), і підтримували реакцію ще протягом години. Методом HPLC виявляли перетворення до 75,63 % (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату і 2 % 3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу. Реакційну суміш гасили додаванням холодної демінералізованої води (12 л), перемішували протягом 15 хвилин, і екстрагували етилацетатом (2 × 6 л). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (30 %, 2 × 3 л), сушили над безводним сульфатом натрію (100 г) і концентрували. Неочищену масу (840 г) переносили у круглодонну колбу ємністю 10 л, і додавали метанол (1200 мл). Розчин підтримували при 0-5 °C і перемішували протягом 30 хвилин. Отриману тверду речовину фільтрували і промивали метанолом (200 мл), отримуючи тим самим продукт у вигляді білої твердої речовини (550 г, 65,0 %). Чистота: 87,34 % (HPLC); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,30 (d, 6H, J=6,0 Гц), 5,12 (m, 1H), 5,73 (d, 1H, J=10,8 Гц), 7,24 (d, 1H, J=10,8 Гц), 7,91 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 9,70 (s, 1H). Співвідношення цис-ізомер/транс-ізомер = 83/8.

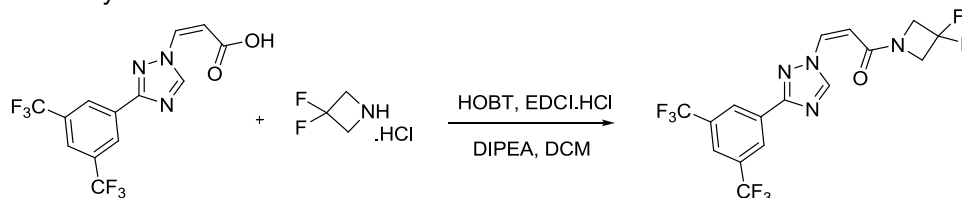
Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилової кислоти:



У чотиригорлу круглодонну колбу ємністю 5 л, оснащену крапельною лійкою, гніздом для термометра, механічною мішалкою й пробкою, при кімнатній температурі завантажували THF (1,25 л) і (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилат (125 г, 1 екв.). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C. До розчину при перемішуванні протягом 30 хвилин через крапельну лійку додавали крижаний розчин гідроксиду літію (66,58 г у 1,25 л води). Температура реакції повільно зростала до 25 °C, і реакційну масу підтримували при зазначеній температурі протягом 2 годин. Методом HPLC виявляли наступний фактичний стан: (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилова кислота: 87,66 %; (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилова кислота: 9,91 %, (Z)-ізопропіл-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилат: 2 %. Реакцію продовжували ще протягом 30 хвилин і піддавали моніторингу методом HPLC: ((Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилова кислота: 88,20 %; (E)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилова кислота: 11,03 %. Після завершення реакції, реакційну суміш гасили додаванням крижаної води (385 мл) і перемішували протягом 30 хвилин. Значення pH коректували до 1-2 додаванням розведеної соляної кислоти (30 %, 400 мл), і екстрагували реакційну масу етилацетатом (3 × 625 мл). Об'єднані органічні шари

промивали насиченим сольовим розчином (30 %, 650 мл), сушили над безводним сульфатом натрію (12,5 г) і концентрували в умовах зниженого тиску при 30-35 °С. До неочищеного матеріалу додавали гексан, і перемішували протягом 30 хвилин. Отримані тверді речовини фільтрували через лійку Бюхнера і промивали гексаном (250 мл). Отриману тверду речовину сушили протягом 30 хвилин в умовах вакууму і при кімнатній температурі протягом 3-4 годин. Виділяли продукт у вигляді білого порошку (92,8 г, 84,36 %). Чистота: 93 % (HPLC); ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 5,98 (d, 1H, J=10,2 Гц), 7,48 (d, 1H, J=10,2 Гц), 8,2 (s, 1H), 8,50-8,54 (m, 2H), 9,39 (s, 1H).

Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-(3,3-дифторазетидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону:

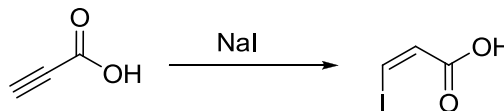


У чотиригорлу круглодонну колбу ємністю 3 л, оснащену впуском для азоту, крапельною лійкою, гніздом для термометра й механічною мішалкою, додавали (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилову кислоту (100 г, 1,0 екв.) в DCM (1,8 л, 18 об'ємів). Реакційну суміш охолоджували до -10 °С. До охолодженого розчину додавали HOBT (4,4 г, 0,1 екв.), EDCI·HCl (80,6 г, 1,5 екв.) і 3,3-дифторазетидину гідрохлорид (44 г, 1,2 екв.). До отриманої суміші при -10 °С протягом 1,5 години по краплях додавали DIPEA (72 мл, 1,5 екв.). Розвиток реакції відслідковували методом HPLC, яким виявляли завершення реакції наприкінці додавання DIPEA. Температуру реакції повільно підвищували до 15 °С–20 °С (~ 2 год.). Реакційну суміш гасили додаванням 1 л крижаної крихти у воді. Органічний шар розділяли, і екстрагували водний шар DCM (400 мл × 2). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (2 × 500 мл), сушили над безводним Na₂SO₄ (10 г) і концентрували в умовах зниженого тиску (~35 °С) з отриманням неочищеної сполуки. Отриману тим самим неочищену сполуку розчиняли у 5 об'ємах DIPEA і перемішували при к.т. протягом 30 хв, а потім фільтрували. Маса неочищеної речовини становила 100 г (вихід = 82,39 %) [цис- 85,07 % згідно HPLC, транс- 14,36 % згідно HPLC].

Отриману тим самим неочищену сполуку додатково очищали перекристалізацією з етилацетатом відповідно до наступної методики. У чотиригорлу круглодонну колбу ємністю 500 мл, оснащену механічною мішалкою, гніздом для термометра й пробкою, додавали 100 г (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-(3,3-дифторазетидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону. До цієї сполуки при перемішуванні при к. т. додавали етилацетат (7 об'ємів). Однак сполука не була повністю розчинною. Тоді, отриманий розчин нагрівали до 60 °С з отриманням прозорого розчину, а потім повільно охолоджували його до -30 °С. При -30 °С розчин перемішували протягом 20 хв і фільтрували при аспірації. Отриману сполуку сушили в умовах вакууму при 40-45 °С протягом 3–4 год. із отриманням продукту у вигляді білої твердої речовини. (цис- 98,9 % згідно HPLC); (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-(3,3-дифторазетидин-1-іл)проп-2-ен-1-он. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 9,57 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,18-7,21 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,61-5,65 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,39-4,45(m, 4H).

Приклад 27

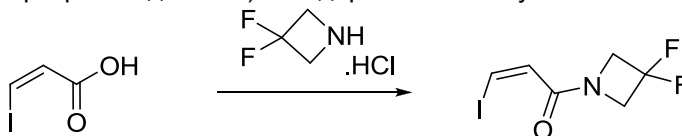
Синтез (Z)-3-йодакрилової кислоти:



У тригорлу круглодонну колбу ємністю 250 мл, оснащену впуском для азоту, додавали пропіолову кислоту (7,0 г, 1,0 екв.), розчинену в оцтовій кислоті (70 мл, 10 об'ємів), та йодид натрію (29,96 г, 2,0 екв.). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником при 100 °С протягом 2-3 год. Розвиток реакції відслідковували методом TLC на силікагелі з 10 % MeOH у DCM як рухлива фаза. R_f вихідної речовини = 0,3 і R_f продукту = 0,5. Реакційну суміш вливали у воду з льодом (700 мл) і нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3 × 100 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували на роторному випарнику (25 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 12,0 г неочищеної сполуки, яку очищали методом колонкової хроматографії з використанням силікагелю 60/120 і MeOH/DCM як рухлива фаза. Колонку (5 × 10 см) набивали у DCM і починали елювання MeOH у режимі градієнта,

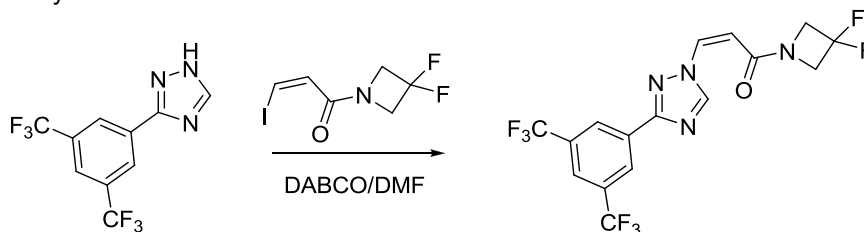
починаючи збір фракцій (фракції по 50 мл) при елююванні 2 %-5 % MeOH у DCM. Сполука починала елююватися при 2 % MeOH у DCM. Фракції, що характеризуються таким TLC профілем, поєднували з отриманням 8,0 г цільової сполуки (вихід 40,44 %).

Синтез (Z)-1-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-3-йодпроп-2-ен-1-ону:



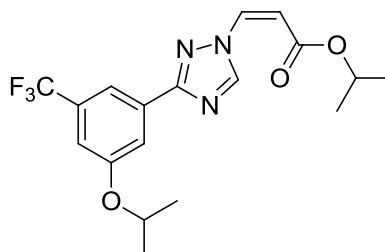
У тригорлій круглодонній колбі ємністю 25 мл, оснащеної впуском для азоту й гумовою септою, (Z)-3-йодакрилову кислоту (0,250 г, 1,0 екв.) розчиняли у DCM (10 мл, 40 об'ємів). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, і додавали DIPEA (0,168 г, 1,1 екв.), HATU (0,494 г, 1,1 екв.) і 3,3-дифторазетидину гідрохлорид (0,179 г, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 2-3 год. Розвиток реакції відслідковували методом TLC на силікагелі з 40 % етилацетатом у гексані. Реакційну суміш фільтрували і концентрували на роторному випарнику (25 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,3 г неочищеної сполуки, яку очищали методом колонкової хроматографії з використанням силікагелю 60/120 і 40 % етилацетат у гексані як рухлива фаза. Колонку (5 × 10 см) набивали у 5 % етилацетаті у гексані й починали елюювання етилацетатом у режимі градієнта, починаючи збір фракцій (фракції по 50 мл) при елююванні 20 %-30 % етилацетатом у гексані. Сполука починала елююватися при 20 % етилацетаті у гексані. Фракції, що характеризуються таким TLC профілем, поєднували з отриманням 0,18 г цільової сполуки (вихід 52,33 %). Маса: $[M+H]^+$: 273,8.

