



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104408

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/47 (2006.01)
C07D 285/24 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2009 13251
(22) Дата подання заявки: 16.05.2008
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.02.2014
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/938,761
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18.05.2007
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.03.2010, Бюл.№ 6
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2014, Бюл.№ 3
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2008/063819, 16.05.2008

(72) Винахідник(и):
Адамс Ніколас Д. (US),
Бергесс Жоель Лоррейн (US),
Дарсі Майкл Джерард (US),
Донателлі Карла А. (US),
Найт Стівен Девід (US),
Ньюлендер Кеннет Аллен (US),
Ріджерс Ленс (US),
Сарпонг Марта (US),
Шмідт Стенлі Дж. (US)
(73) Власник(и):
СМІТКЛАЙН БІЧАМ КОРПОРЕЙШН,
One Franklin Plaza, P.O. Box 7929,
Philadelphia, PA 19101, United States of America (US)
(74) Представник:
Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр. №14
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2005/085227 A1 (YAMASHITA et al.), 15.09.2005
US 6949537 B2 (GARLICH et al.), 27.09.2005
US 2007/0054903 A1 (KIM et al.), 08.03.2007
US 2007/215866 A1 (GETTY ROSS [US] et al.), 20.09.2007
WO 2007/022241 A2 (SCHERING CORP [US]; DENG YONGQI [US]; CURRAN PATRICK J [US]; SHIPPS), 22.02.2007

UA 104408 C2

(54) ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ ЯК ІНГІБІТОРИ РІЗ-КІНАЗИ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу інгібування активності/функції РІЗ-кіназ з використанням похідних хіноліну.

Винахід також стосується способу лікування одного або більше хворобливих станів, вибраних з: аутоімунних розладів, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань,

нейродегенеративних захворювань, алергії, астми, панкреатиту, недостатності багатьох органів, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, раку, рухливості сперми, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата й легеневих пошкоджень, шляхом введення похідних хіноліну.

Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до застосування похідних хіноліну для модуляції, особливо інгібування активності або функції сімейства фосфоїнозитид 3' ОН кінази (називаних далі РІЗ кіназами), відповідно РІЗ α , РІЗ δ , РІЗ ζ і/або РІЗ γ , зокрема РІЗ α . Відповідно, даний винахід

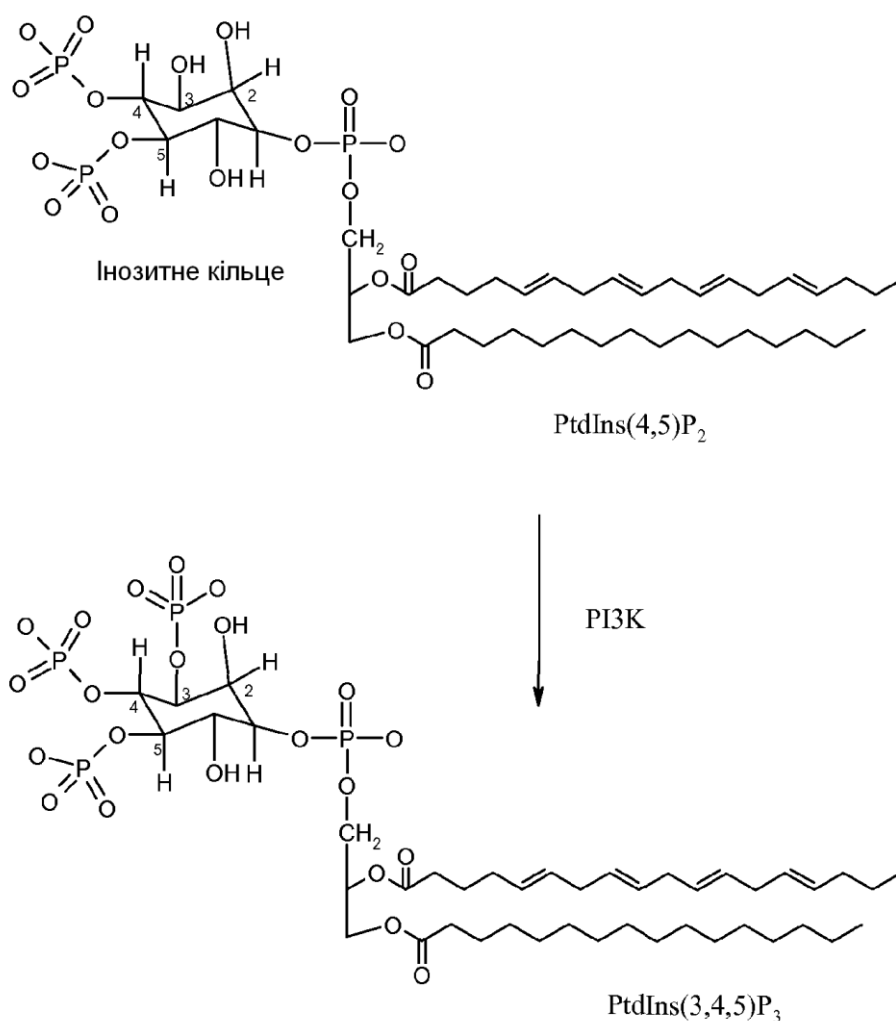
Передумови винаходу

Клітинні мембрани є величезним сховищем вторинних посередників, які можуть залучатися до безлічі шляхів сигнальної трансдукції. Що стосується функції й регуляції ефекторних ферментів у сигнальних шляхах фосфоліпідів, дані ферменти генерують вторинні посередники з фосфоліпідних пулів мембран (клас I РІЗ кіназ (наприклад, РІЗ α) є кіназними ферментами подвійної специфічності, що означає, що вони показують як активність ліпідкінази (фосфорилування фосфоїнозитидів), так і протеїнкінази, що свідчить про їх здатність фосфорилувати білок як субстрат, включаючи аутофосфорилування, як внутрішньомолекулярний регуляторний механізм. Дані сигнальні ферменти фосфоліпідів активуються у відповідь на безліч позаклітинних сигналів, таких як фактори росту, мітогени, інтегрини (взаємодії клітина-клітина), гормони, цитокіни, віруси й нейротрансмітери, такі як описано в даному описі нижче на схемі I, а також за допомогою внутрішньоклітинної регуляції іншими сигнальними молекулами (взаємні перешкоди, коли первинний сигнал може активувати деякі паралельні шляхи, які на ще одній стадії передають сигнали РІЗ-ам внутрішньоклітинними сигнальними подіями), такими як, наприклад, малі GTP-ази, кінази або фосфатази. Внутрішньоклітинна регуляція може також відбуватися в результаті аберантної експресії або недостатності експресії клітинних онкогенів або супресорів пухлини. Інозитфосфоліпідні (фосфоїнозитиди) внутрішньоклітинні сигнальні шляхи починають з активації сигнальних молекул (позаклітинні ліганди, стимули, рецепторна димеризація, трансактивування ксеногенним рецептором (наприклад, рецепторною тирозинкіназою) і рекрутменту й активації РІЗ, включаючи залучення G-білок-зв'язаного трансмембранного рецептора, інтегрованого в мембрану плазми.

РІЗ перетворює мембранний фосфоліпід PI(4,5)P₂ на PI(3,4,5)P₃, який функціонує як вторинний посередник. PI і PI(4)P є також субстратами РІЗ і можуть фосфоризуватися й перетворюватися на РІЗР і PI(3,4)P₂, відповідно. На додаток, дані фосфоїнозитиди можуть перетворюватися на інші фосфоїнозитиди за допомогою 5'-специфічної і 3'-специфічної фосфатаз, таким чином, РІЗ ферментна активність прямо або побічно приводить у результаті до генерування двох 3'-фосфоїнозитидних підтипів, які функціонують як 2-гі посередники у внутрішньоклітинних шляхах сигнальної трансдукції (Trends Biochem. Sci. 22(7) стор. 267-72 (1997) Vanhaesebroeck et al.; Chem. Rev. 101(8) стор. 2365-80 (2001) Leslie et al (2001); Annu. Rev. Cell, Dev. Biol. 17p, 615-75 (2001) Katso et al. i Cell. Mol. Life Sci. 59(5) стор. 761-79 (2002) Toker et al.). Множинні РІЗ ізоформи, категоризовані за їхніми каталітичними субодинаціями, їх регуляції відповідними регуляторними субодинаціями, експресійним структурам і сигналь-специфічним функціям (p110 α , β , δ і γ), виконують дану ферментну реакцію (Exp. Cell. Res. 25(1) стор. 239-54 (1999) Vanhaesebroeck and Katso et al., 2001, вище).

Близько родинні ізоформи p110 α та β адекватно експресуються, тоді, як δ і γ більш специфічно експресуються в гематопоетичній клітинній системі, клітинах гладких м'язів, міоцитах і ендотеліальних клітинах (Trends Biochem. Sci. 22(7) стор. 267-72 (1997) Vanhaesebroeck et al.). Їх експресія могла б також регулюватися індукованим чином залежно від клітинного, тканинного типу і стимулів, а також контексту захворювання. Індукованість білкової експресії включає синтез білка, а також стабілізацію білка, які частково регулюються асоціацією з регуляторними субодинаціями.

На теперішній час ідентифіковано вісім РІЗ ссавців, розділених на три головні класи (I, II і III) на підставі гомології послідовності, структури, партнерів зв'язування, способу активації й переваги щодо субстрату. Клас I РІЗ *in vitro* може фосфорилувати фосфатидилінозит (PI), фосфатидилінозит-4-фосфат (PI4P) і фосфатидилінозит-4,5-біфосфат (PI(4,5)P₂), даючи фосфатидилінозит-3-фосфат (PI3P), фосфатидилінозит-3,4-біфосфат (PI(3,4)P₂) і фосфатидилінозит-3,4,5-трифосфат (PI(3,4,5)P₃), відповідно. Клас II РІЗ фосфорилує PI і фосфатидилінозит-4-фосфат. Клас III РІЗ може фосфорилувати лише PI (Vanhaesebroeck et al., 1997, вище; Vanhaesebroeck et al., 1999, Leslie et al., 2001, вище).

Схема І: Перетворення PI(4,5)P₂ на PIP₃

- 5 Як проілюстровано на схемі А вище, фосфоїнозитид 3-кінази (PI3K) фосфорилюють гідроксил третього атома вуглецю інозитного кільця. Фосфорилювання фосфоїнозитидів, які генерують PtdIns у 3,4,5-трифосфат (PtdIns(3,4,5)P₃), PtdIns(3,4)P₂ і PtdIns(3)P, дає вторинні посередники для безлічі шляхів сигнальної трансдукції, включаючи шляхи суттєві для клітинної проліферації, клітинної диференціації, росту клітин, розміру й виживання клітин, апоптозу, адгезії, рухливості клітин, міграції клітин, хемотаксису, інвазії, цитоскелетного перегрупування, змін форми клітин, транспортування везикул і метаболічного шляху (Katso et al., 2001, вище, і Mol. Med. Today 6(9) стор.347-57 (2000) Stein). Зв'язані з G-білком рецептори опосередковують активацію фосфоїнозитид 3'-ОН-кінази через невеликі GTP-ази, такі як Gβγ і Ras, і згодом передача сигналу PI3K грає центральну роль у встановленні й координації полярності клітин і динамічній організації цитоскелету, що разом забезпечує силу, яка приводить клітини в рух. Хемотаксис – безпосередній рух клітин до градієнта концентрації хімічних аттрактантів, названих також хемокінами, залучений у багатьох важливих захворюваннях, як-от запалення/автоімунність, нейродегенерація, ангиогенез, інвазія/метастаз і загоєння ран (Immunol. Today 21(6) стор. 260-4 (2000) Wyman et al.; Science 287(5455) стор. 1049-53 (2000) Hirsch et al.; FASEB J. 15(11) стор. 2019-21 (2001) Hirsch et al. і Nat. Immunol. 2(2) стор. 108-15 (2001) Gerard et al.).

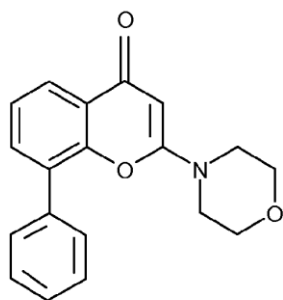
- Прогрес, досягнутий використанням генетичних підходів і фармакологічних засобів, забезпечив розуміння сигнальних і молекулярних шляхів, які опосередковують хемотаксис у відповідь на активовані хемоаттрактантом зв'язані з G-білком рецептори. PI3-Кіназа, відповідальна за генерування даних фосфорилованих сигнальних продуктів, спочатку ідентифікувалася як активність, що асоціюється з вірусними онкобілками й тирозинкіназами рецептором фактора росту, який фосфорилює фосфатиділінозит (PI) і його фосфориловані похідні при 3'-гідроксилі інозитного кільця (Panayotou et al., Trends Cell Biol. 2 стор. 358-60

(1992)). Проте нещодавні біохімічні дослідження показали, що PI3 кінрази класу I (тобто ізоформи PI3K γ класу IB) є подвійними специфічними кінзними ферментами, що означає, що вони показують активність як ліпідкінрази, так і протеїнкінрази, показуючи, що вони здатні до фосфорилування інших білків як субстратів, а також до аутофосфорилування як внутрішньомолекулярного регуляторного механізму.

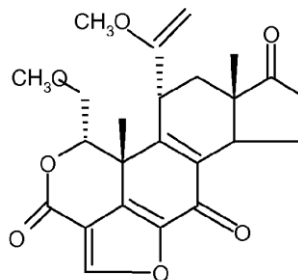
Вважається, що активація PI3-кінрази залучена в низку клітинних відповідних реакцій, включаючи ріст клітин, диференціацію й апоптоз (Parker et al., *Current Biology*, 5 стор. 577-99 (1995); Yao et al., *Science*, 267 стор. 2003-05 (1995)). PI3-кінза, ймовірно, залучена в низку аспектів активації лейкоцитів. Показано, що активність p85-асоційованої PI3-кінрази фізично асоційована з цитопластичним доменом CD28, який є важливою коstimуляторною молекулою для активації T-клітин у відповідь на антиген (Pages et al., *Nature*, 369 стор. 327-29 (1994); Rudd. *Immunity* 4 стор. 527-34 (1996)). Активація T-клітин через CD28 знижує поріг для активації антигеном і підвищує величину і тривалість проліферативної відповіді. Дані ефекти зв'язані із збільшеннями транскрипції низки генів, включаючи інтерлейкін-2 (IL2), важливий фактор росту T-клітин (Fraser et al., *Science* 251 стор. 313-16 (1991)). Мутація CD28 така, що він не може довго взаємодіяти з PI3-кіназою, веде до невдачі ініціації продукування IL2, передбачаючи критичну роль PI3-кінрази в активації T-клітин. PI3K γ ідентифікований як посередник G бета-гамма-залежної регуляції JNK активності, і G бета-гамма є субодиницями гетеротримерних G білків (Lopez-Illasaca et al., *J. Biol. Chem.* 273(5) стор. 2505-8 (1998)). Клітинні процеси, в яких PI3K грають істотну роль, включають придушення апоптозу, реорганізацію скелета актину, росту серцевих міоцитів, стимуляцію глікогенсинтази інсуліном, активізацію TNF α -опосередкованих нейтрофілів і генерування супероксидів, і міграцію й адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин.

Нещодавно, (Laffargue et al., *Immunity* 16(3) стор. 441-51 (2002)) було описано, що PI3K γ передає запальні сигнали через всілякі G(i)-зв'язані рецептори і його центральний сигнал до функції мастоцитів, стимулів або подразників у контексті лейкоцитів, імунологія включає, наприклад, цитокіни, хемокіни, аденозини, антитіла, інтегрини, фактори агрегації фактори росту, віруси або гормони (*J. Cell. Sci.* 114(Pt 16) стор. 2903-10 (2001) Lawlor et al.; Laffargue et al., 2002, вище, і *Curr. Opin. Cell Biol.* 14(2) стор. 203-13 (2002) Stephens et al.).