Синтез (Z)-3-(3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-1-(3,3-дифторазетидин-1-іл)проп-2-ен-1-ону:



У тригорлій круглодонній колбі ємністю 25 мл, оснащений впуском для азоту, 3-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол (0,18 г, 1,0 екв.) розчиняли у DMF (5,0 мл, 27,0 об'ємів), і додавали DABCO (0,143 г, 2,0 екв.) і (Z)-1-(3,3-дифторазетидин-1-іл)-3-йодпроп-2-ен-1-он (0,192 г, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при к. т. протягом 2-3 год. Розвиток реакції відслідковували методом TLC на силікагелі з 80 % етилацетатом у гексані як рухлива фаза, R_f вихідної речовини = 0,60 і R_f продукту = 0,4. Реакційну суміш вливали у воду з льодом (50 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином (3 × 25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували на роторному випарнику (25 °С, 20 мм рт. ст.) з отриманням 0,3 г неочищеної сполуки, яку очищали методом колонкової хроматографії з використанням силікагелю 60/120 й етилацетату в гексані як рухлива фаза. Колонку (5 × 10 см) набивали у гексані й починали елюювання етилацетатом у режимі градієнта, починаючи збір фракцій (фракції по 50 мл) при елююванні 40 %-45 % етилацетатом у гексані. Сполука починала елююватися при 40 % етилацетаті у гексані. Фракції, що характеризуються таким TLC профілем, поєднували з отриманням 70 мг цільової сполуки (вихід 25,64 %).

Приклад 28. Синтез (Z)-ізопропіл-3-(3-(3-ізопропокси-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату:

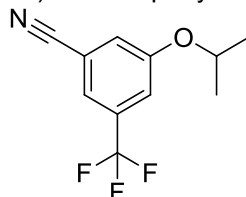


Синтез ізопропілпропіолату: До суміші пропіолової кислоти (500 г, 7,1 моль) в ізопропанолі (4000 мл) при 10 °С додавали ефірат BF_3 (2015 г, 14,2 моль). Після перемішування протягом 10 хвилин, реакційну суміш нагрівали до 90 °С і перемішували протягом 2 годин. Завершення реакції відслідковували методом TLC. Реакційну суміш охолоджували зворотно до 25 °С–30 °С і

гасили додаванням крижаної крихти, а потім екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою, а потім сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію й концентрували в умовах вакууму з отриманням ізопропілпропіолату (440 г; 55 %). Продукт підтверджували методом ^1H -ЯМР.

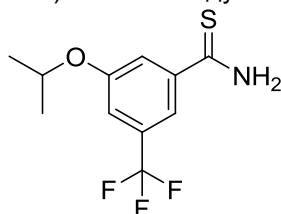
5 Синтез (Z)-ізопропіл-3-йодакрилату: До суміші ізопропілпропіолату (350 г, 3,1 моль) в AcOH (1300 мл) при $25\text{ }^\circ\text{C}$ додавали NaI (930 г, 6,2 моль). Реакційну суміш нагрівали до $115\text{ }^\circ\text{C}$ і перемішували протягом 1,5 год. Реакційну суміш охолоджували до $25\text{ }^\circ\text{C}$ – $30\text{ }^\circ\text{C}$ і гасили додаванням води, а потім екстрагували МТБЕ. Органічний шар промивали насиченим бікарбонатом, бісульфітом і сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію й концентрували в умовах вакууму з отриманням продукту, (Z)-ізопропіл-3-йодакрилату (626 г; 83,5 %). Продукт підтверджували методом ^1H -ЯМР.

Синтез 3-ізопропокси-5-(трифторметил)бензонітрилу:



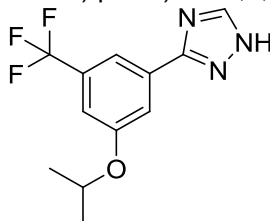
15 До суміші пропан-2-олу (102,96 г, 1,76 моль) в DMF (3200 мл, 8 об'ємів) при $5\text{ }^\circ\text{C}$ додавали NaN (122 г, 5,08 моль). Суміш перемішували протягом 2 годин. До цієї суміші по краплях додавали 3-фтор-5-(трифторметил)бензонітрил (400 г, 2,1 моль). Температуру реакційної маси підвищували до $25\text{ }^\circ\text{C}$ – $30\text{ }^\circ\text{C}$ і підтримували при цій температурі протягом 1 години. Реакцію відслідковували методом HPLC. Після завершення реакції, реакційну суміш гасили додаванням крижаної води й екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, а потім концентрували в умовах вакууму з отриманням 530 г (2,31 моль; 110 %) 3-ізопропокси-5-(трифторметил)бензонітрилу, який переносили як є на наступну стадію без додаткового очищення. Чистота згідно HPLC – 96,5 % за площею (a/a).

Синтез 3-ізопропокси-5-(трифторметил)бензотіоаміду:



25 3-Ізопропокси-5-(трифторметил)бензонітрил (1000 г, 4,3 моль) розчиняли у DMF (4000 мл), і додавали натрію гідросульфід гідрат (636 г; 8,6 моль), а потім магнію хлориду гексагідрат (960,2 г, 4,7 моль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при $25\text{ }^\circ\text{C}$ – $30\text{ }^\circ\text{C}$. Завершення реакції відслідковували методом TLC з використанням етилацетату/гексану (2/8) як рухлива фаза. Реакційну суміш гасили додаванням у крижану крихту у воді (250 мл), і коректували значення pH до 5 додаванням 10 % водної HCl . Реакційну суміш екстрагували МТБЕ і промивали 20 % сольовим розчином. Органічний шар концентрували в умовах вакууму з отриманням 1136 г (4,3 моль; 100 %) зазначеної у заголовку сполуки, яку переносили як є на наступну стадію. Чистота згідно HPLC – 97,37 % a/a.

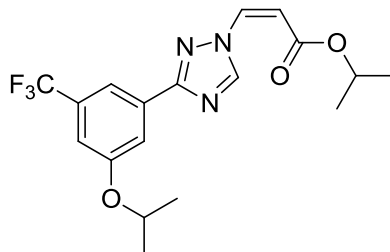
35 Синтез 3-(3-ізопропокси-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу:



40 3-Ізопропокси-5-(трифторметил)бензотіоамід (646 г; 2,74 моль) поєднували з гідразину гідратом (140 г; 4,4 моль) і DMF (3200 мл; 5 об'ємів). Суміш перемішували протягом 30 хвилин і охолоджували до $10\text{ }^\circ\text{C}$. До цієї реакційної суміші по краплях додавали мурашину кислоту (3200 мл). Реакційну суміш нагрівали до $90\text{ }^\circ\text{C}$ – $100\text{ }^\circ\text{C}$ і підтримували протягом 12 год. Після завершення реакції відповідно до методу HPLC, реакційну масу охолоджували до $25\text{ }^\circ\text{C}$ – $30\text{ }^\circ\text{C}$ і гасили додаванням крижаної води. Суміш екстрагували введенням у МТБЕ. Органічний шар

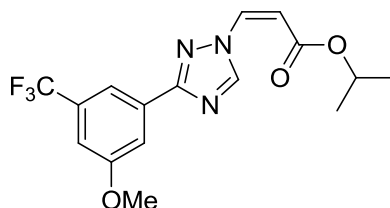
промивали сольовим розчином, а потім водним бікарбонатом натрію, і концентрували в умовах вакууму. Залишок chased off з використанням гексану, отриманий залишок суспендували при 10 °C протягом 1 години. Отриману тверду речовину фільтрували і сушили протягом 12 годин при 25 °C–30 °C з отриманням 550 г (2,26 моль: 82 %) продукту, 3-(3-метокси-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу. Чистота згідно HPLC – 95,24 % a/a.

Синтез (Z)-ізопропіл-3-(3-(3-ізопропокси-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату:



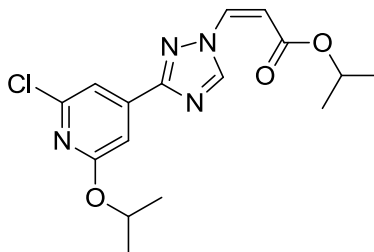
Суміш 3-(3-метокси-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу (500 г, 1,8 моль) і DABCO (417,6 г; 3,6 моль) у DMF (1200 мл) перемішували протягом 30 хвилин. До цієї суміші при 25 °C–30 °C повільно додавали (Z)-ізопропіл-3-йодакрилат (864 г; 3,6 моль) у DMF (1200 мл), і перемішували реакційну суміш протягом 1 години. Через 1 годину, додавали DABCO (208 г; 1 екв.), і перемішували реакційну суміш протягом 1 години. Методом HPLC виявляли 3-(3-метокси-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол: 9,59 %, (Z)-ізопропіл-3-(3-(3-ізопропокси-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилат: 73,76 %, (E)-ізопропіл-3-(3-(3-ізопропокси-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилат: 6,66 %. Реакційну масу гасили додаванням води, екстрагували дихлорметаном і концентрували в умовах вакууму з отриманням неочищеного продукту. Неочищений продукт піддавали хроматографії з використанням етилацетату в гексані на силікагелі 60-120 меш із отриманням 310 г (0,8 моль; 44 %). Чистота згідно HPLC – 99 % a/a.

Приклад 29. Синтез (Z)-ізопропіл-3-(3-(3-метокси-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату:



До розчину 3-(3-метокси-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазолу (0,50 г) (отриманого відповідно до прикладу 3) в DMF (1,5 мл) додавали DABCO (2 еквів.). Отриману реакційну суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі, а потім додавали (Z)-ізопропіл-3-йодакрилат (2,0 еквів.; отриманий відповідно до прикладу 3). Отриману суміш перемішували при к. т. протягом 3 год. Реакційну суміш гасили додаванням крижаної води й екстрагували етилацетатом (тричі). Органічні шари розділяли, і сушили об'єднаний органічний шар над безводним сульфатом натрію. Методами LC-MS і HPLC виявляли 62 % цис-ізомеру та 36 % транс-ізомеру. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,72 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,71-5,73 (d, J=10,8 Гц, 1H), 5,12-5,18 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,34 (d, 6H): LCMS для C₁₆H₁₆F₃N₃O₃ [M+1]⁺ 355,31; виявлено 355,92 при 4,317 хв (LCMS 99,82 %).

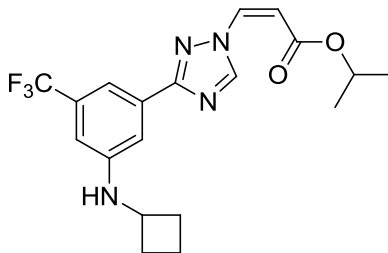
Приклад 30. Синтез (Z)-ізопропіл-3-(3-(2-хлор-6-ізопропоксипіридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату:



До 2-хлор-6-ізопропокси-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (0,5 г) (отриманому відповідно до прикладу 3) у 3 мл DMF додавали DABCO (0,467 г, 2 еквів.), і перемішували отриману суміш протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали розчин (Z)-ізопропіл-3-йодакрилату (0,990 г, 2 еквів.) (отриманого відповідно до прикладу 3), і перемішували отриману суміш протягом 3 год.