Специфічні інгібітори відносно індивідуальних представників сімейства ферментів забезпечують неоціненні засоби для розшифровки функцій кожного ферменту. Дві сполуки, LY294002 і уортманін (див. тут і далі) широко використовувалися й використовуються як інгібітори PI3-кінрази. Дані сполуки є неспецифічними інгібіторами PI3K, оскільки вони не розрізняють чотирьох представників PI3-кіназ класу I. Наприклад, величини IC₅₀ уортманіну відносно кожної з різних класу I PI3-кіназ знаходяться в інтервалі 1-10 нМ. Аналогічним чином, величини IC₅₀ для LY294002 відносно кожної з даних PI3-кіназ складають близько 15-20 мкМ (Fruman et al., *Ann. Rev. Biochem.*, 67, стор. 481-507 (1998)), також 5-10 мкМ для SK2 протеїнкінрази і певну інгібуючу активність відносно фосфоліпаз. Уортманін є грибковим метаболітом, який необоротно інгібує PI3K активність шляхом ковалентного зв'язування з каталітичним доменом даного ферменту. Інгібування активності PI3K уортманіном усуває подальшу клітинну відповідну реакцію на позаклітинний фактор. Наприклад, нейтрофіли відповідають на хемокін fMet-Leu-Phe (fMLP) стимулюванням PI3K і синтезуванням PtdIns(3,4,5)P₃. Даний синтез корелює з активацією спалаху респіраторів, що залучається до нейтрофільного руйнування інвазуючих мікроорганізмів. Обробка нейтрофілів уортманіном запобігає відповідній реакції fMLP-індукованого респіраторного спалаху (Thelen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, стор. 4960-64 (1994)). Дійсно, дані експерименти з уортманіном, так само як інші експериментальні свідчення показують, що PI3K активність у клітинах гематопоетичного походження, особливо нейтрофілах, моноцитах та інших типах лейкоцитів залучена в багато імунних реакцій клітин, що не є клітинами пам'яті, асоційованих з гострим і хронічним запаленням.



LY294002



Уортманін

На підставі досліджень з використанням уортманіну є свідчення того, що функція PI3-кінази потрібна також для деяких аспектів передачі сигналів лейкоцитів через зв'язані з G-білком рецептори (Thelen et al., 1994, вище). Більш того, було показано, що уортманін і LY294002 блокують міграцію нейтрофілів і вивільнення супероксиду. Інгібуючі циклооксигеназу похідні бензофурану описані авторами John M. Janusz et al., у роботі J. Med. Chem. 1998; Vol 41, No 18.

Тепер цілком зрозуміло, що дерегуляція онкогенів і пухлино-супресорних генів сприяє утворенню злоякісних пухлин, наприклад, шляхом збільшення росту клітин і проліферації або збільшеної виживаності клітин. У даний час відомо також, що сигнальні шляхи, опосередковані сімейством PI3K, грають центральну роль у низці клітинних процесів, включаючи проліферацію і виживаність, і дерегуляція даних шляхів є причинним фактором широкого спектру пухлин людини та інших захворювань (Katso et al., Annual Rev. Cell Dev. Biol., 2001, 17: 615-617 і Foster et al., J. Cell Science, 2003, 116: 3037-3040).

PI3K класу I є гетеродимером, що складається з p110 каталітичної субодиниці й регуляторної субодиниці, й дане сімейство додатково підрозділяється на ферменти класу Ia і класу Ib на підставі регуляторних структур і механізму регуляції. Ферменти класу Ia складаються з трьох окремих каталітичних субодиниць (p110α, p110β і p110δ), які димеризують з п'ятьма регуляторними субодиницями (p85α, p55α, p50α, p85β і p55γ), причому каталітичні субодиниці здатні взаємодіяти з усіма регуляторними субодиницями з утворенням безлічі гетеродимерів. PI3K класу Ia зазвичай активуються у відповідь на фактор росту-стимуляцію рецепторних тирозинкіназ, через взаємодію регуляторних доменів субодиниці SH2 із специфічними фосфотирозиновими залишками активованого рецептора або адапторних білків, таких як IRS-1. Малі GTP-ази (як приклад gas) також залучаються до активації PI3K у поєднанні з активацією рецептора тирозинкінази. Як p110α, так і p110β конститутивно експресуються в усіх типах клітин, тоді як експресія p110β більш обмежується лейкоцитними популяціями й деякими епітеліальними клітинами. На противагу цьому, єдиний фермент класу Ib складається з p110γ каталітичної субодиниці, яка взаємодіє з p101 регуляторною субодиницею. Крім того, фермент класу Ib активується у відповідь на пов'язані з G-білком рецепторні (GPCR) системи, і його експресія, ймовірно, обмежується лейкоцитами.

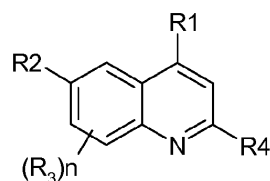
Тепер існує важливе свідчення, яке вказує на те, що PI3K ферменти класу Ia сприяють опухолегенезу в широкій різноманітності видів раку людини або прямо, або побічно (Vivanco and Sawyers, Nature Reviews Cancer, 2002, 2, 489-501). Наприклад, p110α субодиниця ампліфікується в деяких пухлинах, таких як пухлини яєчників (Shayesteh, et al., Nature Genetics, 1999, 21: 99-102) і шийки матки (Ma et al., Oncogene, 2000, 19: 2739-2744). Зовсім нещодавно активуючі мутації в p110α (PIK3CA гені) асоціювали з різними іншими пухлинами, такими як пухлини ободової кишки і грудей і легенів (Samuels, et al., Science, 2004, 304, 554). Родинні для пухлини мутації в p85α також ідентифіковані в ракових захворюваннях, таких як рак яєчників і ободової кишки (Philp et al., Cancer Research, 2001, 61, 7426-7429). На додаток до безпосередніх ефектів вважається, що активація PI3K класу Ia сприяє опухолегенним подіям, які відбуваються у верхній бік у сигнальних шляхах, наприклад, за допомогою ліганд-залежної або ліганд-незалежної активації рецепторних тирозинкіназ, GPCR систем або інтегринів (Vara et al., Cancer Treatment Reviews, 2004, 30, 193-204). Приклади таких верхніх сигнальних шляхів включають надекспресію рецепторної тирозинкінази Erb2 в безлічі пухлин, що веде до активації PI3K-опосередкованих шляхів (Harari et al., Oncogene, 2000, 19, 6102-6114) і надекспресії онкогену Ras (Kauffmann-Zeh et al., Nature, 1997, 385, 544-548). На додаток, PI3K-ази класу Ia можуть сприяти безпосередньо опухолегенезу, що викликається різними сигнальними подіями вниз по потоку. Наприклад, втрата функції PTEN пухлино-супресорної фосфатази, яка каталізує перетворення PI(3,4,5)P3 назад на PI(4,5)P2 асоціюється з дуже широким рядом пухлин через

дерегуляцію PI3K-опосередкованого продукування PI(3,4,5)P₃ (Simpson and Parsons, Exp. Cell Res., 2001, 264, 29-41). Крім того, вважається, що збільшення ефектів інших PI3K-опосередкованих сигнальних подій сприяє безлічі пухлин, наприклад, шляхом активації АКТ (Nicholson and Andeson, Cellular Signalling, 2002, 14, 381-395).

На додаток до ролі в опосередкуванні проліферативного сигналу й сигналу виживаності в пухлинних клітинах, є також надійне свідчення, що PI3K ферменти класу Ia також сприяють опухолегенезу через його функцію в пухлино-асоційованих стромальних клітинах. Наприклад, відомо, що PI3K передача сигналів грає важливу роль в опосередкуванні ангіогенних подій в ендотеліальних клітинах у відповідь на проангіогенні фактори, такі як VEGF (Abid et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, 24, 294-300). Оскільки PI3K ферменти класу I також залучаються до рухливості й міграції (Sawyer, Expert Opinion investing. Drugs, 2004, 13, 1-19), передбачається, що PI3K інгібітори принесуть терапевтичну користь через інгібування інвазії й метастазу пухлинних клітин.

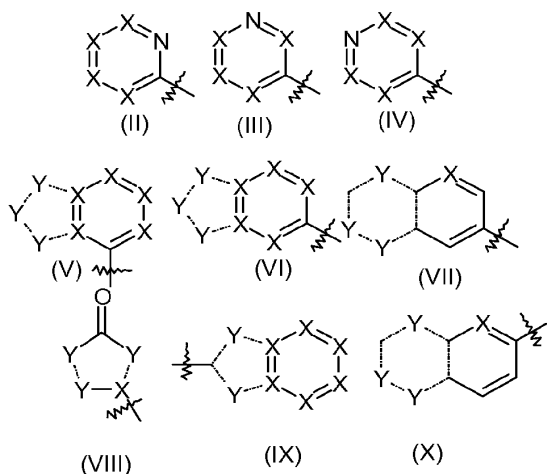
Короткий опис винаходу

Даний винахід відноситься до нових сполук формули (I):



(I)

де
R₂ є необов'язково заміщеною кільцевою системою, вибраною з групи, що складається з: формули (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) і (X):



;

R₁ вибраний з групи, що складається з: гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу;

кожен R₃ і R₄ незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆-алкілу, заміщеного C₁₋₆-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, заміщеного C₃₋₇-циклоалкілу, C₃₋₇-гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₇-гетероциклоалкілу, алкілкарбоксі, аміноалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, арилалкілу, заміщеного арилалкілу, арилциклоалкілу, заміщеного арилциклоалкілу, гетероарилалкілу, заміщеного гетероарилалкілу, ціано, гідроксилу, алкокси, нітро, ацилокси й арилокси;

n дорівнює 1-2;

X є C або N; Y є C, O, N або S;

і/або їхніх фармацевтично прийнятних солей;

за умови, що в кожній з формул (V)–(X) щонайменше один X або Y не є вуглецем; за додаткової умови, що R₂ не є хіноліном або заміщеним хіноліном.

R₃ може бути приєднаний в будь-якому з чотирьох відкритих положень вуглецю.

Відповідно, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Відповідно, даний винахід відноситься до способу лікування раку, яка включає введення суб'єктові, що потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I).

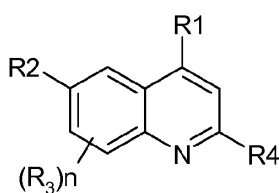
Відповідно, даний винахід відноситься до способу лікування одного або більше хворобливих станів, вибраних з: аутоімунних розладів, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, алергії, астми, панкреатиту, недостатності багатьох органів, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, раку, рухливості сперми, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата й легеневих ушкоджень, який включає введення суб'єктові, що потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I).

У даний винахід включені способи спільного введення даних інгібуючих PI3 кіназу сполук з додатковими активними інгредієнтами.

Детальний опис винаходу

Дані сполуки формули (I) інгібують одну або більше PI3 кіназ. Відповідно, сполуки формули (I) інгібують PI3K α . Сполуки, що охоплюються обсягом даного винаходу, інгібують також одну або більше PI3 кіназ, вибраних з: PI3K δ , PI3K β і PI3K γ .

Відповідно, даний винахід відноситься до нових сполук формули (I)(A):



(I)(A)

де

R2 є необов'язково заміщеною кільцевою системою, вибраною з групи, що складається з: формули (II), (III) і (IV), визначених вище;

R1 вибраний з групи, що складається з: гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу;

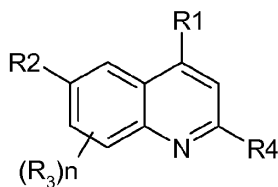
кожен R3 і R4 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆-алкілу, заміщеного C₁₋₆-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, заміщеного C₃₋₇-циклоалкілу, C₃₋₇-гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₇-гетероциклоалкілу, алкілкарбоксі, аміноалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, арилалкілу, заміщеного арилалкілу, арилциклоалкілу, заміщеного арилциклоалкілу, гетероарилалкілу, заміщеного гетероарилалкілу, ціано, гідроксилу, алкокси, нітро, ацилокси й арилокси;

n дорівнює 1-2;

X є C або N; Y є C, O, N або S;

та/або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно, в низку представлених у даний час сполук формули (I) включені сполуки формули (I)(B)



(I)(B)

де вибраний з групи, що складається з: формул (V), (VI) і (IX), визначених вище;

R1 вибраний з групи, що складається з: гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу;

кожен R3 і R4 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆-алкілу, заміщеного C₁₋₆-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, заміщеного C₃₋₇-циклоалкілу, C₃₋₇-гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₇-гетероциклоалкілу, алкілкарбоксі, аміноалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, арилалкілу, заміщеного арилалкілу,

арилциклоалкілу, заміщеного арилциклоалкілу, гетероарилалкілу, заміщеного гетероарилалкілу, ціано, гідроксилу, алкокси, нітро, ацилокси й арилокси;

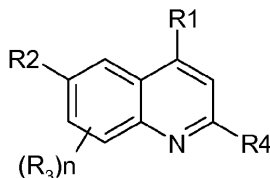
n дорівнює 1-2;

X є C або N; Y є C, O, N або S;

5 і/або їхні фармацевтично прийнятні солі;

за умови, що в кожній з формул (V), (VI) і (IX) щонайменше один з X або Y не є вуглецем.

Відповідно, в низку представлених даних сполук формули (I) включені сполуки формули (I)(C)



(I)(C)

де вибраний з групи, що складається з: формул (VII), (VIII) і (X), визначених вище;

R1 вибраний з групи, що складається з: гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу;

15 кожен R3 і R4 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆-алкілу, заміщеного C₁₋₆-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, заміщеного C₃₋₇-циклоалкілу, C₃₋₇-гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₇-гетероциклоалкілу, алкілкарбоксі, аміноалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, арилалкілу, заміщеного арилалкілу, арилциклоалкілу, заміщеного арилциклоалкілу, гетероарилалкілу, заміщеного гетероарилалкілу, ціано, гідроксилу, алкокси, нітро, ацилокси й арилокси;

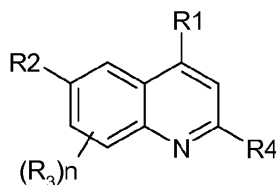
n дорівнює 1-2;

X є C або N; Y є C, O, N або S;

та/або їхні фармацевтично прийнятні солі;

за умови, що в кожній з формул (VII), (VIII) і (X) щонайменше один з X або Y не є вуглецем.

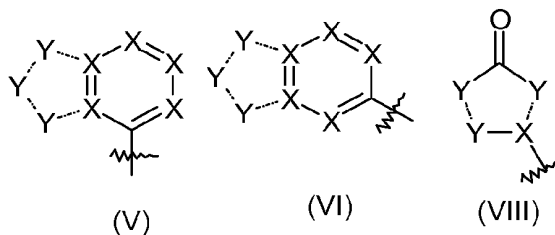
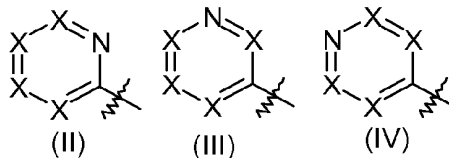
25 Відповідно, в низку представлених у даний час сполук формули (I) включені сполуки формули (I)(D)



(I)(D)

де

30 R2 є необов'язково заміщеною кільцевою системою, вибраною з групи, що складається з: формули (II), (III), (IV), (V), (VI) і (VIII):



R1 вибраний з групи, що складається з: гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу й заміщеного гетероарилу;

кожен R3 і R4 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆-алкілу, заміщеного C₁₋₆-алкілу, C₃₋₇-циклоалкілу, заміщеного C₃₋₇-циклоалкілу, C₃₋₇-гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₇-гетероциклоалкілу, алкілкарбоксі, аміноалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, арилалкілу, заміщеного арилалкілу, арилциклоалкілу, заміщеного арилциклоалкілу, гетероарилалкілу, заміщеного гетероарилалкілу, ціано, гідроксилу, алкокси, нітро, ацилокси й арилокси;

n дорівнює 1-2;

X є C або N; Y є C, O, N або S;

і/або їхні фармацевтично прийнятні солі;

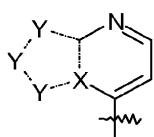
за умови, що в кожній з формул (V), (VI) і (VIII) щонайменше один з X або Y не є вуглецем.

Даним винаходом охоплюються відповідним чином сполуки формули (I)(D), де R1 є гетероарил або заміщений гетероарил; R2 вибраний з групи, що складається з формули (III) і формули (VI).

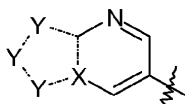
Серед сполук даного винаходу знаходяться відповідно сполуки формул (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C) і (I)(D), де R2 є піридинілом або заміщеним піридинілом.

Серед сполук даного винаходу знаходяться відповідно сполуки формул (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C) і (I)(D), де R2 не є піридинілом або заміщеним піридинілом.

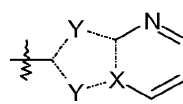
Серед сполук даного винаходу знаходяться відповідно сполуки формули (I), де R2 є необов'язково заміщеною кільцевою системою, вибраною з групи, що складається з формул (V)(A), (VI)(A), (VI)(B) і (IX)(A):



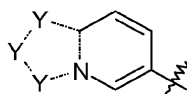
(V)(A)



(VI)(A)



(IX)(A)

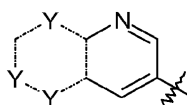


(VI)(B)

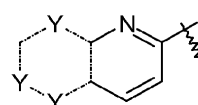
де

X є C або N; Y є C, O, N або S;

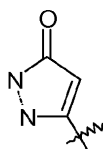
Серед сполук даного винаходу знаходяться відповідно сполуки формули (I), де R2 є необов'язково заміщеною кільцевою системою, вибраною з групи, що складається з формул (VII)(A), (VIII)(A) і (X)(A):



(VII)(A)



(X)(A)

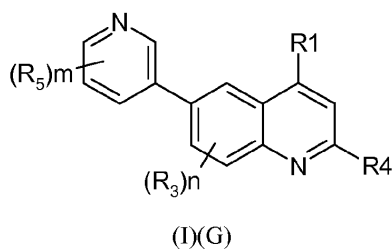


(VIII)(A)

де

X є C або N; Y є C, O, N або S; за умови, що щонайменше один Y не є вуглецем.

Відповідно даний винахід відноситься до нових сполук формули (I)(G):



де

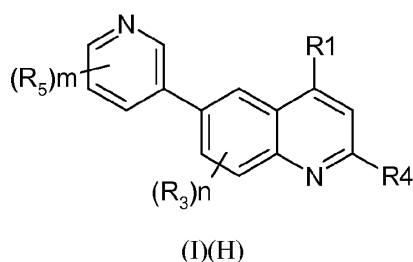
кожен R1, R3, R4 і R5 незалежно вибраний з водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, ариламіно, ациламіно, гетероциклоалкіламіно, C₁₋₆алкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, заміщеного C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₇гетероциклоалкілу, алкілкарбоксі, аміноалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, арилалкілу, заміщеного арилалкілу, арилциклоалкілу, заміщеного арилциклоалкілу, гетероарилалкілу, заміщеного гетероарилалкілу, ціано, гідроксилу, алкокси, ацилокси й арилокси;

або R5 є R6, де R6 є групою -SO₂NR₈₀ або -NSO₂R₈₀, де R₈₀ вибраний з групи, що складається з: C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₃₋₆гетероциклоалкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, заміщеного C₃₋₆циклоалкілу, заміщеного C₃₋₆гетероциклоалкілу, арилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або -(CH₂)_nCOOH, або гетероарилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або -(CH₂)_nCOOH, де n дорівнює 0-2;

n дорівнює 0-2, m дорівнює 0-3;

або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно, даний винахід відноситься до нових сполук формули (I)(H):



де

R1 вибраний з групи, що складається з гетероарилу, заміщеного гетероарилу, гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, аміно, заміщеного аміно, ариламіно, ациламіно, гетероциклоалкіламіно, алкокси, C₁₋₆алкілу й заміщеного C₁₋₆алкілу;

кожен R3 і R4 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆алкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, заміщеного C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₇гетероциклоалкілу, ціано, гідроксилу й алкокси;

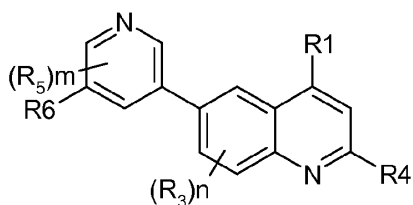
кожен R5 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆алкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, заміщеного C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₇гетероциклоалкілу, ціано, гідроксилу й алкокси;

або R5 є R6, де R6 є групою -SO₂NR₈₀ або -NSO₂R₈₀, де R₈₀ вибраний з групи, що складається з: C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₃₋₆гетероциклоалкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, заміщеного C₃₋₆циклоалкілу, заміщеного C₃₋₆гетероциклоалкілу, арилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або -(CH₂)_nCOOH, або гетероарилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або -(CH₂)_nCOOH, де n дорівнює 0-2;

n дорівнює 0-2, m дорівнює 0-2;

або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно, даний винахід відноситься до нових сполук формули (I)(J):



(I)(J)

5 де

R1 вибраний з групи, що складається з гетероарилу, заміщеного гетероарилу, гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, аміно, заміщеного аміно, ариламино, ациламино, гетероциклоалкіламіно, алкокси, C₁₋₆алкілу й заміщеного C₁₋₆алкілу;

10 кожен R3 і R4 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆алкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, заміщеного C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₇гетероциклоалкілу, ціано, гідроксилу й алкокси;

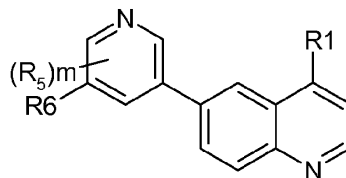
кожен R5 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆алкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, заміщеного C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₇гетероциклоалкілу, ціано, гідроксилу, алкокси, нітро;

15 R6 є групою –SO₂NR80 або –NSO₂R80, де R80 вибраний з групи, що складається з: C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₃₋₆гетероциклоалкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, заміщеного C₃₋₆циклоалкілу, заміщеного C₃₋₆гетероциклоалкілу, арилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або –(CH₂)_nCOOH, або гетероарилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або –(CH₂)_nCOOH, де n дорівнює 0-2;

n дорівнює 0-2, m дорівнює 0-3;

25 або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно, даний винахід відноситься до нових сполук формули (I)(K):



(I)(K)

30 де

R1 вибраний з групи, що складається з гетероарилу, заміщеного гетероарилу, гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, аміно, заміщеного аміно, ариламино, ациламино, гетероциклоалкіламіно, алкокси, C₁₋₆алкілу й заміщеного C₁₋₆алкілу;

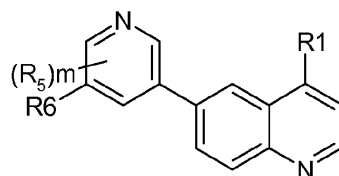
35 кожен R5 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆алкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, ціано, гідроксилу, алкокси;

n дорівнює 0-2, m дорівнює 0-1;

40 R6 є групою –SO₂NR80 або –NSO₂R80, де R80 вибраний з групи, що складається з: C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₃₋₆гетероциклоалкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, заміщеного C₃₋₆циклоалкілу, заміщеного C₃₋₆гетероциклоалкілу, арилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або –(CH₂)_nCOOH, або гетероарилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або –(CH₂)_nCOOH, де n дорівнює 0-2;

або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно, даний винахід відноситься до нових сполук формули (I)(L):



(I)(L)

5

де

R_1 вибраний з групи, що складається з гетероарилу, заміщеного гетероарилу, гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, аміно, заміщеного аміно, ариламино, ациламино, гетероциклоалкіламино, алкокси, C_{1-6} алкілу й заміщеного C_{1-6} алкілу;

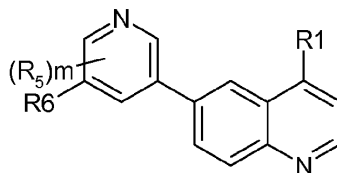
10 кожен R_5 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C_{1-6} алкілу, заміщеного C_{1-6} алкілу, ціано, гідроксилу й алкокси;

R_6 є групою $-SO_2NR_{80}$ або $-NSO_2R_{80}$, де R_{80} вибраний з групи, що складається з: C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} гетероциклоалкілу, заміщеного C_{1-6} алкілу, заміщеного C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного C_{3-6} гетероциклоалкілу, арилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або $-(CH_2)_nCOOH$, або гетероарилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, галогену, аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або $-(CH_2)_nCOOH$;

n дорівнює 0-2, m дорівнює 0-1;

або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно, даний винахід відноситься до нових сполук формули (I)(M):



(I)(M)

25

де

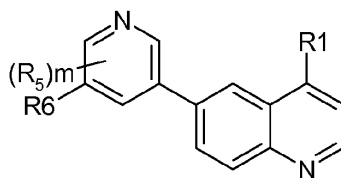
R_1 вибраний з групи, що складається з гетероарилу, заміщеного гетероарилу, гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, аміно, заміщеного аміно, ариламино, ациламино, гетероциклоалкіламино, алкокси, C_{1-6} алкілу й заміщеного C_{1-6} алкілу;

30 кожен R_5 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C_{1-6} алкілу, заміщеного C_{1-6} алкілу, ціано, гідроксилу, алкокси;

R_6 є групою $-NSO_2R_{80}$, де R_{80} вибраний з групи, що складається з: C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, C_{3-6} гетероциклоалкілу, заміщеного C_{1-6} алкілу, заміщеного C_{3-6} циклоалкілу, заміщеного C_{3-6} гетероциклоалкілу, арилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або $-(CH_2)_nCOOH$, або гетероарилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу, галогену, аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або $-(CH_2)_nCOOH$; n дорівнює 0-2, m дорівнює 0-1;

або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Відповідно, даний винахід відноситься до нових сполук формули (I)(N):



(I)(N)

де

R1 вибраний з групи, що складається з гетероарилу, заміщеного гетероарилу, гетероциклоалкілу, заміщеного гетероциклоалкілу, аміно, заміщеного аміно, ариламіно, ациламіно, гетероциклоалкіламіно, алкокси, C₁₋₆алкілу й заміщеного C₁₋₆алкілу;

кожен R5 незалежно вибраний з: водню, галогену, ацилу, аміно, заміщеного аміно, C₁₋₆алкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, ціано, гідроксилу, алкокси;

R6 є групою -SO₂NR₈₀, де R₈₀ вибраний з групи, що складається з: C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₃₋₆гетероциклоалкілу, заміщеного C₁₋₆алкілу, заміщеного C₃₋₆циклоалкілу, заміщеного C₃₋₆гетеро-циклоалкілу, арилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або -(CH₂)_nCOOH, або гетероарилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або -(CH₂)_nCOOH;

n дорівнює 0-2, m дорівнює 0-1;

або їхніх фармацевтично прийнятних солей.

Даний винахід відноситься відповідним чином до сполук формул (I)(M) і (I)(N), де R1 вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного піперазину, необов'язково заміщеного піридазину, необов'язково заміщеного морфоліну, необов'язково заміщеного піразолу, заміщеного аміно і необов'язково заміщеного піперидину;

R₈₀ вибраний з групи, що складається з: C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, C₃₋₆гетероциклоалкілу, заміщеного C₃₋₆алкілу, заміщеного C₃₋₆циклоалкілу, заміщеного C₃₋₆гетероциклоалкілу, арилу й заміщеного арилу.

Даний винахід відноситься відповідним чином до сполук формул (I)(M) і (I)(N), де R1 вибраний з групи, що складається з необов'язково заміщеного піперазину, необов'язково заміщеного піридазину, необов'язково заміщеного морфоліну, необов'язково заміщеного піразолу, заміщеного аміно й необов'язково заміщеного піперидину;

R₈₀ вибраний з групи, що складається з: арилу, необов'язково заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або -(CH₂)_nCOOH, або гетероарилу, необов'язково заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C₁₋₆алкілу, C₃₋₆циклоалкілу, галогену, аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або -(CH₂)_nCOOH;

n дорівнює 0-2.

Даний винахід відноситься відповідним чином до сполуки, визначеної формулою (I), (I)(A), (I)(B), (I)(C), (I)(D), (I)(E), (I)(F), (I)(G), (I)(H), (I)(J), (I)(K), (I)(M) або (I)(N).

Серед сполук даного винаходу відповідно знаходяться сполуки, вибрані з групи, що складається з:

5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1H-індазол-3-аміну;

4,4'-ди-4-піридиніл-6,6'-біхіноліну;

3-(4-морфолінілсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинаміну;

2-аміно-N-метил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонаміду;

2-аміно-N, N-диметил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонаміду;

2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонаміду;

5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-(1H-тетразол-5-іл)-2-піридинаміну;

6-(3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;

6-(1-метил-1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;

3-(1-піперидинілсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинаміну;

2-аміно-N-етил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонаміду;

2-аміно-N-[2-(диметиламіно)етил]-N-метил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонаміду;

- 2-аміно-N-(3-піридинілметил)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N-3-піридиніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N-феніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N-(3-гідроксипропіл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5 3-(1-піперазинілсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін;
 3-{[4-(метилсульфоніл)-1-піперазиніл]сульфоніл}-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-
 піридинамін;
 2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-N-[3-(1-піролідиніл)пропіл]-3-піридинсульфонамід;
 3-[(3-аміно-1Н-піразол-1-іл)сульфоніл]-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін;
 10 3-[(4-метил-1-піперазиніл)сульфоніл]-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін;
 2-[4-({2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}сульфоніл)-1-піперазиніл]етанолу;
 2-аміно-N-(2,4-дифторфеніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N-[3-(2-оксо-1-піролідиніл)пропіл]-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-
 піридинсульфонамід;
 15 2-аміно-N-2-піридиніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N-4-піридиніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 3-{[4-(2-хлорфеніл)-1-піперазиніл]сульфоніл}-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін;
 2-аміно-N-[2-(метилокси)етил]-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N, N-диметил-3-(4-морфолінілсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін;
 20 N-метил-3-(4-морфолінілсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін;
 N-етил-3-(4-морфолінілсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін;
 N, N-діетил-3-(4-морфолінілсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін;
 6-[6-(етилокси)-5-(4-морфолінілсульфоніл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хінолін;
 6-[6-(метилокси)-5-(4-морфолінілсульфоніл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хінолін;
 25 3-метил-7-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2Н-1,2,4-бензотіадіазин-1,1-діоксиду;
 6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3,4-дигідро-1(2Н)-ізохінолінон;
 4-(4-піридиніл)-6-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)хінолін;
 6-(1Н-індазол-5-іл)-4-(4-піридиніл)хінолін;
 6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1Н-індазол-3-амін;
 30 4-(4-піридиніл)-6-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-4-іл)хінолін;
 6-(1Н-індазол-6-іл)-4-(4-піридиніл)хінолін;
 {3-оксо-6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2,3-дигідро-1Н-ізоіндол-1-іл}оцтової кислоти;
 4-(4-піридиніл)-6-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іл)хінолін;
 6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,3-дигідро-2Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-он;
 35 6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-[1,3]оксазоло[4,5-*b*]піридин-2(3Н)-он;
 6-(1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл)-4-(4-піридиніл)хінолін;
 4-(4-піридиніл)-6-(1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]піридин-6-іл)хінолін;
 6-(1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-4-(4-піридиніл)хінолін;
 6-(1-оксидо-3-піридиніл)-4-(4-піридиніл)хінолін;
 40 4-(4-піридиніл)-6-(1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-6-іл)хінолін;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-амін;
 6-(3-метил-1Н-піразоло[3,4-*b*]піразин-5-іл)-4-(4-піридиніл)хінолін;
 2-метил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл}пропанамід;
 N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл}ацетамід;
 45 N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл}метансульфонамід;
 2-(метилокси)-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-іл}ацетамід;
 6-піразоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл-4-(4-піридиніл)хінолін;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-дигідро-3Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-3-он;
 6-(1-метил-1Н-піроло[3,2-*b*]піридин-6-іл)-4-(4-піридиніл)хінолін;
 50 6-(3-метил-1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл)-4-(4-піридиніл)хінолін;
 3-[6-(1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл)-4-хінолініл]бензолсульфонамід;
 7-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2Н-піrido[3,2-*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он;
 4-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,3-дигідро-2Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-он;
 2-аміно-N, N-диметил-5-[2-метил-4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 55 2-аміно-5-[8-фтор-4-(піридиніл)-6-хінолініл]-N, N-диметил-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N, N-диметил-5-[8-метил-4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-5-[7-фтор-4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-N, N-диметил-3-піридинсульфонамід;
 5-[5-фтор-4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[7-метил-4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 60 5-[5-метил-4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;