при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли відповідно до прикладу 3 з отриманням 53 % цис-ізомеру та 34 % транс-ізомеру.

Приклад 31. Синтез (Z)-ізопропіл-3-(3-(3-(циклобутиламіно)-5-(трифторметил)феніл)-1H-1,2,4-триазол-1-іл)акрилату:



5

До N-циклобутил-3-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)-5-(трифторметил)аніліну (0,5 г) (отриманому відповідно до прикладу 3) у 1,5 мл DMF додавали DABCO (0,188 г), і перемішували отриману суміш протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали розчин (Z)-ізопропіл-3-йодакрилату (0,404 г) (отриманого відповідно до прикладу 3), і перемішували отриману суміш протягом 3 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш обробляли відповідно до прикладу 3 з отриманням 44 % цис-ізомеру та 20 % транс-ізомеру.

10

Приклад 32: Аналізи. Ілюстративні сполуки за винаходом перевіряли одночасно зі сполуками X-1, X2 і X-3 (зазначені в таблиці 2) у різних аналізах. Результати наведені нижче у таблиці 2.

15

Інгібування ядерного експорту

Здатність ілюстративних сполук за винаходом інгібувати опосередкований CRM1 ядерний експорт оцінювали в аналізі RevGFP. Rev являє собою білок із вірусу імунodefіциту людини 1 типу (HIV-1) і містить сигнал ядерного експорту (NES) у своєму C-кінцевому домені та сигнал внутрішньоядерної локалізації (NLS) у своєму N-кінцевому домені. Ядерний експорт білка Rev залежить від класичного шляху NES/CRM1 (Neville et al. 1997). Накопичення Rev всередині ядра можна спостерігати у клітинах, оброблених специфічними інгібіторами CRM1, такими як LMB (Kau et al. 2003).

20

У даному аналізі клітини U2OS-RevGFP висівали у чорні 384-ямкові планшети з прозорим дном за день до експерименту. Сполуки серійно розводили 1:2 у DMEM, починаючи від 40 мкМ в окремому 384-ямковому планшеті, і потім переносили у клітини. Клітини інкубували зі сполукою протягом приблизно 1 год. до фіксації з використанням 3,7 % формальдегіду і фарбування ядер за допомогою Hoechst 33258. Вимірювали кількість GFP в ядрах клітин і визначали IC₅₀ кожної сполуки (Kau et al. 2003). Сполуки за винаходом вважалися активними у зазначеному вище аналізі Rev-GFP, якщо вони мали IC₅₀ менш ніж приблизно 10 мкМ, причому найбільш переважні сполуки мали IC₅₀ менш ніж приблизно 1 мкМ. Результати аналізу RevGFP показані в таблиці 2.

25

Аналіз клітинної проліферації

Набір для аналізу клітинної проліферації CellTiter 96® AQueous One Solution cell proliferation assay (Promega) застосовували на лінії клітин множинної мієломи MM.1S для того, щоб досліджувати цитотоксичні та цитостатичні властивості сполук. Аналіз заснований на розщепленні тетразолієвої солі, MTS, за наявності реагенту PES (феназинетосульфату), який зв'язує електрони. Тетразолієва сполука MTS біологічним чином руйнується клітинами до забарвленого формазанового продукту, який розчинний у середовищі для культивування тканин. Дане перетворення, очевидно, здійснюється NADPH або NADH, які продукуються дегідрогеназними ферментами у метаболічно активних клітинах. Аналізи проводили, додаючи невелику кількість реагенту CellTiter 96® AQueous One Solution безпосередньо в ямки з культурою, інкубуючи протягом 1-4 годин і потім реєструючи поглинання при 490 нм у зчитувальному пристрої для 96-ямкового планшета. Виявлене поглинання прямо корелювало з кількістю клітин та їхньою метаболічною активністю.

40

Клітини висівали при щільності від 5×10^3 до $1,5 \times 10^4$ у кожну ямку 96-ямкового планшета в 100 мкл свіжоприготовленого середовища для культивування й адгезивним клітинам дозволяли прикріпитися протягом ночі. Маткові розчини сполук розводили у середовищі для культивування клітин, щоб отримати вісім концентрацій кожного лікарського засобу в діапазоні від 1 нМ до 30 мкМ, і як негативний контроль застосовували DMSO при менш ніж 1 % об./об. Отримані розчини лікарських засобів переносили у клітини. Через 72 год. після обробки додавали 20 мкл реагенту CellTiter 96® AQueous у кожну ямку 96-ямкового планшета для аналізу і планшети інкубували при 37 °C протягом 1–4 годин у зволоженій атмосфері з 5 % CO₂. Потім реєстрували поглинання у кожній ямці при 490 нм, застосовуючи зчитувальний пристрій для 96-ямкового планшета. У

50

більшості випадків аналіз проводили у трьох повторях і результати представляли у вигляді половинної максимальної інгібуючої концентрації (IC_{50}). Оптичну щільність залежно від концентрації сполуки наносили на графік і аналізували, використовуючи рівняння нелінійної регресії (IDBS XLfit), і обчислювали IC_{50} для кожної сполуки.

5 Фармакокінетичний (PK) аналіз і визначення співвідношення концентрацій головний мозок:плазма

AUC. Кров збирали у мишей ($N=3$), щоб забезпечити у цілому 10 часових точок (перед внесенням дози, через 5 хв, 15 хв, 30 хв, 1 година, 2 години, 4 години, 8 годин, 12 годин і 24 години після внесення дози). Мишей відбирали на основі почерговості, причому кожна миша 10 забезпечувала 3 часових точки у збір крові. У позначені часові точки, тварин анестезували ізофлураном і приблизно 110 мкл крові у розрахунку на часову точку збирали за допомогою ретроорбітального проколу в попередньо охолоджені пробірки з K_2EDTA (антикоагулянт). Зразки крові поміщали на водний лід і центрифугували (2000 g, 5 хв при 4 °C) для отримання плазми протягом 30 хвилин збору зразка. Всі зразки до аналізу зберігали замороженими 15 приблизно при -80 °C. Перед аналізом зразки змішували з внутрішнім стандартом (дексаметазоном) в ацетонітрилі, перемішували при струшуванні, центрифугували і надосадову рідину вводили для аналізу. Концентрацію сполук у плазмі визначали, використовуючи встаткування LC-MS-MS (API 4000, потрібний квадруполь з іонізацією електророзпиленням; колонку C18 для ультраефективної рідинної хроматографії з високою роздільною здатністю, з 20 MeOH і мурашиною кислотою як органічні розчинники). Величини AUC обчислювали, використовуючи пакет програмного забезпечення WinNonlinProfessional 6,2, некомпартментну фармакокінетичну модель NCA200.

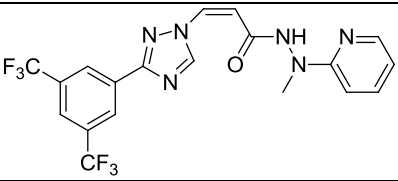
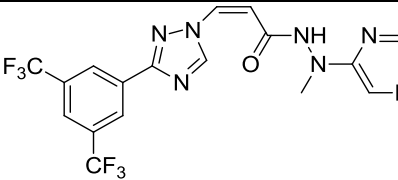
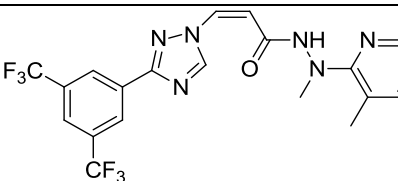
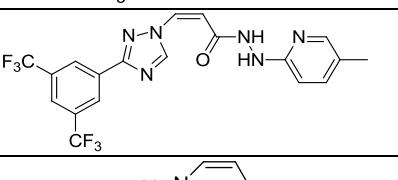
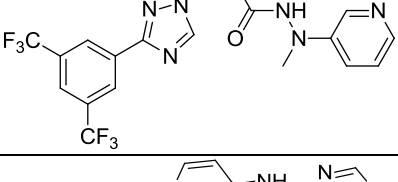
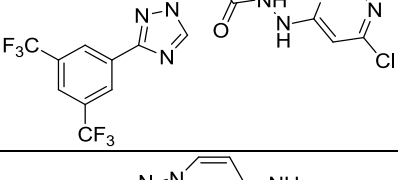
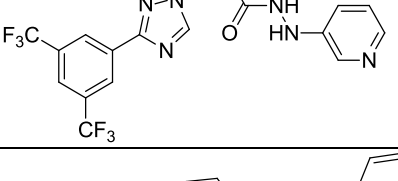
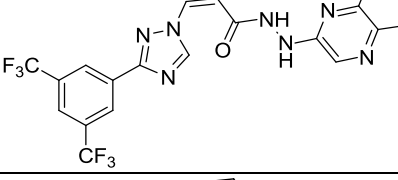
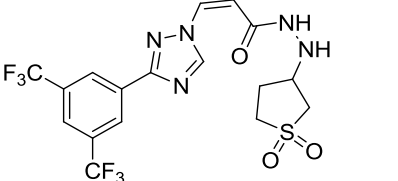
Співвідношення концентрацій у головному мозку щодо плазми (B:P).

Окремій групі мишей ($N=3$) вводили дозу (перорально у кількості 10 мг/кг) і потім умушляли 25 під час максимальної концентрації у плазмі (встановлений T_{max} при 2 годинах після введення дози), час, в який збирали передсмертну плазму та тканину головного мозку. Після збирання тканини головного мозку промивали холодним фізіологічним розчином, висушували на фільтрувальному папері, зважували і швидко заморожували, поміщаючи на сухий лід. Всі зразки до аналізу зберігали замороженими приблизно при -80 °C. Під час аналізу тканину мозку 30 гомогенізували (гомогенізуючий розчин PBS, pH 7,4), змішували з внутрішнім стандартом (дексаметазоном) в ацетонітрилі, перемішували при струшуванні, центрифугували і надосадову рідину вводили для аналізу концентрації сполуки, застосовуючи методику LC-MS-MS (API 4000, потрібний квадруполь з іонізацією електророзпиленням; колонку C18 для ультраефективної рідинної хроматографії з високою роздільною здатністю, з MeOH і мурашиною кислотою як 35 органічні розчинники). Зразки плазми обробляли ідентичним способом (за винятком стадії гомогенізації) і обчислювали концентрацію сполуки у кожному зразку, на підставі отриманих стандартних кривих. Результати аналізу PK і визначення співвідношення B:P представлені в таблиці 2.