- 4-(4-піридиніл)-6-[5-(трифторметил)-3-піридиніл]хіноліну;
 4,6-ди-4-піридинілхіноліну;
 6-(3-піридиніл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-(2-піридиніл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 5 6-(2,1,3-бензоксадіазол-5-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-(2,1,3-бензотіадіазол-5-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-ону;
 2-етил-6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-4(1Н)-піримідинону;
 7-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-хіноксалінолу;
 10 2-(4-морфолініл)-7-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]хіноксаліну;
 4-(4-морфолініл)-6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]хіназоліну;
 1-феніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-ону;
 1-(3-метилфеніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-ону;
 1-(3-хлорфеніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-ону;
 15 1-метил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-ону;
 N-(2,4-дифторфеніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 6-(1Н-індол-5-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-(1Н-індол-6-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону;
 20 6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,3-дигідро-2Н-індол-2-ону;
 7-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-4-(1Н)-хіназолінону;
 6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-4-(1Н)-хіназолінону;
 6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-бензизотіазол-3(2Н)-он 1,1-діоксиду;
 6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,8-нафтиридин-2(1Н)-ону;
 25 6-(1,3-бензоксазол-5-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 7-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,4-дигідропіридо[2,3-*b*]піразин-2,3-діону;
 3-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинкарбоксамід;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинамід;
 4-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]тієно[2,3-*c*]піридин-2-карбоксамід;
 30 метил 4-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1Н-піроло[2,3-*c*]піридин-2-карбоксилату;
 4-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1Н-піроло[2,3-*c*]піридин-2-карбоксамід;
 6-(1Н-бензімідазол-2-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-(1Н-імідазо[4,5-*c*]піридин-2-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-(1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-2-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 35 6-(1Н-пурин-8-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-імідазо[1,2-*a*]піридин-6-іл-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-імідазо[1,2-*a*]піримідин-6-іл-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 1-{6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]імідазо[1,2-*a*]піридин-3-іл}-1-пропанону;
 6-(4-піридазиніл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 40 1-{6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]імідазо[1,2-*a*]піридин-3-іл}-1-пропанолу;
 4-(1-піперидиніл)-6-(1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл)хіноліну;
 4-(4-морфолініл)-6-(1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл)хіноліну;
 4-(4-метил-1-піперазиніл)-6-(1Н-піразоло[3,4-*b*]піридин-5-іл)хіноліну;
 4-(4-піридазиніл)-6-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)хіноліну;
 45 6-(1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-4-(1-піперидиніл)хіноліну;
 6-(1Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-4-(4-морфолініл)хіноліну;
 2-аміно-5-{4-[3-(аміносульфоніл)феніл]-6-хінолініл}-N, N-диметил-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N, N-диметил-5-[4-(2-метил-4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-5-(4-{3-[(диметиламіно)сульфоніл]феніл}-6-хінолініл)-N, N-диметил-3-
 50 піридинсульфонамід;
 2-аміно-N, N-диметил-5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N, N-диметил-5-[4-(1Н-піразол-4-іл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N, N-диметил-5-(4-феніл-6-хінолініл)-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N, N-диметил-5-[4-(1Н-піразол-3-іл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 55 2-аміно-5-[4-(2,6-диметил-4-піридиніл)-6-хінолініл]-N, N-диметил-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-5-(4-{3-[(аміносульфоніл)метил]феніл}-6-хінолініл)-N, N-диметил-3-
 піридинсульфонамід;
 2-аміно-5-[4-(3-ціанофеніл)-6-хінолініл]-N, N-диметил-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-5-{4-[5-(аміносульфоніл)-3-піридиніл]-6-хінолініл}-N, N-диметил-3-
 60 піридинсульфонамід;

- 5,5'-(4,6-хіноліндіїл)ди(3-піридинсульфонамід);
 2-аміно-N, N-диметил-5-[4-(3-[(1-метилетил)аміно]сульфоніл)феніл]-6-хінолініл]-3-
 піридинсульфонамід;
 2-аміно-N, N-диметил-5-(4-{3-[(метиламіно)сульфоніл]фенілу}-6-хінолініл)-3-
 5 піридинсульфонамід;
 2-аміно-N, N-диметил-5-[4-[6-(4-метил-1-піперазиніл)-3-піридиніл]-6-хінолініл]-3-
 піридинсульфонамід;
 5-[4-(3-ціанофеніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[4-(2-метил-4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 10 5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[4-[6-(4-метил-1-піперазиніл)-3-піридиніл]-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[4-(2,6-диметил-4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[4-(1H-піразол-4-іл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-(4-{3-[(диметиламіно)сульфоніл]феніл}-6-хінолініл)-3-піридинсульфонамід;
 15 5-[4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[4-[2-(4-морфолінілметил)феніл]-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[4-[2-(4-морфолінілкарбоніл)феніл]-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[4-[2-(4-морфолініл)феніл]-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 4'-(4-піридиніл)-3,4-дигідро-6,6'-біхінолін-2(1H)-ону;
 20 6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3,4-дигідро-1,8-нафтиридин-2(1H)-ону;
 2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинкарбальдегід;
 {2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}метилацетату;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2,3-піридиндіаміну;
 2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинкарбоксамід;
 25 6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]піридо[2,3-d]піримідин-4(1H)-ону;
 5-[5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл]-1,2-дигідро-3H-піразол-3-ону;
 7-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]піридо[3,2-d]піримідин-4(1H)-ону;
 6-[5-(1H-піразол-5-іл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 N-(2,4-дифторфеніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинкарбоксамід;
 30 6-[2-(метилокси)-4-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-[6-(метилокси)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 4-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинолу;
 6-[2-(метилокси)-5-піримідиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 {6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридиніл}метанолу;
 35 6-(2-хлор-4-піридиніл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 4-(4-піридиніл)-6-(5-піримідиніл)хіноліну;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2(1H)-піримідинону;
 6-[2,6-біс(метилокси)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-[6-(4-метил-1-піперазиніл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 40 6-[6-(4-морфолініл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-(6-хлор-3-піридиніл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-[6-(етилокси)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 N, N-диметил-3-[(5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридиніл)окси]-1-пропанаміну;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинкарбоксамід;
 45 метил 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинкарбоксилату;
 N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридиніл}ацетамід;
 N-[2-(4-морфолініл)етил]-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинаміну;
 6-[6-(1-піперазиніл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-[5-(метилокси)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 50 6-(6-фтор-3-піридиніл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піримідинкарбонітрилу;
 6-[2-(метилокси)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинкарбонітрилу;
 6-[6-(метилокси)-2-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 55 6-[5-(4-морфолінілкарбоніл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-[4-(метилокси)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-[5-(4-морфолінілсульфоніл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 7-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2,3-дигідро[1,4]діоксина[2,3-b]піридину;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 60 2-(метилокси)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинкарбальдегід;

6-(4-хлор-3-піридиніл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 4-(4-піридиніл)-6-[5-(1H-тетразол-5-іл)-3-піридиніл]хіноліну;
 N-метил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N, N-диметил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5 6-[4-метил-6-(метилокси)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 N-{4-метил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридиніл}ацетамід;
 6-(4-метил-3-піридиніл)-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-[5-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 2-аміно-N-(4-піридинілметил)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 10 2-аміно-N, N-діетил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-(1-піролідінілсульфоніл)-2-піридинамін;
 2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-N-[2-(1-піролідініл)етил]-3-піридинсульфонамід;
 6-[6-(метилсульфоніл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 2-аміно-N-(фенілметил)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 15 2-аміно-N-(2-гідроксіетил)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 1-((2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл)сульфоніл)-4-піперидинолу;
 2-аміно-N-(2-аміноетил)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 6-[5-(метилтіо)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 6-[5-(метилсульфоніл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 20 2-аміно-N-(2-гідроксіетил)-N-метил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N-циклопропіл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2-аміно-N-1,3-бензодіоксол-5-іл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N, N-діетил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 1-((5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл)сульфоніл)-4-піперидинолу;
 25 4-(4-піридиніл)-6-[5-(1-піролідінілсульфоніл)-3-піридиніл]хіноліну;
 N-(2-гідроксіетил)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-(фенілметил)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-N-[2-(1-піролідініл)етил]-3-піридинсульфонамід;
 6-[5-(4-метил-1-піперазиніл)сульфоніл]-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
 30 N-циклопропіл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-[2-(метилокси)етил]-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-феніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-1,3-бензодіоксол-5-іл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-(3-піридинілметил)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 35 N-2-піридиніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-(2-хлорфеніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-циклогексил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-[2-(метилокси)феніл]-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 2,4-дифтор-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;
 40 1-метил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-1H-імідазол-4-сульфонамід;
 N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2-тіофенсульфонамід;
 3,5-диметил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-4-ізоксазолсульфонамід;
 3,4-біс(метилокси)-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;
 2-метил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-1-пропансульфонамід;
 45 N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}циклопропансульфонамід;
 N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;
 N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід й
 1-феніл-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}метансульфонамід;
 5-[4-[3-хлор-4-(метилокси)феніл]-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 50 5-[4-[3-(аміносульфоніл)феніл]-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 5-[4-[1-(2-гідроксіетил)-1H-піразол-4-іл]-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-(циклопропілсульфоніл)-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}циклопропан-
 сульфонамід;
 N-(2,4-дифторфеніл)-5-[4-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 55 N-метил-N-феніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-(2,4-дифторфеніл)-5-(4-{1-[2-(диметиламіно)етил]-1H-піразол-4-іл}-6-хінолініл)-3-
 піридинсульфонамід;
 N-(2,4-дифторфеніл)-5-[4-(4-ізохінолініл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід;
 N-феніл-N'-(5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл)сечовини;
 60 2-[4-[6-(5-((2,4-дифторфеніл)аміно)сульфоніл)-3-піридиніл]-4-хінолініл]-1H-піразол-1-

іл)ацетаміду;

- N-{5-[4-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
4'-(4-піридиніл)-3,6'-біхіноліну;
N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензаміду;
5 5-[4-(1-бензофуран-2-іл)-6-хінолініл]-N-(2,4-дифторфеніл)-3-піридинсульфонаміду;
6-[5-(1Н-піразол-4-іл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хіноліну;
N, N-діетил-2-оксо-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-дигідро-3-піридинсульфонаміду;
4-ціано-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-метил-N-феніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинкарбоксаміду;
10 N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}етансульфонаміду;
4-(метилокси)-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
4-(1-метилетил)-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинаміну;
4-фтор-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
15 N-{5-[4-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2,4-дифторбензолсульфонаміду;
1-метил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-1Н-піразол-3-сульфонаміду;
2-фтор-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-{2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-{2-метил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
20 N-{2-ціано-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
2-метил-5-нітро-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-1Н-піразол-4-сульфонаміду;
N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2-метил-5-нітробензолсульфонаміду;
N-{2-хлор-5-[4-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
25 N-{2-хлор-5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
3-нітро-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридиніл}бензолсульфонаміду;
2-метил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
2,4-дифтор-N-{5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
5-фтор-2-метил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
30 N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-3-нітробензолсульфонаміду;
N-{2-хлор-5-[4-(2-метил-4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2-метилбензолсульфонаміду;
N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-3-фторбензолсульфонаміду;
N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2-тіофенсульфонаміду;
35 N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}циклопропансульфонаміду;
N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-5-фтор-2-метилбензолсульфонаміду;
N-(2-хлор-5-[4-[3-(метилсульфоніл)феніл]-6-хінолініл]-3-піридиніл)бензолсульфонаміду;
N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-3,5-диметил-4-ізоксазолсульфонаміду;
2,4-дифтор-N-(5-[4-[3-(метилсульфоніл)феніл]-6-хінолініл]-3-піридиніл)бензолсульфонаміду;
40 2,4-дифтор-N-{5-[4-(2-метил-4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
3-(метилокси)-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-[4-(ціанометил)феніл]-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонаміду;
3-фтор-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
45 N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2,4-дифторбензолсульфонаміду;
3-нітро-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-{5-[4-(1-бензофуран-2-іл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2,4-дифторбензолсульфонаміду;
3-ціано-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-4-(трифторметил)бензолсульфонаміду;
50 N-{2-гідрокси-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-3-(трифторметил)бензолсульфонаміду;
N-{5-[4-(1-бензофуран-2-іл)-6-хінолініл]-2-хлор-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
N-метил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензаміду;
2,4-дифтор-N-{5-[4-(4-фторфеніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
55 N-метил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
2,4-дифтор-N-[5-(4-піразоло[1,5-а]пирин-3-іл-6-хінолініл)-3-піридиніл]бензолсульфонаміду;
2,4-дифтор-N-{5-[4-(2-фторфеніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонаміду;
2,4-дифтор-N-(5-[4-[4-(трифторметил)феніл]-6-хінолініл]-3-піридиніл)бензолсульфонаміду;
2,4-дифтор-N-(5-[4-[4-(метилсульфоніл)феніл]-6-хінолініл]-3-піридиніл)бензолсульфонаміду;

метил 1-метил-5-[(5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл)аміно)сульфоніл]-1Н-пірол-2-карбоксилату;

5-бром-2-(метилокси)-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;

5-(5-ізоксазоліл)-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2-тіофенсульфонамід;

2,4-дифтор-N-{5-[4-(3-фторфеніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;

2,4-дифтор-N-{5-[4-(3-(трифторметил)феніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;

2-хлор-4-ціано-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;

N-[5-(4-{3-[(диметиламіно)сульфоніл]феніл}-6-хінолініл)-3-піридиніл]-2,4-дифторбензол-сульфонамід;

10 N-[5-(4-{4-[(диметиламіно)сульфоніл]фенілу}-6-хінолініл)-3-піридиніл]-2,4-дифторбензол-сульфонамід;

1,2-диметил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-1Н-імідазол-4-сульфонамід;

3-[6-(5-[(2,4-дифторфеніл)сульфоніл]аміно)-3-піридиніл]-4-хінолініл]бензамід;

4-[6-(5-[(2,4-дифторфеніл)сульфоніл]аміно)-3-піридиніл]-4-хінолініл]бензамід;

15 N-{4-[6-(5-[(2,4-дифторфеніл)сульфоніл]аміно)-3-піридиніл]-4-хінолініл}феніл]ацетамід;

N-{3-[6-(5-[(2,4-дифторфеніл)сульфоніл]аміно)-3-піридиніл]-4-хінолініл}феніл]ацетамід;

6-(4-морфолініл)-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-3-піридинсульфонамід;

2-фтор-4-метил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;

N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2-фурансульфонамід;

20 1,3-диметил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-1Н-піразол-4-сульфонамід;

N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2-(трифторметил)бензолсульфонамід;

N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}циклогексансульфонамід;

N-[5-(4-циклопентил-6-хінолініл)-2-(метилокси)-3-піридиніл]бензолсульфонамід;

2,5-дихлор-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;

25 3-ціано-4-фтор-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;

N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-1-піролідинсульфонамід;

(5Z)-5-[(5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл)метиліден]-1,3-тіазолідин-2,4-діону;

N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}циклопропансульфонамід;

N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2-піридинсульфонамід;

30 1,2-диметил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-1Н-імідазол-5-сульфонамід;

1-метил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-3-(трифторметил)-1Н-піразол-4-

сульфонамід;

1,3,5-триметил-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-1Н-піразол-4-сульфонамід;

N-{2-(етилокси)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;

35 N, N-диметил-N'-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}сульфамід;

N-{2-хлор-5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}-2,4-дифторбензолсульфонамід;

N-{2-хлор-1-окси-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;

N-{6-метил-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід;

N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}метансульфонамід;

40 N-{2-хлор-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}метансульфонамід;

2,4-дифтор-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-

піридиніл}бензолсульфонамід;

та/або їхніх фармацевтично прийнятих солей.

Даний винахід відноситься також до способу лікування раку, який включає спільне введення суб'єктові, що потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I) та її фармацевтично прийнятної солі й щонайменше одного антинеопластичного агента, такого як щонайменше один агент, вибраний з групи, що складається з агентів проти мікротрубочок, координаційних комплексів платини, алкілюючих агентів, антибіотичних агентів, інгібіторів топоізомерази II, антиметаболітів, інгібіторів топоізомерази I, гормонів і гормональних аналогів, інгібіторів шляху сигнальної трансдукції, інгібіторів ангиогенезу нерецепторної тирозинкінази, імунотерапевтичних агентів, проапоптотичних агентів і інгібіторів передачі сигналів клітинного циклу.

Даний винахід відноситься також до способу лікування раку, який включає спільне введення суб'єктові, що потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I) і/або її фармацевтично прийнятної солі й щонайменше одного інгібітору шляху сигнальної трансдукції, як-от агент, вибраний з групи, що складається з інгібітору рецепторної тирозинкінази, інгібітору нерецепторної тирозинкінази, блокатора SH2/SH3 домену, інгібітору серин/треонінкінази, інгібітору фосфотидилінозит-3-кінази, інгібітору передачі сигналів міоїнозиту й інгібітору Ras онкогену.

Використовуваний у даному описі термін "ефективна кількість" означає кількість лікарського засобу або фармацевтичного агента, яка викликати біологічну або медичну відповідну

реакцію тканини, системи, тварини або людини, які має на увазі, наприклад, дослідник або лікар. Крім того, термін "терапевтично ефективна кількість" означає будь-яку кількість, яка, порівняно до відповідного суб'єкту, який не отримує таку кількість, приводить до покращеного лікування, зцілення, запобігання або полегшення захворювання, розладу або побічного ефекту, або зниження швидкості розвитку захворювання або розладу. Даний термін охоплює також кількості, ефективні для посилення нормальної фізіологічної функції.

Сполуки формули (I) включаються у фармацевтичні композиції винаходу.

Визначення

Терміном "заміщений аміно", використовуваним у даному описі, позначається група -NR₃₀R₄₀, де кожен R₃₀ і R₄₀ вибраний незалежно з групи, що включає водень, C₁₋₆алкіл, ацил, C₃₋₇циклоалкіл, де щонайменше один з R₃₀ і R₄₀ не є воднем.

Термін "ацил", використовуваний у даному описі, якщо не вказане інше, означає -C(O)(алкіл), -C(O)(циклоалкіл), -C(O)(арил) або -C(O)(гетероарил), де гетероарил і арил є необов'язково заміщеними.

Термін "арил", використовуваний у даному описі, якщо не вказане інше, означає ароматичну вуглеводневу кільцеву систему. Кільцева система може бути моноциклічною або конденсуючою поліциклічною (наприклад, біциклічною, трициклічною та ін.). У різних варіантах здійснення моноциклічне арильне кільце є кільцем C₅-C₁₀ або C₅-C₇, або C₅-C₆, де число вказаних атомів вуглецю належить до атомів вуглецю, які утворюють кільцеву систему. Придатною арильною групою є C₆ кільцева система, тобто фенільне кільце. В різних варіантах здійснення поліциклічним кільцем є біциклічна арильна група, де придатними біциклічними арильними групами є C₈-C₁₂ або C₉-C₁₀. Відповідною поліциклічною арильною групою є нафтильне кільце, яке має 10 атомів вуглецю.

Термін "гетероарил", використовуваний у даному описі, якщо не вказане інше, означає ароматичну кільцеву систему, що містить атом(и) вуглецю і щонайменше один гетероатом. Гетероарил може бути моноциклічним або поліциклічним. Моноциклічна гетероарильна група може мати 1-4 гетероатоми в кільці, тоді як поліциклічний гетероарил може містити 1-10 гетероатомів. Поліциклічне гетероарильне кільце може містити конденсовані спіро або місточкові кільцеві сполуки, наприклад поліциклічним гетероарилом є біциклічний гетероарил. Біциклічні гетероарильні кільця можуть містити від 8 до 12 атомів. Моноциклічні гетероарильні кільця можуть містити від 5 до 8 атомів (атомів вуглецю й гетероатомів). Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються ними, бензофуран, бензотіофен, фуран, імідазол, індол, ізотіазол, оксазол, піразин, піразол, піридазин, піридин, піримідин, пірол, хінолін, хіназолін, хіноксалін, тіазол і тіофен.

Термін "моноциклічний гетероарил", використовуваний у даному описі, якщо не вказане інше, означає моноциклічне гетероарильне кільце, що містить 1-5 атомів вуглецю і 1-4 гетероатоми.

Термін "алкілкарбокси", використовуваний у даному описі, якщо не вказане інше, означає групу -(CH₂)_nCOOR₈₀, де R₈₀ представляє водень або C₁₋₆алкіл, n дорівнює 0-6.

Термін "алкокси", використовуваний у даному описі, означає -O(алкіл), включаючи -OCH₃, -OCH₂CH₃ і -OC(CH₃)₃, де алкіл є таким, як описано в даному описі.

Термін "алкілтіо", використовуваний у даному описі, означає -S(алкіл), включаючи -SCH₃, -SCH₂CH₃, де алкіл є таким, як описано в даному описі.

Термін "циклоалкіл", використовуваний у даному описі, якщо не вказане інше, означає неароматичний, ненасичений або насичений циклічний або поліциклічний C₃₋₁₂ радикал.

Приклади циклоалкільних і заміщених циклоалкільних замісників, використовуваних у даному описі, включають циклогексил, аміноциклогексил, циклобутил, аміноциклобутил, 4-гідроксициклогексил, 2-етилциклогексил, пропіл-4-метоксициклогексил, 4-метоксициклогексил, 4-карбоксициклогексил, циклопропіл, аміноциклопентил і циклопентил.

Термін "гетероциклоалкіл", використовуваний у даному описі, означає неароматичне ненасичене або насичене, моноциклічне або поліциклічне гетероциклічне кільце, що містить щонайменше один атом вуглецю і щонайменше один гетероатом. Приклади моноциклічних гетероциклічних кілець включають: піперидин, піперазин, піролідин і морфолін. Приклади поліциклічних гетероциклічних кілець включають хінуклідин.

Термін "заміщений", використовуваний у даному описі, якщо не вказане інше, означає, що хімічний фрагмент, про який ідеться, має від одного до п'яти замісників, відповідно від одного до трьох замісників, вибраних з групи, що складається з: водню, галогену, C₁₋₆алкілу, аміно, сечовини, трифторметилу, -(CH₂)_nCOOH, C₃₋₇циклоалкілу, заміщеного аміно, арилу, гетероарилу, арилалкілу, арилциклоалкілу, гетероарилалкілу, гетероциклоалкілу, ціано, гідроксилу, алкокси, алкілтіо, арилокси, ацилокси, ацилу, ациламіно, аміноацилу, ариламіно,

нітро, оксо $-\text{CO}_2\text{R}_{50}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{70}$, $-\text{NR}_{50}\text{SO}_2\text{R}_{70}$, $\text{NR}_{50}\text{C}(\text{O})\text{R}_{75}$ і $-\text{CONR}_{55}\text{R}_{60}$, де R_{50} і R_{55} кожен незалежно вибраний з водню, алкілу і C_{3-7} циклоалкілу; R_{55} і R_{60} можуть необов'язково утворювати гетероциклоалکیلне кільце; n дорівнює 0-6; R_{75} вибраний з групи, що складається з: C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, заміщеного C_{3-7} циклоалкілу, арилу, заміщеного арилу, гетероарилу, заміщеного гетероарилу, аміно, заміщеного аміно, ариламіно, C_{3-6} гетероциклоалкілу, алкокси, арилокси й заміщеного C_{3-6} гетероциклоалкілу; кожен R_{60} і R_{70} незалежно вибраний з групи, що складається з: C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, заміщеного C_{3-6} гетероциклоалкілу, C_{3-6} гетероциклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, ариламіно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, арилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, або гетероарилу, необов'язково конденсованого з п'ятичленним кільцем або заміщеного однією-п'ятьма групами, вибраними з групи, що складається з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, галогену, аміно, трифторметилу, ціано, гідроксилу, алкокси, оксо або $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$.

Термін "заміщений", коли він зустрічається у визначенні R_{60} , R_{70} , R_{75} , "ариламіно" й "арилокси", означає, що обговорюваний хімічний фрагмент має від одного до п'яти замісників, відповідно від одного до трьох, вибраних з групи, що складається з: водню, C_{1-6} алкілу, галогену, трифторметилу, $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, аміно, заміщеного аміно, ціано, гідроксилу, алкокси, алкілтію, арилокси, ацилокси, ацилу, ациламіно й нітро, n дорівнює 0-6.

Термін "ацилокси", використовуваний у даному описі, означає $-\text{OC}(\text{O})$ алкіл, де алкіл є таким, як описано в даному описі. Приклади ацилокси замісників, використовуваних у даному описі, включають: $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ і $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$.

Термін "ациламіно", використовуваний у даному описі, якщо не вказане інше, означає $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})$ алкіл, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})$ (циклоалкіл), де алкіл є таким, як описано в даному описі. Приклади N -ациламіно замісників, використовуваних у даному описі, включають $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ і $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$.

Термін "аміноацил", використовуваний у даному описі, означає $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{алкіл})_n$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{циклоалкіл})_n$, де алкіл є таким, як описано в даному описі, n дорівнює 1-2.

Термін "арилокси", використовуваний у даному описі, означає $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{заміщений арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$ або $-\text{O}(\text{заміщений гетероарил})$.

Термін "ариламіно", використовуваний у даному описі, означає $-\text{NR}_{80}(\text{арил})$, $-\text{NR}_{80}(\text{заміщений арил})$, $-\text{NR}_{80}(\text{гетероарил})$ або $\text{NR}_{80}(\text{заміщений гетероарил})$, де R_{80} є H , C_{1-6} алкіл або C_{3-7} циклоалкіл.

Термін "гетероатом", використовуваний у даному описі, означає кисень, азот або сірку.

Термін "галоген", використовуваний у даному описі, означає замісник, вибраний з броміду, йодиду, хлориду і фториду.

Термін "алкіл" і його похідні й у всіх вуглецевих ланцюгах, використовуваний у даному описі, включаючи алкільні ланцюги, визначувані терміном $-(\text{CH}_2)_n$ $-(\text{CH}_2)_m$ і аналогічними, означає лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений вуглеводневий ланцюг, і, якщо не вказане інше, вуглецевий ланцюг містить від 1 до 12 атомів вуглецю.

Термін "заміщений алкіл", використовуваний у даному описі, означає алкільну групу, заміщену одним-шістьма замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, трифторметилу, алкілкарбокси, аміно, заміщеного аміно, ціано, гідроксилу, алкокси, алкілтію, арилокси, ацилокси, ацилу, ациламіно, карбамату, сечовини, сульфонамату, C_{3-7} циклогетероалкілу, C_{3-7} циклоалкілу й нітро.

Приклади алкільних і заміщених алкільних замісників, використовуваних у даному описі, включають:

$-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$, циклопропілметил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$, піперидинілметил, метоксифенілетил, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ і $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$.

Термін "лікування" і його похідні, використовуваний у даному описі, означає профілактичну й лікувальну терапію. Профілактична терапія означає застосування заходів для захисту суб'єкта (пацієнта) від хвороби, до якої він або вона схильний або може бути схильний. Вона називається також превентивним або профілактичним лікуванням.

Терміном "спільне введення" і його похідними, використовуваними в даному описі, позначається або одночасне введення, або будь-яким чином роздільне послідовне введення інгібуючої РІЗ кіназу сполуки, описаної в даному описі, й додаткового активного інгредієнта або інгредієнтів. Термін додатковий активний інгредієнт або інгредієнти, використовуваний у даному

описі, охоплює будь-яку сполуку або терапевтичний агент, про який відомо або яка(ий) демонструє сприятливі властивості, коли вводиться пацієнтові, що потребує лікування. Відповідно, якщо введення не є одночасним, сполуки вводяться близько за часом одну за одною. Крім того, не має значення, чи вводяться сполуки в тій самій дозованій формі, наприклад, одна сполука може вводитися місцево, а інша сполука може вводитися орально.

Термін "сполуки", використовуваний у даному описі, охоплює всі ізомери сполуки. Приклади таких ізомерів включають енантіомери, таутомери, ротамери.

У формулах (V) -(X), коли між двома атомами показаний "пунктирний" зв'язок, це означає, що такий зв'язок може бути або одинарним, або подвійним. Кільцева система, що містить такі зв'язки, може бути ароматичною або неароматичною.

Деякі сполуки, представлені в даному описі, можуть містити один або більше хіральних атомів або іншим чином можуть бути здатні існувати у вигляді двох енантіомерів або двох або більше діастереоізомерів. Відповідно, сполуки даного винаходу охоплюють суміші енантіомерів/діастереоізомерів, а також і очищених енантіомерів/діастереоізомерів або енантіомерно/діастереоізомерно збагачені суміші. Обсяг винаходу охоплює також індивідуальні ізомери сполук, представлених формулою I або II, наведеної вище, а також будь-які повністю або частково врівноважені їхні суміші. Даний винахід охоплює також індивідуальні ізомери сполук, представлених вищезгаданими формулами, у вигляді сумішей з їхніми ізомерами, в яких один або більше хіральних центрів інвертовані. Далі, прикладом можливого таутомера є оксо замісник замість гідрокси замісника. Як вказано вище, також мається на увазі, що всі таутомери й суміші таутомерів включені в обсяг сполук формули I або II.

Сполуки формули (I) включаються у фармацевтичні композиції винаходу. Коли наявна -COOH або -OH група, можуть використовуватися фармацевтично прийнятні ефіри, наприклад метиловий, етиловий, півалоїлоксиметиловий і аналогічні для -COOH, і ацетат, малеат і аналогічні для -OH, і дані ефіри відомі в даній галузі для модифікації характеристик розчинності або гідролізу, для використання у вигляді форм із сповільненим вивільненням або проліків.

У даний час виявлено, що сполуки даного винаходу є інгібіторами фосфатоїнозитид 3-кіназ PI3K, особливо PI3K α . Коли фермент фосфатоїнозитид 3-кіназа (PI3K) інгібується сполукою даного винаходу, PI3K не здатний виявляти його ферментативні, біологічні й/або фармакологічні ефекти або дії. Відтак сполуки даного винаходу корисні при лікуванні аутоімунних захворювань, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, алергії, астми, панкреатиту, недостатності багатьох органів, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, раку, рухливості сперми, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата й легеневих пошкоджень, особливо раку.

Сполуки, відповідні формулі (I), є придатними для модуляції, особливо інгібування активності фосфатоїнозитид 3-кінази (PI3K), особливо фосфатоїнозитид 3-кінази (PI3K α). Тому сполуки даного винаходу також корисні для лікування розладів, опосередкованих PI3K. Вказане лікування включає модуляцію, а саме інгібування або знижуюче регулювання, фосфатоїнозитид 3-кіназ.

Відповідно, сполуки даного винаходу використовуються для одержання лікарського засобу для лікування розладів, вибраних із розсіяного склерозу, псоріазу, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчаку, запального захворювання кишечника, запалення легенів, тромбозу або інфекції/запалення головного мозку, такого як менінгіт або енцефаліт, хвороби Альцгеймера, хвороби Хантінгтона, травми ЦНС, тромбозу або удару або ішемічних станів, серцево-судинних захворювань, таких як атеросклероз, гіпертрофія серця, серцева міоцитна дисфункція, підвищений кров'яний тиск або звуження судин.

Відповідно, сполуки формули (I) корисні для лікування аутоімунних або запальних захворювань, таких як розсіяний склероз, псоріаз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, запальне захворювання кишечника, запалення легенів, тромбоз або інфекція/запалення головного мозку, таких як менінгіт або енцефаліт.

Відповідно, сполуки формули (I) корисні для лікування нейродегенеративних захворювань, що включають розсіяний склероз, хворобу Альцгеймера, хворобу Хантінгтона, травми ЦНС, удар або ішемічні стани.

Сполуки формули (I) корисні, відповідно, для лікування серцево-судинних захворювань, таких як атеросклероз, гіпертрофія серця, дисфункція серцевих міоцитів, підвищений кров'яний тиск або звуження судин.

Сполуки формули (I) корисні, відповідно, для лікування хронічних обструктивних захворювань легенів, анафілактичного шоку, фіброзу, псоріазу, алергічних захворювань, астми, удару, ішемічних станів, ішемії-реперфузії, агрегації/активації тромбоцитів, атрофії/гіпертрофії скелетних м'язів, рекрутменту лейкоцитів у ракових тканинах, ангіогенезу, інвазивного

метастазу, зокрема меланоми, саркоми Капоші, гострих і хронічних бактерійних і вірусних інфекцій, сепсису, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата, гломерулосклерозу, гломерулонефриту, прогресуючого ренального фіброзу, ендотеліальних і епітеліальних пошкоджень у легенях, і запалення легеневих дихальних шляхів.

5 Оскільки фармацевтично активні сполуки даного винаходу є активними як інгібітори P13 кінази, особливо сполуки, які інгібують P13K α , або селективно, або в кон'югації з однією або більш P13K δ , P13K β і/або P13K γ , вони виявляють терапевтичну корисність при лікуванні раку.