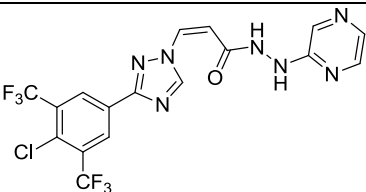
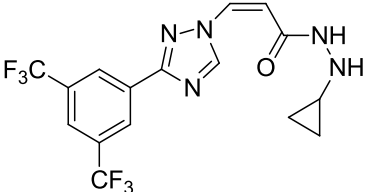
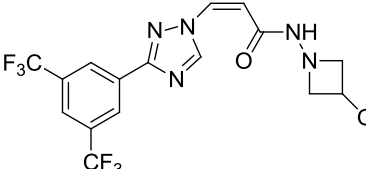
Таблиця 2

Результати аналізів для сполуки формули І і сполук для порівняння з нею (А = величина $IC_{50} \leq 1$ мкМ; В = величина IC_{50} від 1-10 мкМ; С = величина $IC_{50} > 10$ мкМ; NT = не перевірено)

№ сполуки	Структура	Експорт Rev	Аналіз цитотоксичності	AUC_{Inf} (год. [*] нг/мл)	В:Р [*]
X-1**		A	A	209 [†]	NT
X-2***		A	A	68,3 [†]	1,27 [†]
X-3		A	A	12300	5,0
I-3		A	A	10100	0,71
I-4		A	A	10800	1,8
I-5		NT	A	3850	1,4
I-6		NT	A	NT	NT

№ сполуки	Структура	Експорт Rev	Аналіз цитотоксичності	AUC _{Inf} (год.· нг/мл)	B:P*
I-7		A	A	12200	1,5
I-8		A	A	4600	2,1
I-9		NT	A	NT	NT
I-10		NT	A	4170	0,77
I-11		NT	A	NT	NT
I-12		A	A	24900	0,13
I-13		NT	A	NT	NT
I-14		NT	A	NT	NT
I-15		NT	A	NT	NT

№ сполуки	Структура	Експорт Rev	Аналіз цитотоксичності	AUC _{Inf} (год.· нг/мл)	B:P*
I-16		NT	A	NT	NT
I-17		NT	A	NT	NT
I-18		NT	A	7140	0,28
I-19		NT	A	4020	0,2
I-20		NT	A	NT	NT
I-21		NT	A	NT	NT
I-22		NT	A	NT	NT
I-23		NT	A	NT	NT

№ сполуки	Структура	Експорт Rev	Аналіз цитотоксичності	AUC _{Inf} (год.· [*] нг/мл)	B:P [*]
I-24		NT	A	3350	0,7
I-25		NT	A	NT	NT
I-26		NT	A	NT	NT

* Введено мишам у кількості 10 мг/кг перорально.

** Сполука 26 з US 2009/0275607.

*** Сполука 44 з US 2009/0275607.

† Величини AUC_{Inf} для сполуки X-1, яку вводять перорально мишам у кількості 10 мг/кг, були нижче межі кількісного визначення. Дані наведені для концентрації 5 мг/кг внутрішньовенно.

† Введено паціюкам у кількості 10 мг/кг перорально.

AUC_{Inf} для сполуки X-1 була нижче порога детекції при дозуванні мишам у кількості 10 мг/кг перорально. При дозуванні 5 мг/кг внутрішньовенно, сполука X-1 показала мінімальну концентрацію, на що вказує низьке значення AUC_{Inf} 209 год.·нг/мл. Співвідношення концентрацій у головному мозку щодо плазми для сполуки X-1 не визначили внаслідок її незначних рівнів концентрацій при введенні дози перорально.

AUC_{Inf} для сполуки X-2, як обчислили, склала 68,3 год.·нг/мл при введенні дози паціюкам у кількості 10 мг/кг перорально. Такі рівні концентрацій є надзвичайно низькими при порівнянні зі сполукою X-3 і сполуками формули I за даним винаходом. Однак, сполука X-2 проявляє середнє співвідношення концентрації у головному мозку щодо плазми. Низьке значення AUC_{Inf} разом із співвідношенням, що не є незначним, концентрації у головному мозку щодо плазми дозволяє припустити, що сполука X-2 може проходити через BBB незважаючи на низькі рівні концентрацій. Вважають, що сполука X-2 мала б значно більш високе співвідношення концентрації у головному мозку щодо плазми, якби збільшувалася величина її AUC_{Inf}.

AUC_{Inf} для сполуки X-3, як обчислили, становила 12300 год.·нг/мл при введенні дози паціюкам у кількості 10 мг/кг перорально, вказуючи на гарну концентрацію. Однак, сполука X-3 демонструвала високе співвідношення B:P 5,0.

Сполуки формули I характеризуються AUC_{Inf} більш, ніж приблизно 3300 год.·нг/мл, у більшості випадків, більш ніж приблизно 3500 год.·нг/мл, і відносно низьким співвідношенням B:P (<2,5). Як правило, більш рівні концентрацій терапевтичного засобу збільшують імовірність проникнення у мозок. Отже, дивно та зненацька, що сполуки формули I проявляють високі рівні AUC_{Inf} і відносно низькі співвідношення концентрації у головному мозку щодо плазми.

Активність сполуки за винаходом проти раку молочної залози in vivo й in vitro

Базальноподібні раки молочної залози (BLBC) становлять аж до 15 % раку молочної залози (BC) і зазвичай являють собою рак молочної залози з потрійним негативним фенотипом (TNBC) і характеризуються відсутністю ампліфікації ER, прогестеронового рецептора PR і HER-2. Крім того, більшість BC, асоційованих з BRCA1, є BLBC і TNBC, які експресують базальні цитокератини і EGFR. BLBC характеризується агресивним фенотипом, високим ступенем гістологічного диференціювання та несприятливим клінічним результатом із високою повторюваністю й ступенем метастазування. Необхідні додаткові способи лікування. Активність

сполук за винаходом, наприклад, сполуки I-3 оцінювали у різних клітинних лініях раку молочної залози як *in vitro*, так й *in vivo*.

Інгібування ксенотрансплантата TNBC (раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом) *in vivo*

5 Клітини раку молочної залози з потрійним негативним фенотипом MDA-MB-468 (ATCC #HTB-132) отримували із ATCC. Дані клітини росли у середовищі Лейбовіца L-15, доповненому 10 % фетальною телячою сироваткою (FCS), 1 % пеніциліном і стрептоміцином і 2 мМ L-глутаміном. Клітини пересіювали при розведенні у співвідношенні 1:3. Використовували п'ятдесят (50) самок мишей SCID (Charles River Labs) у віці від 5 до 6 тижнів із середньою масою тіла до обробки 19,2 грам. Мишам SCID інокулювали підшкірно у лівий бік клітини MDA-MB-468 у кількості 5×10^6 . Коли пухлини досягали середнього розміру в діапазоні від 100 до 200 мм³, мишей випадковим чином і проспективно ділили на контрольну групу, яка отримувала носій, із десяти (10) мишей, і п'ять груп, які отримували обробку, із восьми (8) мишей на групу. Групи являли собою групи, як слідує нижче:

15 Носій (1 % плуронік, 1 % PVP у дистильованій воді)

5 FU 50 мг/кг

Сполуку I-3 5 мг/кг у понеділок (M), середу (W), п'ятницю (F)

Сполуку I-3 15 мг/кг, M, W, F

Сполуку I-3 25 мг/кг M, W, F

20 Сполуку I-3 25 мг/кг M, у вівторок (Th).

Всі введення проводили за допомогою перорального способу введення. Тварин годували стерильним кормом для гризунів Labdiet® 5053 (попередньо стерилізованим) і стерильну воду забезпечували *ad libitum*. Пухлини вимірювали один раз у кожні два дні за допомогою мікроциркулів і обчислювали об'єм пухлини як (довжина x ширина x ширина)/2. Всіх тварин зважували щодня для того, щоб оцінити розходження за масою серед груп, які отримували обробку, і відслідковувати стан здоров'я у тварин. Будь-яких тварин, що проявляють зниження маси тіла більш ніж на 20 % від вихідної маси під час періоду дослідження піддавали евтаназії. Будь-яких тварин з пухлиною об'ємом понад 1500 мм³ також піддавали евтаназії. Вживаність реєстрували один раз на день. Розчини для введення дози готували заново щодня. Сполуку I-3 надавали у вигляді ліофілізованого порошку, що містить 67,8 % продукту лікарського засобу з іншою частиною, складеною із плуроніка F-68 і PVP K29/32. Сполуку готували, розчиняючи ліофілізований порошок у кількості 6,64 мг/90 мкл у стерильній воді та розводячи у міру необхідності в носії (1 % плуронік F-68 і 1 % PVP K29/32) у стерильній воді. Всі розчини доз сполуки I-3 вводили у кількості 0,1 мл/10 г. Статистичні розходження між групами, які отримували обробку, визначали, застосовуючи ранговий критерій Манна-Уїтні або ANOVA з граничною величиною 0,05.

На 33 день після інокуляції пухлини оперативно видаляли. ФІГ. 1 являє собою графік об'єму пухлини як функції від часу та показує, що сполука I-3 проявляла ефективність залежно від дози, інгібуючи від приблизно 60 % (5 мг/кг по понеділках, середах, п'ятницях) до майже 100 % росту пухлини (для схеми 25 мг/кг у понеділок, вівторок) у порівнянні з тваринами, які отримували носій. Крім того, сполука I-3 добре переносилася.

При оперативному видаленні пухлини також забарвлювали у відношенні білків-супресорів пухлинного росту (TSP) FOXO3a, IκB і p27 і ядерну локалізацію TSP підтверджували імуногістохімією.

45 Інгібування проліферації та цитотоксичності в клітинних лініях TNBC і люмінального BC

Набір для аналізу клітинної проліферації CellTiter 96® AQueous One Solution cell proliferation assay (Promega) використовували для вивчення цитотоксичних і цитостатичних властивостей сполуки I-3 у різних клітинних лініях TNBC і люмінального BC.