Відповідно, винахід відноситься до способу лікування раку у ссавців, включаючи людину, де рак вибраний із: гліом головного мозку, гліобластом, лейкемій, синдрому Баннайана-Зонана, хвороби Коудена, хвороби Лермітта-Дюккло, раку грудей, запального раку грудей, пухлини Вільма, саркоми Юїнга, рабдоміосаркоми, епендимом, медулобластом, раку ободової кишки, раку голови й шиї, раку нирок, раку легень, раку печінки, меланоми, раку яєчників, раку підшлункової залози, раку простати, саркоми, остеосаркоми, крупноклітинної пухлини кісток і раку щитовидної залози.

15 Винахід відноситься, відповідним чином, до способу лікування раку у ссавців, включаючи людину, де рак вибраний з: лейкемій лімфобластних Т-клітин, хронічної мієлогенної лейкемій, хронічної лімфоцитарної лейкемій, лейкемій волосяних клітин, гострої лімфобластної лейкемій, гострої мієлогенної лейкемій, хронічної нейтрофільної лейкемій, гострої лейкемій лімфобластних Т-клітин, плазмацитом, лейкемій імунобластних крупних клітин, лейкемій клітин мантиї, множинної мієломної мегакаріобластної лейкемій, розсіяної мієломи, гострої мегакаріоцитної лейкемій, промієлоцитарної лейкемій й еритролейкемій.

Відповідно, винахід відноситься до способу лікування раку у ссавців, включаючи людину, де рак вибраний із: злоякісної лімфоми, лімфоми Ходжкіна, неходжкінської лімфоми, лімфоми лімфобластних Т-клітин, лімформи Буркітта й фолікулярної лімфоми.

25 Відповідно, винахід відноситься до способу лікування раку у ссавців, включаючи людину, де рак вибраний з: нейробластоми, раку сечового міхура, уротеліального раку, раку легень, раку вульви, цервікального раку, раку ендометрію, ренального раку, мезотеліоми, езофагеального раку, раку слинних залоз, гепатоклеточного раку, раку шлунку, носоглоткового раку, щокowego раку, раку ротової порожнини, GIST (стромальної пухлини шлунку) і тестикулярного раку.

30 Коли сполука формули (I) вводиться для лікування раку, термін "спільне введення" і його похідні, використовуваний у даному описі, означає або одночасне введення, або будь-яким чином роздільне послідовне введення інгібуючої P13 кіназу сполуки, описаної вище, і додаткового активного інгредієнта або інгредієнтів, про які відомо, що вони корисні при лікуванні раку, включаючи хіміотерапію й лікування опроміненням. Термін додатковий активний інгредієнт або інгредієнти, використовуваний у даному описі, охоплює будь-яку сполуку або терапевтичний агент, про якого відомо, що вона(він) демонструє або яка(ий) демонструє сприятливі властивості, коли вводиться пацієнтам, що потребує лікування раку. Переважно, якщо введення не є одночасним, сполуку вводять близько за часом одну за одною. Крім того, не має значення, чи вводять сполуку в тій самій дозованій формі, наприклад, одна сполука може

40 вводиться місцево, а інша сполука може вводиться орально.

У конкретному випадку будь-який антинеопластичний агент, який має активність проти сприйнятливої пухлини, що піддається лікуванню, може вводиться спільно при лікуванні раку в даному винаході. Приклади таких агентів можна знайти в публікації Cancer Principles and Practice of Oncology V.T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (15 лютого 2001 р.), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Фахівець у даній галузі зможе розрізнити, які комбінації агентів будуть корисні, на підставі конкретних характеристик лікарських засобів і пухлин, про які йдеться. Конкретні антинеопластичні агенти, корисні в даному винаході, включають, але не обмежуються ними, агенти проти мікротрубочок, такі як дитерпеноїди й алкалоїди барвінку; координаційні комплекси платини; алкілюючі агенти, такі як азотистий іприт, оксазофосфорини, алкілсульфонати, нітрозосечовини й триазени; антибіотики, такі як антрацикліни, актиноміцини й блеоміцини; інгібітори топоізомерази II, такі як епіподофілотоксини; антиметаболіти, такі як пурин і аналоги піримідину, й антифолатні сполуки; інгібітори топоізомерази I, такі як камптотецини; гормони й гормональні аналоги; інгібітори шляхів сигнальної трансдукції; інгібітори нерецепторного тирозинкіназного ангіогенезу; імунотерапевтичні агенти; проапоптичні агенти й інгібітори передачі сигналу клітинного циклу.

Прикладами додаткового активного інгредієнта або інгредієнтів (антинеопластичний агент) для застосування в комбінації або такими, що вводяться спільно з АКТ інгібуючими сполуками даного винаходу, є хіміотерапевтичні агенти.

60 Агентами проти мікротрубочок або антимітотичними агентами є фазоспецифічні агенти, активні проти мікротрубочок пухлинних клітин під час фази М або мітозу клітинного циклу.

Приклади агентів проти мікротрубочок включають, але не обмежуються ними, дитерпеноїди й алкалоїди барвінку.

Дитерпеноїди, які виробляють з природних джерел, є фазоспецифічними протираковими агентами, які працюють у G₂/M фазах клітинного циклу. Вважається, що дитерпеноїди стабілізують β-тубулінові субодиниці мікротрубочок шляхом зв'язування з даним білком. Розбирання білка, ймовірно, потім інгібується затриманим мітозом і подальшою загибеллю клітин. Приклади дитерпеноїдів включають, але не обмежуються ними, паклітаксел і його аналог доцетаксел.

Паклітаксел, 13-складний ефір 5β,20-епокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гекса-гідрокситакс-11-ен-9-он-4,10-діацетат-2-бензоату з (2R, 3S)-N-бензоїл-3-фенілізосерином, є природним дитерпеноїдним продуктом, виділеним з дерева коротколистяного або американського тиса *Taxus brevifolia*, і є комерційно доступним у вигляді ін'єктованого розчину ТАКСОЛ®. Він є членом таксанового сімейства терпенів. Вперше він був виділений у 1971 році авторами Wani et al., J. Am. Chem. Soc., 93:2325. (1971), які охарактеризували його структуру за допомогою хімічного й рентгенокристалографічного методів. Один з механізмів його активності відноситься до здатності паклітакселу зв'язувати тубулін, інгібуючи, тим самим, ріст ракових клітин. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem., 256: 10435-10441 (1981). Що стосується огляду синтезу й протиракової активності деяких похідних паклітакселу, см.: D.G.I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, під назвою "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds, (Elsevier, Амстердам, 1986) стор. 219-235.

Паклітаксел був схвалений для клінічного застосування при лікуванні раку рефрактора яєчників у Сполучених Штатах (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine. 64-583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) і для лікування раку грудей (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991). Він є потенційним кандидатом для лікування новоутворень на шкірі (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 20:46) і карцином голови й шиї (Forastire et al., Sem. Oncol. 20:56, 1990). Сполука виявляє також потенціал для лікування полікістозу нирок (Woo et al., Nature, 368:750, 1994), раку легенів і малярії. Лікування пацієнтів паклітакселом приводить у результаті до придушення кісткового мозку (множинні клітинні лінії, Ignoff, R.J. et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998), пов'язаного з тривалістю введення доз вище за порогову концентрацію (50 nM) (Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) стор. 16-23, 1995).

Доцетаксел, 13-ефір N-тре-бутилового ефіру (2R, 3S)-N-карбоксі-3-фенілізосерину з тригідратом 5β-20-епокси-1,2α,4,7β,10β,13α-гексагідрокситакс-11-ен-9-он-4-ацетат-2-бензоату, комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину як TAXOTERE®. Доцетаксел показаний для лікування раку грудей. Доцетаксел є напівсинтетичною похідною паклітакселу, q.v., отримуваною з використанням природного попередника, 10-деацетилбакатину III, екстрагованого з голок ягідного або європейського тиса. Дозою, лімітуючою токсичність доцетакселу, є нейтропенія.

Алкалоїди барвінку є фазоспецифічними антинеопластичними агентами, що походять з рослини барвінок. Алкалоїди барвінку діють у M фазі (мітозу) клітинного циклу шляхом пов'язання специфічно з тубуліном. Згодом, зв'язана молекула тубуліну не здатна полімеризуватися в мікротрубочки. Вважається, що мітоз затримується в метафазі з подальшою загибеллю клітин. Приклади алкалоїдів барвінку включають, але не обмежуються ними, вінбластин, вінкристин і вінорелбін.

Вінбластин, сульфат вінкалейкобластину, комерційно доступний як VELBAN® у вигляді ін'єктованого розчину. Хоча він, можливо, має призначення як ще однієї лінії терапії всіляких солідних пухлин, у першу чергу він показаний при лікуванні тестикулярного раку й різних лімфом, включаючи хворобу Ходжкіна й лімфоцитарної та гістіоцитарних лімфом. Міелосупресія є показником дози, лімітуючої побічну дію вінбластину.

Вінкристин, вінкалейкобластин, 22-оксосульфат, є комерційно доступним як ONCOVIN® у вигляді ін'єктованого розчину. Вінкристин показаний для лікування гострої лейкемії і знайдено також, що він корисний у лікувальних режимах при злоякісних лімфомах Ходжкіна й неходжкінських лімфомах. Алопеція й неврологічні ефекти є найбільш звичайною побічною дією вінкристину, й у меншій мірі має місце ефект міелосупресії й запалення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту.

Вінорелбін, 3",4'-дидегідро-4'-деокси-С'-норвінкалейкобластин [R-(R*,R*)-2,3-дигідроксибутандіоат (1:2)(сіль)], комерційно доступний як ін'єктований розчин вінорелбінтартрату (NAVELBINE®), є напівсинтетичним алкалоїдом барвінку. Вінорелбін показаний як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами, такими як цисплатин, при лікуванні різних солідних пухлин, зокрема, недрібноклітинного раку легенів,

прогресуючого раку грудей і гормонально-рефракторного раку простати. Мієлосупресія є найбільш звичайним показником дози, лімітуючої побічну дію вінорелбіну.

Координаційні комплекси платини є нефазоспецифічними протираковими агентами, які взаємодіють з ДНК. Платинові комплекси входять у пухлинні клітини, піддаються гідратації й утворюють внутрішньо- і міжниткові поперечні зв'язки з ДНК, викликаючи згубні для пухлини біологічні дії. Приклади координаційних комплексів платини включають, але не обмежуються ними, цисплатин і карбоплатин.

Цисплатин, цис-діаміндихлорплатина, комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину як PLATINOL®. Цисплатин перш за все показаний при лікуванні метастатичного тестикулярного раку й раку яєчників і прогресуючого раку сечового міхура. Побічними діями цисплатину, що обмежують вихідну дозу, є нефротоксичність, яка може регулюватися гідратацією й діурезом, і ототоксичність.

Карбоплатин, діамін [1,1-циклобутандикарбоксилат(2-)-О, О"]платини, комерційно доступний як PARAPLATIN® у вигляді ін'єктованого розчину. Карбоплатин показаний перш за все при лікуванні на першій і другій стадії прогресуючої карциноми яєчників. Придушення кісткового мозку є визначальним фактором дози, що обмежує токсичність карбоплатину.

Алкілюючі агенти є нефазовими антираковими специфічними агентами і сильними електрофілами. Зазвичай алкілюючі агенти утворюють ковалентні зв'язки шляхом алкілювання ДНК через нуклеофільні фрагменти молекули ДНК, такі як фосфатна, аміно, сульфгідрильна, гідроксильна, карбоксильна й імідазольна групи. Таке алкілювання перериває функцію нуклеїнової кислоти, що веде до загибелі клітин. Приклади алкілюючих агентів включають, але не обмежуються ними, азотистий Іприт, такі як циклофосфамід, мелфалан і хлорамбуцил; алкілсульфонати, такі як бусульфан; нітрозомочевини, такі як кармустин; і триазени, такі як дакарбазин.

Циклофосфамід, моногідрат 2-оксиду 2-біс[2-хлоретил)аміно]тетрагідро-2Н-1,3,2-оксазафосфорину, комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину або пігулок як CYTOXAN®. Циклофосфамід показаний як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами при лікуванні злоякісних лімфом, розсіяної мієломи й лейкомії. Алопеція, нудота, блювота й лейкопенія є найбільш звичайними показниками дози, що обмежує побічні дії циклофосфаміду.

Мелфалан, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]-L-фенілаланін, комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину, або пігулок як ALKERAN®. Мелфалан показаний для паліативного лікування розсіяної мієломи й неоперабельної епітеліальної карциноми яєчників. Придушення кісткового мозку є найбільш звичайним показником дози, що обмежує побічну дію мелфалану.

Хлорамбуцил, 4-[біс(2-хлоретил)аміно]бензолбутанова кислота, комерційно доступна у вигляді пігулок LEUKERAN®. Хлорамбуцил показаний для паліативного лікування хронічної лімфатичної лейкомії і злоякісних лімфом, таких як лімфосаркома, гігантська фолікулярна лімфома й хвороба Ходжкіна. Придушення кісткового мозку є найбільш звичайним показником дози, що обмежує побічну дію хлорамбуцилу.

Бусульфан, диметансульфонат 1,4-бутандіолу, комерційно доступний у вигляді пігулок MYLERAN®. Бусульфан показаний для паліативного лікування хронічної мієлогенної лейкомії. Придушення кісткового мозку є найбільш звичайним показником дози, що обмежує побічну дію бусульфану.

Кармустин, 1,3-[біс(2-хлоретил)-1-нітрозосечовина, комерційно доступний у вигляді окремих ампул ліофілізованого матеріалу як BICNU®. Кармустин показаний для паліативного лікування у вигляді єдиного агента або в комбінації з іншими агентами пухлин головного мозку, розсіяної мієломи, хвороби Ходжкіна й неходжинських лімфом. Затримана мієлосупресія є найбільш звичайним показником дози, що обмежує побічні дії кармустину.

Дакарбазин, 5-(3,3-диметил-1-триазено)імідазол-4-карбоксамід, комерційно доступний у вигляді окремих ампул матеріалу як DTIC-Dome®. Дакарбазин показаний для лікування метастатичної злоякісної меланоми, й у комбінації з іншими агентами для другої лінії лікування хвороби Ходжкіна. Нудота, блювота й анорексія є найбільш звичайними показниками дози, що обмежує побічну дію дакарбазину.

Антибіотичні антинеопластичні агенти є нефазовими специфічними агентами, які зв'язуються або інтеркалюються з ДНК. Зазвичай, така дія приводить у результаті до стабільних комплексів з ДНК або розриву ниток, що перериває звичайну функцію нуклеїнових кислот, приводячи до загибелі клітин. Приклади антибіотичних антинеопластичних агентів включають, але не обмежуються ними, актиноміцини, такі як дактиноміцин, антроцикліни, такі як даунорубіцин і доксорубіцин; і блеоміцини.

Дактиноміцин, відомий також як актиноміцин D, комерційно доступний у ін'єктованій формі

як COSMEGEN®. Дактиноміцин показаний для лікування пухлини Вільма й рабдоміосаркоми. Нудота, блювота й анорексія є найбільш звичайними показниками дози, що обмежують побічні дії дактиноміцину.

Даунорубіцин, гідрохлорид (8S-цис-)-8-ацетил-10-[(3-аміно-2,3,6-тридеокси-α-L-лікогексопіранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12-нафтацендіону, є комерційно доступним у вигляді ліпосомної ін'єктованої форми як DAUNOXOME® або у вигляді ін'єктованого засобу як CERUBIDINE®. Даунорубіцин показаний для індукції ремісії при лікуванні гострої нелімфоцитарної лейкемії та прогресуючої ВІЛ асоційованої саркоми Капоші. Мієлосупресія є найбільш звичайним показником дози, що обмежує побічну дію даунорубіцину.

Доксорубіцин, гідрохлорид (8S, 10S)-10-[(3-аміно-2,3,6-тридеокси-α-L-лікогексопіранозил)окси]-8-гліколоіл-7,8,9,10-тетрагідро-6,8,11-тригідрокси-1-метокси-5,12-нафтацендіону, комерційно доступний у вигляді ін'єктованої форми як RUBEX® або ADRIAMYCIN RDF®. Доксорубіцин перш за все показаний для лікування гострої лімфобластичної лейкемії й гострої мієлобластичної лейкемії, а також як корисний компонент при лікуванні деяких солідних пухлин і лімфом. Мієлосупресія є найбільш звичайним показником дози, що обмежує побічну дію доксорубіцину.