Клітини висівали при щільності від 5×10^3 до $1,5 \times 10^4$ клітин (залежно від типу клітин) у кожну ямку 96-ямкового планшета в 100 мкл свіжоприготовленого середовища для культивування й адгезивним клітинам дозволяли прикріпитися протягом ночі. Маткові розчини сполук розводили у середовищі для культивування клітин, щоб отримати вісім концентрацій кожного лікарського засобу в діапазоні від 1 нМ до 30 мкМ, і DMSO при менш ніж 1 % об./об. використовували як негативний контроль. Отримані розчини лікарських засобів переносили у клітини. Через 72 год. після обробки додавали 20 мкл реагенту CellTiter 96® AQueous у кожну ямку 96-ямкового планшета для аналізу і планшети інкубували при 37 °C протягом 1–4 годин у зволоженій атмосфері з 5 % CO₂. Потім реєстрували поглинання у кожній ямці при 490 нм, застосовуючи зчитувальний пристрій для 96-ямкового планшета. У більшості випадків аналіз проводили у трьох повторях, і результати представляли у вигляді половинної максимальної інгібуючої концентрації (IC₅₀). Оптичну щільність залежно від концентрації наносили на графік і

аналізували, використовуючи рівняння нелінійної регресії (Excel Fit) і обчислювали IC₅₀ для кожної клітинної лінії відносно сполуки I-3.

- Результати аналізу клітинної проліферації показані у таблиці 3. Результати демонструють значну цитотоксичність сполуки I-3 для дев'яти із п'ятнадцяти досліджених клітинних ліній BC.
- 5 Сполуку вважали високоактивною у клітинній лінії, якщо вона мала величину IC₅₀ менш ніж приблизно 1,0 мкМ. Клітинні лінії, в яких сполука I-3 мала величину IC₅₀ менш ніж 1,0 мкМ, вважали чутливими клітинними лініями, у той час як клітинні лінії, в яких сполука I-3 мала величину IC₅₀ більш ніж 1,0 мкМ, вважали стійкими клітинними лініями. Сім із дев'яти чутливих клітинних ліній являли собою TNBC. Геномні аналізи всіх ліній BC вказували на те, що статус p53, PI3K/AKT і BRCA1 або 2 не впливав на цитотоксичність.
- 10

Таблиця 3

Величини IC₅₀ для сполуки I-3 у різних клітинних лініях раку молочної залози

Клітинна лінія	Тип	IC ₅₀ (мкМ)	Клітинна лінія	Тип	IC ₅₀ (мкМ)
MDA-MB-468	BaB	0,01	HCC-1569	BaA	0,96
MDA-MB-231	BaB	0,01	MDA-MB-157	BaB	1,3
DU4475	Lu	0,013	HS578T	BaB	1,5
BT-549	BaB	0,02	BT-20	BaA	1,5
MCF12A	BaB	0,15	HCC-202	Lu/HER+	5,2
MCF10A	BaB	0,18	HCC-1428	Lu	10,4
UACC812	Lu	0,59	ZR7530	Lu/HER+	19
HCC-1143	BaA	0,6			

Сполука I-3 викликає апоптоз та інгібує довгостроковий ріст BC

- Оцінювали здатність сполуки I-3 викликати апоптоз й інгібувати довгостроковий ріст обраних клітинних ліній BC.
- 15

Клітини TNBC MDA-MB-468, DU4475 і TNBC HS578T піддавали впливу концентрацій сполуки I-3 у діапазоні від 0 до 10 мкМ протягом 24 годин. Через 24 години повні білкові клітинні екстракти проганяли на імуноблотах і обробляли антитілами проти білків, зазначених на ФІГ. 2A-2C.

- 20 ФІГ. 2A-2C являють собою зображення імуноблотів, отриманих для декількох із найбільш стійких і найбільш чутливих клітинних ліній раку молочної залози, описаних вище, включаючи TNBC MDA-MB-468, DU4475 і TNBC HS578T. Дослідження показує, що сполука I-3 викликає апоптоз у чутливих клітинних лініях TNBC і люмінального BC (MDA-MB-468 і DU4475, відповідно) через 24 години, на що вказує зниження PARP і каспази 3, двох маркерів апоптозу, і збільшення зруйнованого PARP і зруйнованої каспази 3. На відміну від цього тільки незначне збільшення зруйнованого PARP і зруйнованої каспази 3 спостерігали, коли обробляли сполукою I-3 стійку клітинну лінію, HS578T.
- 25

Також проводили аналізи довгострокового росту пухлин, у яких клітини MDA-MB-468, MDA-MB-231 і HS578T обробляли 1 мкМ сполуки I-3 й інкубували протягом 7 (HS578T) або 10 (MDA-MB-468 і MDA-MB-231) днів. Наприкінці аналізу середовища видаляли від клітин і клітини, що залишилися, забарвлювали кристалічним фіолетовим. Дослідження показало, що сполука I-3 інгібувала довгостроковий ріст всіх трьох клітинних ліній, включаючи як чутливі (MDA-MB-468 і MDA-MB-231), так і стійку (HS578T) клітинні лінії BC.

Сполука I-3 збільшує ядерні FOXO3a та IκB у клітинних лініях TNBC

- 35 Клітини базального TNBC типу A MDA-MB-468 і базального TNBC типу B BT-20 піддавали впливу DMSO або 1 мкМ сполуки I-3 протягом 24 годин і потім забарвлювали у відношенні FOXO3a або IκB за допомогою або без забарвлення ядер DAPI. Забарвлені клітини перевіряли відносно ядерної локалізації. Після обробки сполукою I-3 і FOXO3a, і IκB були локалізовані в ядрі клітини, у той час як в оброблених DMSO клітинах і FOXO3a, і IκB були локалізовані в цитоплазмі.
- 40

Вплив сполуки I-3 на антиапоптозні білки і білки клітинного циклу у двох лініях TNBC

- Перевіряли вплив концентрацій, що збільшуються, сполуки I-3 на клітини MDA-MB-468 і HS578T. Клітини MDA-MB-468 і HS578T піддавали впливу концентрацій, що збільшуються, сполуки I-3 протягом 24 годин і загальні клітинні білкові рівні різних білків вивчали за допомогою антитіл проти білків, зазначених на ФІГ. 3.
- 45

На ФІГ. 3 показано, що незважаючи на приблизно 100-кратне розходження в IC₅₀ сполуки I-3 у даних двох клітинних лініях через 72 години (10 нм у порівнянні з 1,5 мкМ) спостерігається

зниження MCL-1 в обох клітинних лініях у відповідь на концентрації, що збільшуються, сполуки I-3.

Експерименти, описані у прикладі 32, вказують на те, що інгібування опосередкованого CRM1 ядерного експорту сполуками за винаходом, включаючи сполуку I-3, індукують ядерну локалізацію й активацію генів білків-супресорів росту пухлини, приводячи до виборчого апоптозу, цитотоксичності відносно злоякісної клітини та інгібуванню росту пухлини.

ПРИКЛАД 33: ІНДУКОВАНИЙ МОНОКЛОНАЛЬНИМ АНТИТІЛОМ АРТРИТ (CAIA)

Мишей Balb випадковим чином розподіляли по клітках у день прибуття (-1) і кожну групу (n=8) назначали групами, які отримували обробку, показаними нижче з наступною нижче схемою обробки:

Носій: перорально, день 4, 6, 8, 10

Дексаметазон: 1 мг/кг інтраперитонеально, дні 4, 6, 8, 10

Сполука I-4: 4 мг/кг перорально, день 4, 6, 8, 10

Сполука I-4: 7,5 мг/кг перорально, день 4, 6, 8, 10

Сполука I-4: 15 мг/кг перорально, день 4, 6, 8, 10

Стан здоров'я тварин перевіряли по прибуттю. Тільки тварин у гарному стані здоров'я акліматизували до лабораторних умов і використовували у дослідженні. Тваринам забезпечували комерційне харчування для гризунів ad libitum і вільний доступ до питної води, яка поставляється до кожної клітки із поліетиленових пляшок з поїлкою із нержавіючої сталі. Встановлювали автоматично контрольовані умови навколишнього середовища, щоб підтримувати температуру при 20-24°C з відносною вологістю (RH) 30-70 %, циклом чергування день:ніч 12:12 годин і 10-30 змін повітря/год. у кімнаті для дослідження. Температуру, RH і цикл чергування світла відслідковували щодня на керуючому комп'ютері. Тваринам привласнювали унікальний ідентифікаційний номер тварини і в 0 день дослідження кожній тварині вводили ін'єкцію коктейля антитіл (200 мкл 10 мг/мл). Коктейль антитіл був наданий MD Biosciences (каталожний №: CIA-MAB-50). На 3 день після однократного введення mAb, всі тварини піддавалися введенню LPS (200 мкл 0,5 мг/мл) за допомогою однієї інтраперитонеальної ін'єкції (IP). LPS був наданий MD Biosciences (каталожний №: MDLPS.5). Мишей перевіряли відносно ознак артритогенних реакцій у периферійних суглобах у день 0. Від початку захворювання артритогенну реакцію перевіряли на 3-8, 10 і 12 дні дослідження. Про артритні реакції складали звіт для кожної лапи відповідно до шкали 0-4 у порядку зростання тяжкості захворювання.

Артритний показник	Ступінь
Немає реакції, нормальний	0
Помірне, але чітко виражене почервоніння та набряк гомілкостопного суглоба/променевоzap'ястного суглоба або виражене почервоніння та набряк, обмежений окремими пальцями, незалежно від кількості уражених пальців	1
Від середнього до важкого ступеня почервоніння та набряку гомілкостопного суглоба/променевоzap'ястного суглоба	2
Почервоніння та набряк всієї лапи, включаючи пальці	3
Максимально запалена кінцівка із залученням множини суглобів	4

Тварини, виявлені в умираючому стані, тварини з порушенням шкірного покриву на лапі з артритом або з більш ніж 20 % зменшенням маси тіла та тварин, що демонструють сильний біль та переносять ознаки серйозного страждання, гуманно піддавали евтаназії. Сильний біль або страждання оцінював залежно від конкретного випадку досвідчений технічний персонал по догляду за тваринами. Проте, у короткому викладі, для оцінки стану відслідковували ненормальне видавання звуків, ізоляцію від інших тварин, небажання використовувати кінцівку, ненормальну реакцію на догляд, тремор і положення тіла. Тварини піддавалися евтаназії за допомогою інгаляції CO₂, яка супроводжується зсувом шийних хребців. Оцінка насамперед ґрунтується на середніх значеннях артритних показників і вимірів товщини лап. Також проводили статистичний аналіз відносно маси тіла. При необхідності, застосовували аналіз даних за допомогою ANOVA з процедурою множинних перевірок гіпотез Тьюкі для того, щоб визначити значимість впливів обробки.

В рамках даної моделі тварини швидко худнуть протягом перших 5-8 днів і повільно починають набирати/втрачати вагу залежно від розвитку хвороби. I-4 підвищувала швидкість збільшення маси у порівнянні з групами, які отримували носій або дексаметазон. ФІГ. 4 являє собою графік середнього значення маси тіла залежно від часу в дні з 0 до 12 у самців мишей BALB/c з індукованим антитілом артритом, що потрапляють під дію моделі.