Блеоміцин, суміш цитотоксичних глікопептидних антибіотиків, виділених зі штаму *Streptomyces verticillus*, комерційно доступна як BLENOXANE®. Блеоміцин показаний як паліативне лікування, у вигляді єдиного агента або в комбінації з іншими агентами, карциноми сквамозних клітин, лімфом і тестикулярних карцином. Легенева і шкірна токсичність є найбільш звичайними побічними діями блеоміцину, що обмежують дозу.

Інгібітори топоізомерази II включають, але не обмежуються ними, епіподофілотоксини.

Епіподофілотоксини є фазоспецифічними антинеопластичними агентами, вироблюваними з рослини мандрагори. Епіподофілотоксини зазвичай впливають на клітини в S і G₂ фазах клітинного циклу шляхом утворення потрійних або трехкомпонентних комплексів з топоізомеразою II і ДНК, викликаючи розриви ДНК ниток. Розриви ниток накопичуються, й слідує загибель клітин. Приклади епіподофілотоксинів включають, але не обмежуються ними, етопозид і теніпозид.

Етопозид, 4'-деметилепіподофілотоксин 9-[4,6-O-(R)-етиліден-β-D-глюкопіранозиду] комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину, або капсул як VEPESID® і зазвичай відомий як VP-16. Етопозид показаний як єдиний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами при лікуванні тестикулярного й недрібноклітинного раку легенів. Мієлосупресія є найбільш звичайним побічним ефектом етопозиду. Випадки лейкопенії мають тенденцію бути важчими, ніж тромбоцитопенії.

Теніпозид, 4'-деметилепіподофілотоксин 9-[4,6-O-(R)-теніліден-β-D-глюкопіранозиду], комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину як VUMON® і зазвичай відомий як VM-26. Теніпозид показаний як одиночний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами при лікуванні гострої лейкемії у дітей. Мієлосупресія є найбільш звичайним побічним ефектом теніпозиду, що обмежує дозу. Теніпозид може викликати і лейкопенію й тромбоцитопенію.

Антиметаболічні неопластичні агенти є фазоспецифічними антинеопластичними агентами, які можуть діяти в S фазі (синтез ДНК) клітинного циклу шляхом інгібування синтезу ДНК або шляхом інгібування синтезу пуринової або піримідинової основи й, тим самим, обмежуючи синтез ДНК. Отже, S фаза не розвивається або не продовжується, і слідує загибель клітин. Приклади антиметаболічних антинеопластичних агентів включають, але не обмежуються ними, фторурацил, метотрексат, цитарабін, мекаптопурин, тіогуанін і гемцитабін.

5-фторурацил-5-фтор-2,4-(1H, 3H)-піримідиндіон, комерційно доступний як фторурацил. Введення 5-фторурацилу веде до інгібування синтезу тимідилату, а також об'єднується, як з РНК, так і з ДНК. Результатом зазвичай є загибель клітин. 5-Фторурацил показаний у вигляді одиночного агента або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами при лікуванні карцином грудей, ободової кишки, прямої кишки, шлунку й підшлункової залози. Побічними ефектами 5-фторурацилу, що обмежують дозу, є мієлосупресія й мукозит. Інші фторпіримідинові аналоги включають 5-фтордезоксіуридин (флоксуридин) і монофосфат 5-фтордезоксіуридину.

Цитарабін, 4-аміно-1-β-D-арабінофуранозил-2(1H)-піримідинон, комерційно доступний як CYTOSAR-U® і зазвичай відомий як ARA-C. Вважається, що цитарабін проявляє фазоспецифічність клітин у S-фазі шляхом інгібування подовження ланцюгів ДНК і кінцевим об'єднанням цитарабіну із зростаючим ДНК ланцюгом. Цитарабін показаний у вигляді одиночного агента або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами при лікуванні гострої лейкемії. Інші аналоги цитидину включають 5-азацитидин і 2",2'-дифтордезоксцитидин

(гемцитабін). Цитарабін викликає лейкопенію, тромбоцитопенію й мукозит.

Меркаптопурин, моногідрат 1,7-дигідро-6Н-пурин-6-тіону, комерційно доступний як PURINETHOL®. Меркаптопурин виявляє фазоспецифічність клітин у S-фазі інгібуванням синтезу ДНК по ще невизначеному механізму. Меркаптопурин показаний у вигляді одиночного агента або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами при лікуванні гострої лейкемії. Мієлосупресія й мукозит шлунково-кишкового тракту є очікуваними побічними ефектами меркаптопурину у високих дозах. Корисним аналогом меркаптопурину є азатіоприн.

Тіогуанін, 2-аміно-1,7-дигідро-6Н-пурин-6-тіон, комерційно доступний як TABLOID®. Тіогуанін виявляє фазоспецифічність клітин у S-фазі інгібуванням синтезу ДНК по ще невизначеному механізму. Тіогуанін показаний у вигляді одиночного агента або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами при лікуванні гострої лейкемії. Мієлосупресія, включаючи лейкопенію, тромбоцитопенію й анемію, є найбільш звичайним побічним ефектом, що обмежує дозу тіогуаніну при його введенні. Проте трапляються побічні ефекти в шлунково-кишковому тракті й можуть бути показниками обмеження дози. Інші аналоги пурину включають пентостатин, еритрогідроксинаденін, фосфат флударабіну й кладрибін.

Гемцитабін, моногідроклорид 2'-дезоксид-2',2'-дифторцитидину (β-ізомер), комерційно доступний як GEMZAR®. Гемцитабін проявляє фазоспецифічність клітин у S-фазі шляхом блокування просування клітин через G1/S кордон. Гемцитабін показаний у комбінації з цисплатиною при лікуванні недрібноклітинного раку легенів, що локально розвивається, й у вигляді одиночного засобу – при лікуванні раку підшлункової залози, що розвивається локально. Мієлосупресія, включаючи лейкопенію, тромбоцитопенію й анемію, є найбільш звичайним побічним ефектом, що обмежує дозу гемцитабіну при його введенні.

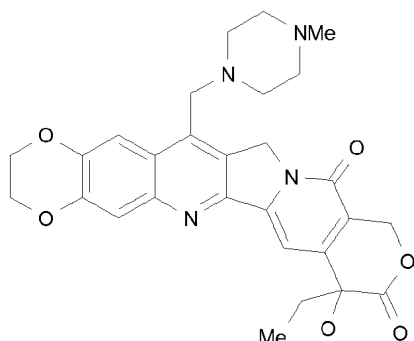
Метотрексат, N-[4-[(2,4-діаміно-6-птеридиніл)метил]метиламіно]бензоїлу]-L-глутамінова кислота, комерційно доступний як метотрексат натрію. Метотрексат виявляє специфічно фазоклітинні ефекти, особливо в S-фазі шляхом інгібування синтезу ДНК, репарації й реплікації через інгібування редуктази дигідрофолевої кислоти, яке потрібне для синтезу пуриннуклеотидів і тимідилату. Метотрексат показаний як одиночний агент або в комбінації з іншими хіміотерапевтичними агентами при лікуванні хоріокарциноми, мєнінгеальної лейкемії, неходжінської лімфоми й карцином грудей, голови, шиї, яєчників і сечового міхура. Мієлосупресія (лейкопенія, тромбоцитопенія й анемія) і мукозит є очікуваними побічними ефектами при введенні метотрексату.

Камптотецини, що включають камптотecin і похідні камптотечину, доступні або розробляються як інгібітори топоізомерази I. Вважається, що цитотоксична активність камптотечинів пов'язана з інгібуючою топоізомеразу I активністю. Приклади камптотечинів включають, але не обмежуються ними, іринотекан, топотекан і всілякі оптичні форми 7-(4-метилпіперазинометил)-10,11-етилендіокси-20-камптотечину, описаного нижче.

Іринотекан HCl, гідроклорид (4S)-4,11-діетил-4-гідрокси-9-[(4-піперидино-піперидино)-карбонілокси]-1Н-пірано[3",4",6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14-(4Н, 12Н)-діону, комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину CAMPTOSAR®.

Іринотекан є похідною камптотечину, яка зв'язується поряд з його активним метаболітом SN-38 в топоізомераза I–ДНК комплекс. Вважається, що мають місце випадки цитотоксичності в результаті невідновних розривів подвійних ниток, що викликаються взаємодією комплексу топоізомераза I:ДНК:іринотекан або SN-38 з реплікаційними ферментами. Іринотекан показаний для лікування метастатичної раку ободової кишки або прямої кишки. Побічними ефектами, що обмежують дозу іринотекану HCl, є мієлосупресія, включаючи нейтропенію, і Gіефекти, включаючи діарею.

Топотекан HCl, моногідроклорид (S)-10-[(диметиламіно)метил]-4-етил-4,9-дигідрокси-1Н-пірано[3",4",6,7]індолізино[1,2-b]хінолін-3,14-(4Н, 12Н)-діону, комерційно доступний у вигляді ін'єктованого розчину HUCAMTIN®. Топотекан є похідною камптотечину, яка зв'язується в топоізомераза I–ДНК комплекс і запобігає релігуванню розривів одиночних ниток, викликане топоізомеразою I у відповідь на деформацію кручення молекули ДНК. Топотекан показаний для другої лінії лікування метастатичної карциноми яєчників і дрібноклітинного раку легенів. Показником дози, що обмежує побічні ефекти топотекану HCl, є мієлосупресія, перш за все, нейтропенія. Становить інтерес також похідна камптотечину формули А, поданої нижче, яка в даний час розробляється, включаючи форму рацемічної суміші (R, S), а також R і S енантіомери:



A

відома під хімічною назвою "7-(4-метилпіперазинометилен)-10,11-етилендіокси-20(R,S)-камптотецин" (рацемічна суміш) або "7-(4-метилпіперазинометилен)-10,11-етилендіокси-20(R)-камптотецин" (R енантіомер) або "7-(4-метилпіперазинометилен)-10,11-етилендіокси-20(S)-камптотецин" (S енантіомер). Така сполука, також як і родинні сполуки, описані, включаючи способи одержання, в патентах США 6063923; 5342947; 5559235; 5491237 і заявці США, що знаходиться на розгляді, 08/977217, поданій 24 листопада 1997 р.

Гормони й гормональні аналоги є корисними сполуками для лікування ракових захворювань, у яких є взаємозв'язок між гормоном(гормонами) і ростом і/або недостатністю росту раку. Приклади гормонів і гормональних аналогів, корисних для лікування раку, включають, але не обмежуються ними, адренкортикостероїди, такі як преднізон і преднізолон, які корисні при лікуванні злоякісної лімфоми й гострої лейкемії у дітей; аміноглютетимід та інші інгібітори ароматази, такі як анастрозол, летразол, воразол і ексеместан, корисні при лікуванні адренкортикальної карциноми й гормон-залежної карциноми грудей, що містять естрогенові рецептори; прогестрини, такі як мегестролацетат, корисні при лікуванні гормон-залежного раку грудей і ендометріальної карциноми; естрогени, андрогени й антиандрогени, такі як флютамід, нілутамід, бікалутамід, ацетат ципротерону й 5 α -редуктази, такі як фінастерид і дутастерид, корисні при лікуванні карциноми простати і доброякісної гіпертрофії простати; й антиестрогени, такі як тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен, йодоксифен, а також селективні естроген-рецепторні модулятори (SERMS), описані в патентах США 5681835, 5877219 і 6207716, корисні при лікуванні гормон-залежної карциноми грудей та інших чутливих ракових захворювань; і гонадотропін-вивільняючий гормон (GnRH) і його аналоги, які стимулюють вивільнення люїтинізуючого гормону (LH) і/або фолікул-стимулюючого гормону (FSH), для лікування карциноми простати, наприклад агоністи й антагоністи LHRH, такі як гозерелінацетат і лупролід.

Інгібітори шляху сигнальної трансдукції є тими інгібіторами, які блокують або інгібують хімічний процес, який викликає внутрішньоклітинні зміни. У використуваному в даному описі сенсі даною зміною є проліферація або диференціація клітин. Інгібітори сигнальної трансдукції, корисні в даному винаході, включають інгібітори рецепторних тирозинкіназ, нерецепторні тирозинкінази, блокатори SH2/SH домену, серин/треонінкінази, фосфотидилінозит-3 кінази, міоинозит сигналізатор і Ras онкогени.

Деякі протеїнтирозинкінази каталізують фосфорилювання специфічних тирозильних залишків у різноманітних білках, що залучаються до регулювання росту клітин. Такі протеїнтирозинкінази можуть широко класифікуватися як рецепторні й нерецепторні кінази.

Рецепторні тирозинкінази є трансмембранними білками, що мають позаклітинний ліганд-зв'язуючий домен, трансмембранний домен і домен тирозинкінази. Рецепторні тирозинкінази залучаються до регуляції клітинного росту й зазвичай називаються рецепторами фактора росту. Показано, що невідповідна або неконтрольована активація багатьох з даних кіназ, тобто аберантна активність рецептора кіназного фактора росту, наприклад, шляхом надекспресії або мутації, приводить у результаті до неконтрольованого росту клітин. Відповідно, аберантна активність таких кіназ була пов'язана із злоякісним ростом тканини. Відповідно, інгібітори таких кіназ могли б надати методи лікування раку. Рецептори фактора росту включають, наприклад, рецептор епідермального фактора росту (EGFr), рецептор тромбоцитарного фактора росту (PDGFr), erbB2, erbB4, рецептор судинно-ендотеліального фактора росту (VEGFr), тирозинкіназу з доменами імуноглобулін-подібною гомологією й епідермального фактора росту (TIE-2), рецептор інсулінового фактора росту-I (IGFI), фактор стимуляції колонії макрофага (cfms), BTK, ckit, smet, рецептори фактора росту фібробластів (FGF), Trk рецептори (TrkA, TrkB і TrkC), рецептори ефрину (eph) і RET протоонкоген. Деякі інгібітори рецепторів росту знаходяться на стадії розробки і включають ліганд-антагоністи, антитіла, інгібітори

тирозинкінази й антисмислові олігонуклеотиди. Рецептори фактора росту й агенти, які інгібують рецепторну функцію фактора росту, описані, наприклад, у публікації Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818; Shawver et al. *DDT Vol 2*, No 2 лютого 1997; i Loftis, F. J. et al., "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Тирозинкінази, які не є рецепторними кіназами фактора росту, називаються нерецепторними тирозинкіназами. Не-рецепторні тирозинкінази для використання в даному винаході, які є мішенями або цілями протиракових лікарських засобів, включають cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (фокальна адгезійна кіназа), Brutons тирозинкіназа і Bcr-Abl. Такі нерецепторні кінази й агенти, які інгібують нерецепторну функцію тирозинкінази, описані в публікації Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465-80; i Bolen, J. B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*, 15:371-404.

Блокатори SH2/SH3 домену є агентами, які розривають зв'язок SH2 або SH3 домену в широкій множині ферментів або адапторних білків, включаючи, PI3-K p85 субодиниці, кінази Src сімейства, адапторні молекули, (Shc, Crk, Nck, Grb2) і Ras-GAP. SH2/SH3 домену як мішень для протиракових лікарських засобів описані Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 34(3) 125-32.

Інгібітори серин/треонінкіназ, включаючи блокатори каскаду MAP кінази, які включають блокатори Raf кіназ (rafk), мітоген або позаклітинну регуляторну кіназу (MEK-ази) й позаклітинні регуляторні кінази (ERK-ази); i блокатори членів сімейства протеїнкінази 3, що включають блокатори PKC (альфа, бета, гамма, епсилон, мію, лямбда, йота, зета), сімейство IKB (IKKa, IKKb), PKB сімейство кіназ, члени сімейства act кінази і TGF бета рецепторні кінази. Такі серин/треонінкінази та їхні інгібітори описані в публікаціях Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*, 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., and Navab, R., (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60, 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; патенті США 6268391; i Martinez-lacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Інгібітори членів сімейства фосфотидилінозит-3 кінази, що включають блокатори PI3-кінази, ATM, Днк-pk і Ku також можуть бути корисними в даному винаході. Такі кінази описані Abraham, R.T. (1996), у *Current Opinion in Immunology*, 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; i Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

В даному винаході також становлять інтерес Муо-інозит сигнальні інгібітори, такі як блокатори фосфоліпази C і аналоги міоїнозиту. Такі сигнальні інгібітори описані Powis, G., and Kozzikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed.*, Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Ще однією групою інгібіторів шляху сигнальної трансдукції є інгібітори Ras онкогену. Такі інгібітори включають інгібітори фарнезилтрансферази, геранілгераніл трансферази і СААХ протеази, а також антисмислові олігонуклеотиди, рибозими й імунотерапію. Показано, що такі інгібітори блокують ras активацію в клітинах, що містять мутантні ras дикого типу, діючи, тим самим, як агенти антипроліферації. Інгібування Ras онкогену обговорюється в публікаціях Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology* 9(2) 99-102; i BioChim. Biophys. Acta, (1989) (!) 1423(3): 19-30.