Крім того, тварини, що потрапили під дію моделі CAIA, типово починали проявляти ознаки артриту приблизно на 4 день й як прогресування захворювання збільшуються загальні артритні показники як функція від часу. Обробка сполукою I-4 значно знижувала загальну оцінку при порівнянні з носієм і демонструвала залежний від дози вплив. ФІГ. 5 являє собою графік середнього значення загальних клінічних показників артриту на лапах залежно від часу протягом 0-12 днів у самців мишей BALB/c з індукованим антитілом артритом, що піддавалися зазначеній обробці.

ПРИКЛАД 34: МОДЕЛЬ ІНДУКОВАНОГО РМА ПСОРИАЗУ

Мишей BALB/c поміщали в окремо вентилязовані клітки при контрольованих умовах навколишнього середовища (температура 22 ± 1 °C, вологість 70 ± 5 % і цикл чергування 12 год. світла/12 год. темряви) у системі обслуговування тварини. Миші мали доступ до комерційно доступних кормових гранул й обробленої УФ питної води *ad libitum*. В окремо вентилявану клітку поміщали по 4 миші. Кожну тварину в клітці ідентифікували по хвосту. По 8 мишей на групу мишей випадковим чином ділили на групи, які отримували різну обробку, відповідно до маси тіла. Після випадкового розподілу середня маса тіла для всіх груп була еквівалентною. План дослідження являв собою групу 1: Наївні, носій 1 % DMSO (10-30 мкл, місцево один раз на день), групу 2: РМА, носій 1 % DMSO (10-30 мкл, місцево один раз на день), групу 3: РМА, I-4 10 мг/кг у PVP/плуронік (перорально, M-W-F; 1 день–3 день–5 день–7 день), групу 4: РМА, 0,1 % бетаметазон – 25 мг (стандарт порівняння) (місцево один раз на день).

4 мкг форбол-12-міристан-13-ацетату (РМА) в 20 мкл ацетону наносили щодня на вуха миші. Починаючи з 2 дні, індуковане РМА шкірне запалення/псоріаз проявлялося збільшенням індексу активності клінічних проявів захворювання, пов'язаного зі збільшеною товщиною вуха, лущення шкірного покриву вуха й утворення складок на шкірі вуха. Оцінювали наступні нижче параметри: (i) товщина вуха; (ii) лущення на шкірі вуха. Лущення ґрунтується на оціночному індексі – 0, немає лущення; 1, помірне лущення; 2, середній ступінь лущення; 3, важкий ступінь лущення; (iii) утворення складок на шкірі вуха. Утворення складок ґрунтується на оціночному індексі – 0, немає утворення складок; 1, помірне утворення складок; 2, середній ступінь утворення складок; 3, важкий ступінь утворення складок; (iv) маса вуха (у день умертвіння).

ФІГ. 6 являє собою стовпчасту діаграму, яка представляє оцінку товщини вуха, лущення шкіри на вусі й утворення складок шкіри на вусі. Результати показують, що пероральне введення сполуки I-4 у кількості 10 мг/кг знижує середнє значення товщини вуха статистично значимим чином у порівнянні з носієм. Ефективність, отриману з використанням I-4, порівнювали з позитивним контролем бетаметазоном. Крім того, сполука I-4 добре переносилася.

ПРИКЛАД 35: РОЗПІЗНАВАННЯ НОВОГО ПРЕДМЕТА

Для дослідження розпізнавання нового предмета пацюків Цукера поміщали у камеру для дослідження (розміром 26" x 18" x 18"; Д x Ш x В). Корм і воду не давали під час дослідження. Дослідження включало в себе 3 фази: а) фаза ознайомлення: пацюків окремо поміщали у камеру для дослідження й дозволяли їм вільно її обстежити протягом 60 хв. Відстань, подолану твариною під час даної фази, реєстрували, використовуючи програмне забезпечення для відстеження пересувань (система AnyMaze). Мета даної фази полягала у знайомстві тварини з пристроєм для дослідження. Дану фазу дослідження проводили в 1 день. б) Фаза спостереження: на 2 день, пацюків окремо поміщали у камеру для дослідження протягом 3 хв і дозволяли їм вільно обстежити область дослідження, що містить 2 ідентичних нових предмети (наприклад, металевий куб, пластмасовий циліндр), поміщені у 2 кути камери для дослідження. Відстань, подолана твариною під час фази спостережень, а також час, витрачений твариною, взаємодіючи з новими предметами, автоматично реєструвалися, використовуючи систему програмного забезпечення для відстеження пересувань і візуальне спостереження. Взаємодію з предметом визначали як активну взаємодію мордочки тварини у контакті або у безпосередній близькості від предмета. с) Фаза дослідження: через 1 год. після фази спостереження, пацюків окремо повертали у камеру для дослідження протягом 3 хв і дозволяли їм вільно обстежити область дослідження, яка містила 2 предмети, один із яких був наявним під час фази спостереження, і другий новий предмет, який був унікальним для фази дослідження. 2 предмети розташовували у тих же самих кутах камери для дослідження, що і застосовували для фази спостереження. Відстань, подолана твариною під час фази дослідження, а також час, витрачений твариною, взаємодіючи з новим і знайомим предметами, автоматично реєструвалися, використовуючи систему програмного забезпечення для відстеження пересувань і візуальне спостереження. Оцінки взаємодії з предметами під час обох фаз спостереження й дослідження незалежно реєстрували 2 спостерігача. Підсумкова оцінка являла собою різницеву оцінку між кожним записом. Оцінки переваги об'єкта представляли як D1

(тобто, час, витрачений на обстеження нового предмета – час, витрачений на обстеження знайомого предмета; отже, позитивне значення оцінки являє собою перевагу нового предмета), і D2 (тобто $D1/a+b$; оцінка D1 ділена на загальний час обстеження предмета).

На ФІГ. 7 представлений ряд графіків, які показують перевагу предмета у пацюків Цукера, що не отримували обробку і отримували І-4. З ФІГ. 7 можна бачити, що сполука І-4, яку перорально вводять при дозуванні 0,625, 1,25 і 2,5 мг/кг, викликала тенденцію поліпшеного розпізнавання нового предмета у пацюків Цукера й І-4 добре переносилася.

ПРИКЛАД 36: ДОСЛІДЖЕННЯ З ВВЕДЕННЯМ ПРЕПАРАТУ З ЇЖЕЮ ГЛАДКИМ ПАЦЮКАМ ЦУКЕРА

Самців пацюків Цукера (fa/fa) і худих самців пацюків Цукера (і ті, і інші з Charles River) у віці 10 тижнів – у часову точку, в якій пацюки Цукера fa/fa повинні демонструвати підвищене споживання їжі, масу тіла й профіль підвищеного вмісту ліпідів у плазмі відносно їх "худих" родичів, поміщали окремо в клітки із пластмасовим дном і їм давали 14 днів на звикання. Під час даного періоду, масу тіла тварини, споживання їжі й води щодня реєстрували. Всім тваринам надавали доступ до стандартного лабораторного корму і води за бажанням протягом всього дослідження. Як тільки за 14 днів збирали вихідні дані споживання, гладких пацюків Цукера розподіляли на групи для обробки, ґрунтуючись на рівнозначних вихідних даних, тобто, всі гладкі пацюки Цукера мали рівні споживання їжі/води і маси тіл. Під час даної фази пацюки також отримували два введення носія як знайомство з процедурою введення дози. Відразу ж після фази визначення вихідного рівня починалася фаза обробки. Тестовану сполуку і носій вводили приблизно за 1 год. до початку темного циклу. Схему введення доз міняли відповідно до групи: 5 х щотижневе введення дози проводили по понеділках-п'ятницях. План дослідження являв собою, як слідує нижче: група А = худі самці пацюків Цукера, обробка носієм 5 х тиждень, перорально, n=6, група В = гладкі самці пацюків Цукера, обробка носієм 5 х тиждень, перорально, n=6, група С = гладкі самці пацюків Цукера, І-4 у кількості 2,5 мг/кг 5 х тиждень, перорально, n=6.

Щоденно вимірювали масу тіла, споживання їжі та води приблизно у той самий час дня в -1 день і 7 день фази обробки.

ФІГ. 8А представляє сумарне та середнє споживання їжі у гладких і худих пацюків Цукера (W/O означає період виведення препарату із організму). Пероральне введення сполуки І-4 у кількості 2,5 мг/кг 5Х щотижня знижувало середнє й сумарне споживання їжі у гладких (fa/fa) пацюків Цукера. Сполука І-4 добре переносилася.

Фігура 8В представляє середнє значення та відсоток маси тіла у гладких і худих пацюків Цукера (W/O означає період виведення препарату із організму). Пероральне введення сполуки І-4 у кількості 2,5 мг/кг 5Х щотижня значно знижувало збільшення маси у порівнянні з контрольними пацюками Цукера fa/fa. За 2 дні фази виведення препарату із організму маса тіла все ще зменшувалася у порівнянні з контрольними пацюками Цукера fa/fa. І-4 добре переносилася.

Джерела інформації:

Cronshaw JM and Matunis MJ. 2004. The nuclear pore complex: disease associations and functional correlations TRENDS Endocrin Metab. 15:34-39

Falini B et al. 2006. Both carboxy-terminus NES motif and mutated tryptophan(s) are crucial for aberrant nuclear export of nucleophosmin leukemic mutants in NPMc+AML Blood. 107:4514-4523.

Cai X and Liu X. 2008. Inhibition of Thr-55 phosphorylation restores p53 nuclear localization and sensitizes cancer cells to DNA damage.PNAS. 105:16958-16963.

Daelemans D, Afonina E, Nilsson J 2002 A synthetic HIV-1 Rev inhibitor interfering with the CRM1-mediated nuclear export. Proc Natl Acad Sci U S A 99(22):14440-5.98052-2517.

Davis JR et al. 2007. Controlling protein compartmentalization to overcome disease Pharmaceut Res. 24:17-27.

Freundt E, Yu L, Park E, et al 2009 Molecular determinants for subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame 3b protein. J Virol 83(13):6631-40.

Ghildyal R, Ho A, Dias M, et al 2009 The respiratory syncytial virus matrix protein possesses a Crm1-mediated nuclear export mechanism. J Virol 83(11):5353-62.

Ghosh CC et al 2008 Analysis of nucleocytoplasmic shuttling of NF kappa B proteins in human leukocytes.Methods Mol Biol. 457:279-92.

Gupta N et al 2008 Retinal tau pathology in human glaucomas. Can J Ophthalmol. 2008 Feb;43(1):53-60.

Hoshino et al. 2008. Combined effects of p53 gene therapy and leptomycin B in human esophageal squamous cell carcinoma. Oncology. 75:113-119.

Lain S et al. 1999a An inhibitor of nuclear export activates the p53 response and induces the localization of HDM2 and p53 to U1A-positive nuclear bodies associated with the PODs Exp Cell Res. 248:457-472.

Lain S et al. 1999b. Accumulating active p53 in the nucleus by inhibition of nuclear export: a novel strategy to promote the p53 tumor suppressor function Exp Cell Res. 253:315.

Muller PA et al. 2009 Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-kappa and HIF-1 activity. Traffic 10(5):514-27.

Mutka S 2007 Nuclear Export Inhibitors (NEIs) as novel cancer therapies AACR Annual Meeting. Poster 5609.

Mutka S, Yang W, Dong S, et al. 2009. Identification of nuclear export inhibitors with potent anticancer activity in vivo. Cancer Res. 69: 510-7.

Nakahara J et al. 2009. Abnormal expression of TIP30 and arrested nucleocytoplasmic transport within oligodendrocyte precursor cells in multiple sclerosis J Clin Invest. 119:169-181.

Noske A et al. 2008. Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer. Cancer. 112:1733-1743.

Pollard V & Malim M. 1998 The HIV-1 Rev protein Annu Rev Microbiol 52:491-532.

Rawlinson S, Pryor M, Wright P, Jans D 2009 CRM1-mediated nuclear export of dengue virus RNA polymerase NS5 modulates interleukin-8 induction and virus production. J Biol Chem 284(23):15589-97.

Sanchez V, Mahr J, Orazio N, et al 2007 Nuclear export of the human cytomegalovirus tegument protein pp65 requires cyclin-dependent kinase activity and the Crm1 exporter. J Virol 81(21):11730-6.

Sorokin AV et al. 2007. Nucleocytoplasmic transport of proteins. Biochemistry 72:1439-1457.

Terry LJ et al. 2007. Crossing the nuclear envelope: hierarchical regulation of nucleocytoplasmic transport. Science 318:1412-1416.

Van der Watt PJ et al. 2008. The Karyopherin proteins, Crm1 and Karyopherin beta1, are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation. Int J Canc. 124:1829-1840.

Walsh MD et al. 2008 Exportin 1 inhibition attenuates nuclear factor-kappaB-dependent gene expression. Shock 29:160-166.

Williams P, Verhagen J, Elliott G 2008 Characterization of a CRM1-dependent nuclear export signal in the C terminus of herpes simplex virus type 1 tegument protein UL47. J Virol 82(21):10946-52.

Yang W 2007 Anti-tumor activity of novel nuclear export inhibitors (NEIs) in multiple murine leukemia models. AACR Annual Meeting. Poster 5597.

Yao Y et al. 2009. The expression of CRM1 is associated with prognosis in human osteosarcoma. Oncol Rep. 21:229-35.

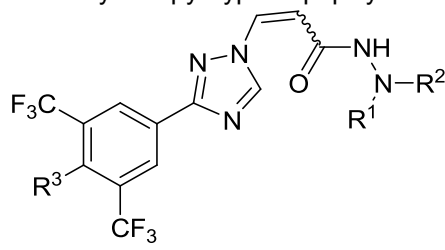
Zimmerman TL et al 2006 Nuclear export of retinoid X receptor alpha in response to interleukin-1beta-mediated cell signaling: roles for JNK and SER260. J Biol Chem 281:15434-15440.

Відповідні ідеї всіх патентів, опублікованих заявок і посилання, процитовані у даному документі, у повному обсязі включені як посилання.

Хоча даний винахід особливо розкритий та описаний з посиланнями на ілюстративні його варіанти здійснення, фахівцям у даній області буде зрозуміло, що різні зміни у формі й деталях можна внести у них, не відступаючи від обсягу винаходу, охопленого прикладеною формулою винаходу.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука структурної формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
R¹ вибирають із водню і метилу;

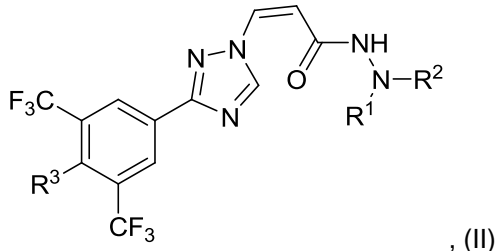
R² вибирають із піридин-2-ілу, піридин-3-ілу, піридин-4-ілу, піразин-2-ілу і хіноксалін-2-ілу, піримідин-4-ілу, 1,1-діоксотетрагідротіофен-3-ілу і циклопропілу, де R² необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно вибраними із метилу і галогену; або

5 R¹ і R² утворюють разом із атомами, що знаходяться між ними, 4-гідроксипіперидин-1-іл, піролідин-1-іл, азепан-1-іл, 4-бензилпіперазин-1-іл, 4-етилпіперазин-1-іл, 3-гідроксіязетидин-1-іл або морфолін-4-іл;

R^3 вибирають із водню і галогену; і

являє собою простий зв'язок, де зв'язаний з ним подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок знаходиться в (E)- або (Z)-конфігурації.

10 2. Сполука за п. 1, де сполука представлена структурною формулою II:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 2, в якій:

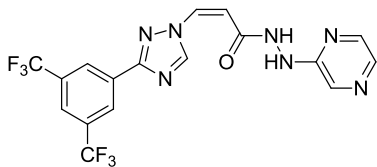
R^1 вибирають із водню і метилу; і

15 R² вибирають із піридин-2-ілу, піридин-4-ілу, піразин-2-ілу і піримідин-4-ілу, де R² необов'язково заміщений єдиним замісником, вибраним із метилу і хлору; або

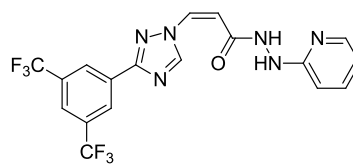
R^1 і R^2 утворюють разом 4-гідроксипіперидин-1-іл.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, в якій R^3 являє собою водень.

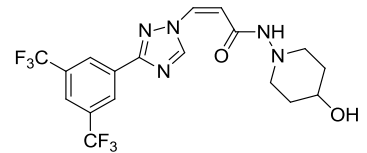
5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука вибрана із:



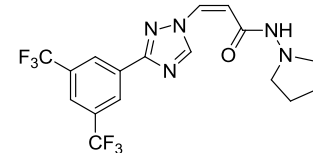
1-3



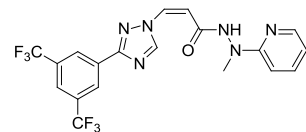
1-4



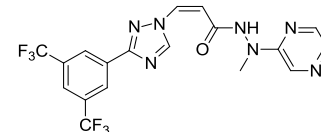
1-5



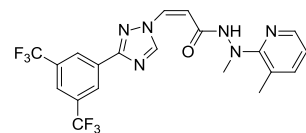
1-6



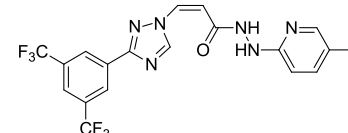
1-7



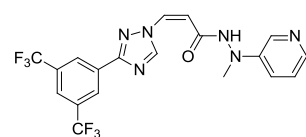
1-8



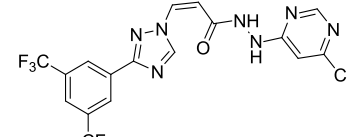
1-9



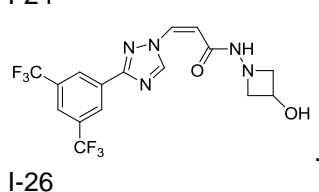
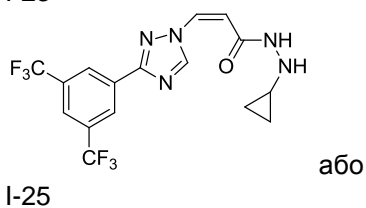
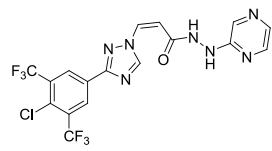
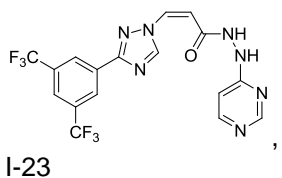
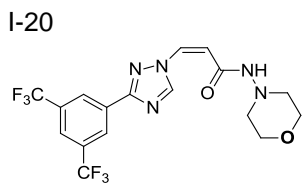
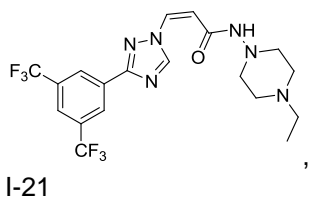
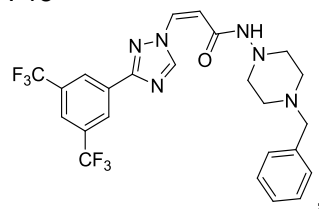
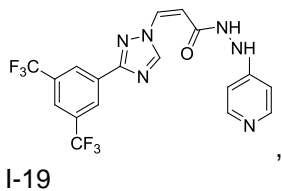
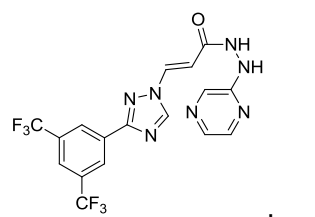
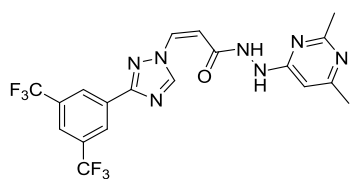
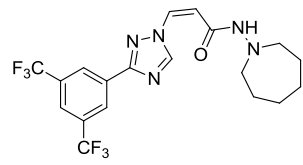
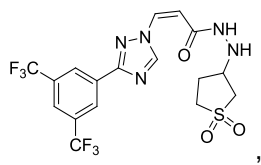
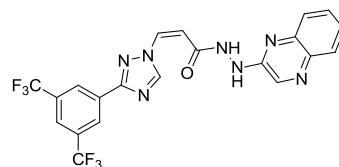
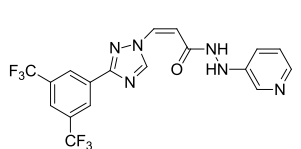
I-10



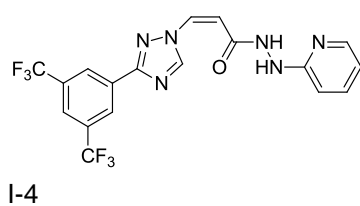
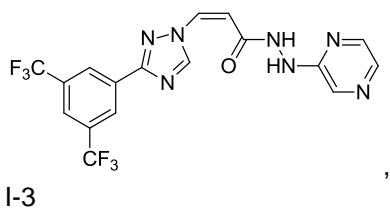
I-11

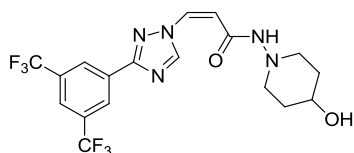


I-12

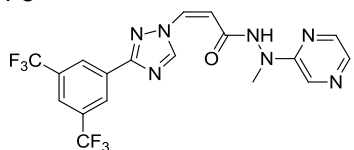


6. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де сполука вибрана із:

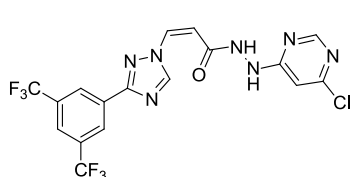




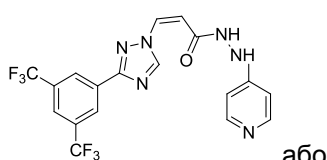
I-5



I-8

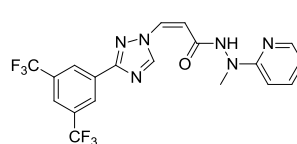


I-12

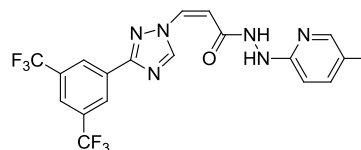


I-19

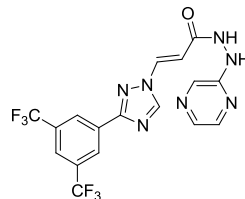
або



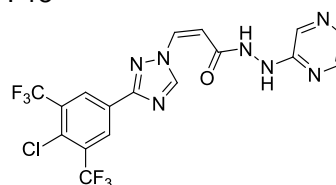
I-7



I-10



I-18



I-24

7. Композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

8. Композиція за п. 7, яка додатково містить другий терапевтичний засіб, застосовний для лікування злоякісної пухлини.

9. Спосіб лікування порушення, асоційованого з активністю CRM1, за яким вводять суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективну кількість композиції за п. 7.

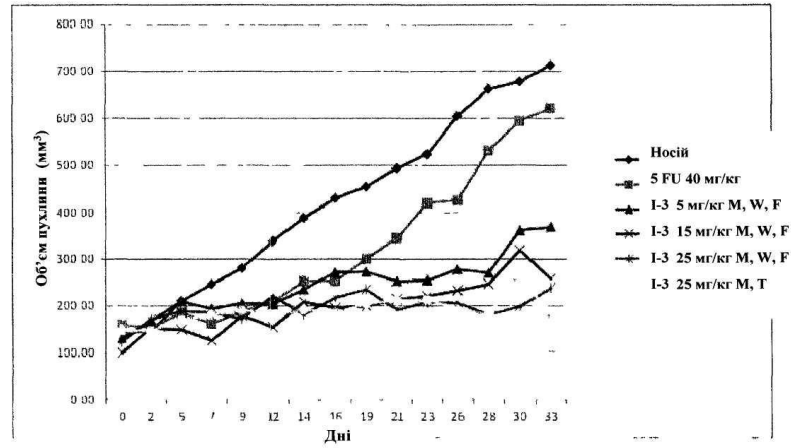
10. Спосіб за п. 9, де порушення вибирають із проліферативного порушення, запального порушення, аутоімунного порушення, вірусної інфекції, офтальмологічного порушення, нейродегенеративного порушення, порушення з аномальним ростом тканин, порушення прийому їжі, алергії та респіраторного порушення.

11. Спосіб за п. 10, де порушення являє собою злоякісну пухлину.

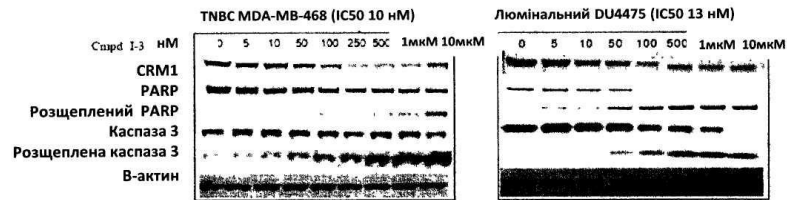
12. Спосіб за п. 11, де композицію вводять разом із другим терапевтичним засобом, застосовним для лікування злоякісної пухлини.

13. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для лікування порушення, асоційованого з активністю CRM1, у суб'єкта, що потребує цього.

14. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятної солі для отримання лікарського засобу для лікування порушення, асоційованого з активністю CRM1.

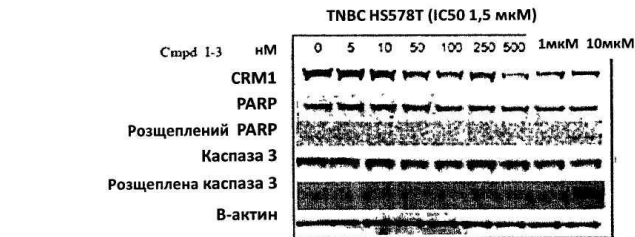


ФІГ.1

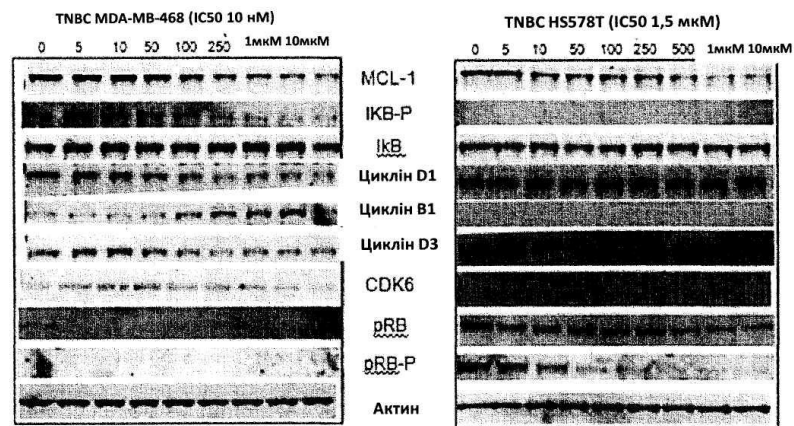


ФІГ.2А

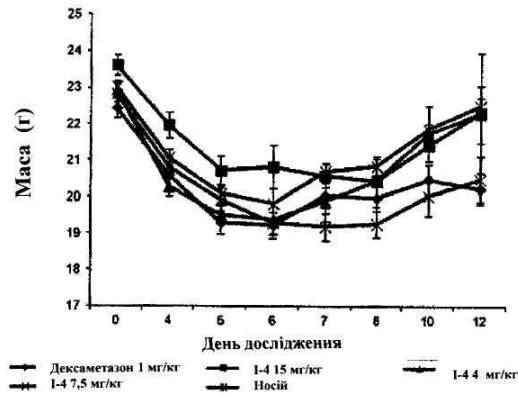
ФІГ.2В



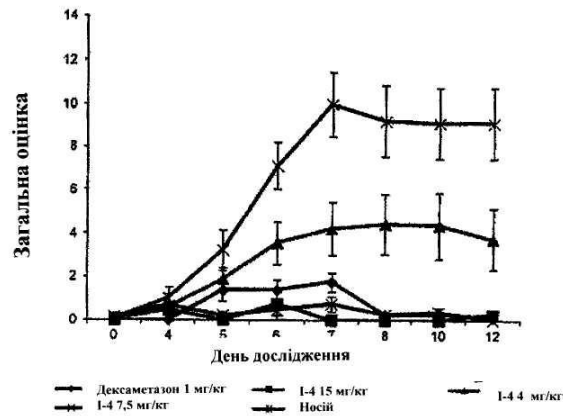
ФІГ.2С



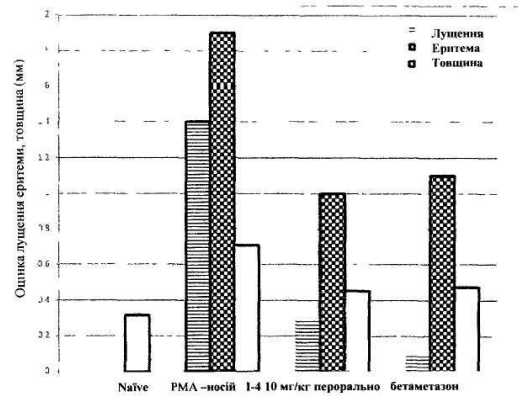
ФІГ.3



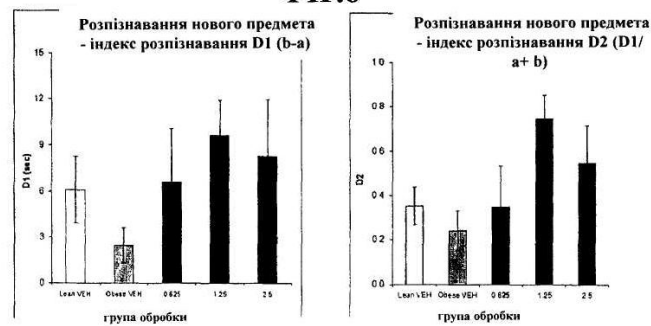
ФІГ.4



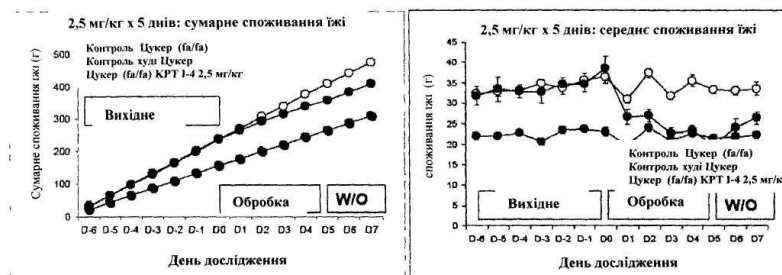
ФІГ.5



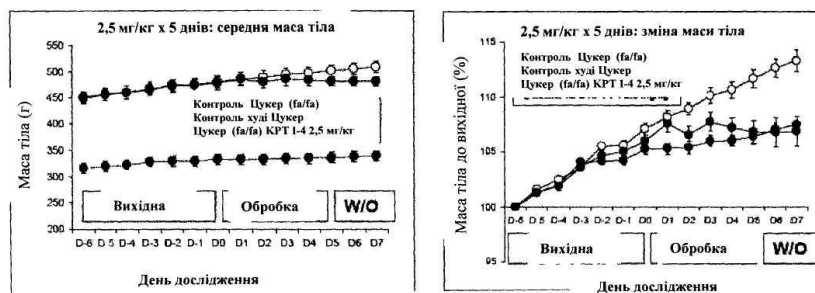
ФІГ.6



ФІГ. 7



ФІГ.8А



ФІГ.8В

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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