Як указано вище, антагоністи антитіл відносно зв'язку ліганду рецепторної кінази також можуть служити як інгібітори сигнальної трансдукції. Дана група інгібіторів шляху сигнальної трансдукції включає використання гуманізованих антитіл до позаклітинного ліганду, що зв'язує домен рецепторних тирозинкіназ. Наприклад, імклон C225 EGFR специфічні антитіла (див. Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); Herceptin® erbB2 антитіла (див. Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); i 2CB VEGFR2 специфічні антитіла (див. Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Інгібітори ангіогенезу нерецепторної кінази можуть бути також корисні в даному винаході. Інгібітори пов'язаних з ангіогенезом VEGFR і TIE2 обговорені вище відносно інгібіторів трансдукції (обидва рецептори є рецепторними тирозинкіназами). Ангіогенез зазвичай зв'язаний з erbB2/EGFR шляху сигналів, оскільки було показано, що інгібітори erbB2 і EGFR інгібують ангіогенез, перш за все VEGF експресію. Відповідно, інгібітори нерецепторної тирозинкінази можуть використовуватися в комбінації зі сполуками даного винаходу. Наприклад, анти-VEGF

антитіла, які не розпізнають VEGFR (рецепторна тирозинкіназа), але зв'язуються з лігандом; низькомолекулярні інгібітори інтегрину (альфа_v бета₃), які інгібують ангіогенез; ендостатин і ангіостатин (не-RTK) також можуть виявитися корисними в комбінації з описуваними сполуками (див. Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L. et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

Агенти, використовувані в імунотерапевтичних режимах, також можуть бути корисними в комбінації зі сполуками формули (I). Є низка імунологічних стратегій генерування імунної відповіді. Дані стратегії знаходяться зазвичай у галузі пухлинної вакцинації. Ефективність імунологічних підходів може значною мірою посилюватися через об'єднане інгібування сигнальних шляхів з використанням низькомолекулярних інгібіторів. Обговорення підходу імунологічна/пухлинна вакцина проти erbB2/EGFR дається в публікаціях Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; і Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

Агенти, використовувані в проапоптотичних режимах (наприклад, bcl-2 антисмислові олігонуклеотиди) можуть бути також корисні в комбінаціях згідно з даним винаходом. Члени Bcl-2 сімейства білків блокують апоптоз. Підвищуюче регулювання bcl-2, що підвищує, отже, пов'язують з хіміостійкістю. Дослідження показали, що епідермальний фактор росту (EGF) стимулює антиапоптотичні представники bcl-2 сімейства (тобто mcl-1). Отже, стратегії, призначені для знижуючого регулювання експресії Bcl-2 в пухлинах, продемонстрували клінічну користь і в даний час знаходяться у фазі II/III випробувань, а саме, Genta's G3139 bcl-2 антисмисловий олігонуклеотид. Такі проапоптотичні стратегії, що використовують для bcl-2 стратегію антисмислового олігонуклеотиду, обговорюються в публікації Waters JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; і Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4; 71-79.

Інгібітори передачі сигналу клітинного циклу інгібують молекули, що залучаються до контролю клітинного циклу. Сімейство протеїнкіназ, називане циклін-залежними кіназами (CDK-ази) та їх взаємодія з сімейством білків, названих циклінами, контролюючими прогресування через еукаріотний клітинний цикл. Координація активації й інактивації різних циклін/CDK комплексів необхідна для нормального прогресування через клітинний цикл. Розробляється декілька інгібіторів передачі сигналу клітинного циклу. Наприклад, приклади циклін-залежних кіназ, що включають CDK2, CDK4 і CDK6, і дані інгібітори описані, наприклад, у публікації Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

У одному з варіантів здійснення способу лікування раку, згідно із заявленим винаходом, передбачає спільне введення сполуки формули I і її фармацевтично прийнятної солі й щонайменше одного антинеопластичного агента, такого як агент, вибраний з групи, що складається з агентів проти мікротрубочок, координаційних комплексів платини, алкілюючих агентів, антибіотичних агентів, інгібіторів топоізомерази II, антиметаболітів, інгібіторів топоізомерази I, гормонів і гормональних аналогів, інгібіторів шляху сигнальної трансдукції, інгібіторів ангіогенезу нерецепторної тирозинкінази, імунотерапевтичних агентів, проапоптотичних агентів і інгібіторів передачі сигналу клітинного циклу.

Унаслідок того, що фармацевтично активні сполуки даного винаходу є активними як інгібітори PI3 кінази, особливо сполуки, які модулюють/інгібують PI3K α , вони корисні при лікуванні раку. Внаслідок того, що фармацевтично активні сполуки даного винаходу є також активними проти однієї або більш з PI3K δ , PI3K β і/або PI3K γ , вони виявляють терапевтичну користь при лікуванні хворобливих станів, вибраних з: аутоімунних розладів, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, алергії, астми, панкреатиту, недостатності багатьох органів, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, рухливості сперми, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата й легеневи пошкодження.

Коли сполуку формули (I) вводять для лікування хворобливого стану, вибраного з: аутоімунних розладів, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, алергії, раку, астми, панкреатиту, недостатності багатьох органів, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, рухливості сперми, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата або легеневи пошкодження, термін "спільне введення" і його похідні, використовувані в даному описі, означає або одночасне введення, або будь-який спосіб роздільного послідовного введення інгібуючої PI3 кінази сполуки, що описується в даному описі, й додаткового активного інгредієнта або інгредієнтів, про які відомо, що вони корисні при лікуванні такого аутоімунного розладу, раку, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, алергії, астми, панкреатиту, недостатності багатьох органів, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, рухливості сперми, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата й легеневи пошкодження.

пошкоджень.

Біологічні аналізи

PI3K альфа Leadseeker SPA аналіз

5 Сполуки даного винаходу випробовували відповідно до наступних аналізів, і виявлені як інгібітори PI3 киназ, особливо PI3Kα. Показані як приклади сполуки були випробовувані й знайдені активними проти PI3Kα. Величини IC₅₀ знаходилися в інтервалі приблизно від 1 нМ до 10 мкМ. Для більшості сполук цей показник був нижчий за 500 нМ, для найбільш активних сполук – нижче 10 нМ.

10 Сполуку прикладу 249 випробовували, в цілому, відповідно до розкритих у даному описі аналізів, і щонайменше в одному з проведених експериментів виявляли величину IC₅₀, рівну 1,6 нМ проти PI3Kα.

Сполуку прикладу 252 випробовували, в цілому, відповідно до розкритих у даному описі аналізів, і щонайменше в одному з проведених експериментів проявляли величину IC₅₀, рівну 0,8 нМ проти PI3Kα.

15 Сполуку прикладу 263 випробовували, в цілому, відповідно до розкритих у даному описі аналізів, і щонайменше в одному з проведених експериментів виявляли величину IC₅₀, рівну 7,9 нМ проти PI3Kα.

20 Сполуку прикладу 289 випробовували, в цілому, зазвичай відповідно до розкритих в даному описі аналізів, і щонайменше в одному з проведених експериментів виявляли величину IC₅₀, рівну 2,5 нМ проти PI3Kα.

Сполуку прикладу 154 випробовували, в цілому, відповідно до розкритих у даному описі аналізів, і щонайменше в одному з проведених експериментів виявляли величину IC₅₀, рівну 316 нМ проти PI3Kα.

25 Сполуку прикладу 156 випробовували, в цілому, відповідно до розкритих у даному описі аналізів, і щонайменше в одному з проведених експериментів виявляли величину IC₅₀, рівну 79 нМ проти PI3Kα.

Сполуку прикладу 224 випробовували, в цілому, відповідно до розкритих у даному описі аналізів, і щонайменше в одному з проведених експериментів виявляли величину IC₅₀, рівну 1000 нМ проти PI3Kα.

30 Принцип аналізу

SPA візуалізуючими гранулами є мікросфери, що містять сцинтилятор, який випускає світло в червоній ділянці видимого спектру. В результаті дані гранули ідеально підходять для використання з CCD фарбником Viewlux. Гранули Leadseeker, використані в даній системі, є гранулами полістиролів, які поєднуються з поліетиленіміном. При додаванні до аналітичної суміші гранули абсорбують як субстрат (PIP2), так і продукт (PIP3). Абсорбований P³³-PIP3 викликає збільшення сигналу, вимірюване у вигляді показників ADU (аналог цифрових одиниць). Даний протокол деталізує використання PEI-PS Leadseeker гранул для аналізу з використанням His-p110/ph85 PI3K альфа.

Протокол аналізу

40 Тверді сполуки зазвичай поміщають у планшети з 0,1 мкл 100 % ДМСО у всі лунки (за винятком колонки 6 і 18) 384-лункового, плоскодонного планшета малого об'єму (Greiner 784075). Сполуки піддають серійному розведенню (3-кратно в 100 % ДМСО) по всьому планшету від колонки 1 до колонки 12 і від колонки 13 до колонки 24, залишаючи колонки 6 і 18, що містять лише ДМСО, щоб отримати 11 концентрацій для кожної випробовуваної сполуки.

45 Буфер для аналізу містить MOPS (pH 6,5), CHAPS і DTT. PI3K альфа і PIP2 (L-альфа-D-міофосфатидилінозит 4,5-біфосфат [PI(4,5)P2]3-О-фосфозв'язаний D(+)-sn-1,2-ди-О-октаноїлгліцерил, CellSignals # 901) змішують і інкубують на планшетах зі сполукою протягом 30 хвилин перед тим, як починається реакція з додаванням P³³-ATP і MgCl₂ (реагенти додаються з використанням Zoom). Для визначення нижнього контролю лунки (колонка 18) зазвичай звільняють від ферменту. Додають PEI-PS Leadseeker гранули в PBS/EDTA/CHAPS (за допомогою Multidrop) для гасіння реакції, й планшети залишають для інкубації протягом

50 щонайменше однієї години (зазвичай протягом ночі) перед центрифугуванням. Сигнал визначають з використанням Viewlux детектора й потім вводять у програмне забезпечення для нанесення кривої (Activity Base) для побудови кривих відповідної реакції відповідно до концентрації. Відсоток інгібування активності обчислюють відносно вищих контролів (C1, 0,1 мкл ДМСО в колонці 6, ряди A-P) і нижніх контролів (C2, 5 мкл 40 мкМ PIP2 в буфері в колонці 18, ряди A-P), з використанням $100 \cdot (1 - (U1 - C2) / (C1 - C2))$. Концентрацію випробовуваної сполуки, що дає 50 % інгібування, визначають з використанням рівняння $y = ((V_{max} \cdot x) / (K + x)) + Y2$, де "K" дорівнює величині IC₅₀. Величини IC₅₀ конвертують у величини pIC₅₀, тобто -log IC₅₀ у
60 молярній концентрації.

Клітинні аналізи:

ДЕНЬ 1

Висівають клітини в планшети до полудня

10 До клітин/лунка в плоскодонних 96-лункових планшетах з прозорим дном (f.v. 105 мкл).

5 В останні чотири лунки в останній колонці додають лише середовище.

Поміщають в 37 °C інкубатор на всю ніч.

Планшет зі сполукою

Готують у поліпропіленових круглодонних 96-лункових планшетах; 8 сполук на планшет, 11-
pt титрувань кожного (3х серійне розведення), ДМСО в останній колонці (0,15 % f.c на клітини).

10 15 мкл у першій лунці, 10 мкл ДМСО в решті; беруть 5 мкл з першої лунки і змішують у наступній, продовжують по всьому планшету (за винятком останньої колонки); запечатують кришкою з фольги й поміщають при 4 °C.

ДЕНЬ 2

15 Відбирають інгібітори з буфером для лізису (4 °C/-20 °C) і планшети зі сполукою (4 °C), розморожують вгорі на лабораторному столі; готують 1х Трис промивальний буфер (WB) для заповнення резервуару на планшет для промивання й завершують подачу на лабораторному столі (використовуючи MiLiQ), обертають на центрифугі, даючи можливість охолотитися

Блокування MSD планшетів

20 Готують 20 мл 3 % блокувального розчину/планшет (600 мг блокатора А в 20 мл WB), додають 150 мкл/лунка й інкубують при кімнатній температурі протягом щонайменше 1 години.

Додавання полуки (під час блокування)

Додають 300 мкл ростового середовища (RPMI w/Q, 10 % FBS) на лунку (682х розбавлення сполуки) в кожен планшет зі сполукою.

Додають 5 мкл розбавленої сполуки в кожен лунку (f.v. 110 мкл) на дублікатних планшетах.

25 Поміщають у 37 °C інкубатор на 30 хвилин.

Одержання лізатів

Готують MSD буфер для лізису; на 10 мл додають 200 мкл розчину інгібітору протеази, і 100 мкл кожного з інгібіторів фосфатази I і II (до використання зберігають на льоду).

30 Видаляють планшети після інкубації, асперують середовище на промивачі планшетів, промивають 1х холодним PBS і додають 80 мкл MSD буфера для лізису на лунку; інкубують на шейкері при 4 °C протягом ≥30 хвил.

Центрифугують холодним при 2500 оберт. на хвил. протягом 10 хвилин; залишають планшети при 4 °C до використання в центрифугі.

АКТ подвійний аналіз

35 Промивають планшети (4 × 200 мкл/лунку WB у промивачі планшетів); промокають планшети на паперовому рушнику для блотування.

Додають 60 мкл лізатів/лунка, інкубують на шейкері при кімнатній температурі протягом 1 години.

40 Під час інкубації готують детекцію Ab (3 мл/планшет; 2 мл WB і 1 мл блокувального розчину w/Ab при 10 nM); повторюють стадію промивання, як описано вище.

Додають 25 мкл Ab/лунка, інкубують на шейкері при кімнатній температурі протягом 1 години; повторюють стадію промивання, як описано вище.

Додають 150 мкл/лунка 1× буфера для зчитування (розбавляє 4× вихідного в ddH₂O, 20мл/планшет), негайно роблять зчитування.

45 Аналіз

Відзначають всі показники даних при кожній концентрації сполуки.

Показник даних при найвищій концентрації сполуки має бути рівний або вище, ніж 70 % ДМСО контролю.

50 IC₅₀ для дублікатних прогонів має знаходитися в межах 2-кратного один від одного (не відмічений у підсумковій матриці).

Y min має бути вищим за нуль; якщо обидва min помічені червоним (>35), тоді сполуку внесено до переліку як неактивну (IC₅₀=>найвищої дози). Якщо лише один min помічений червоним, але все ще ≤50, тоді називають IC₅₀, як внесено до переліку.

Будь-які показники даних рівні або більші, ніж 30 % кривої не беруться до уваги.

55 Аналіз на ріст клітин/загибель:

BT474, HCC1954 і T-47D (груди людини) культивували в RPMI-1640, що містить 10 % фетальної телячої сироватки при 37 °C в 5 % CO₂ в інкубаторі. За два-три дні до аналізу клітини поміщали в T75 колбу (Falcon #353136) при щільності, яка давала приблизно 70-80 % злиття під час збору для аналізу. Клітини збирали з використанням 0,25 % трипсин-EDTA (Sigma #4049).

60 Підрахунок клітин робили в суспензії клітин на основі виключення трипанового синього, яким

клітини були забарвлені. Клітини потім поміщали в лунки чорного плоскодонного 384-лункового планшета з полістиролу (Greiner #781086) у 48мкл культурального середовища на лунку при 1000 клітин/лунка. Всі планшети поміщали в атмосферу 5 % CO₂, при 37 °C на ніч і наступного дня додавали випробовувані сполуки. Один планшет обробляли CellTiter-Glo (Promega # 7573) для вимірювання в день 0 (t=0) і зчитування, як описано вище. Випробовувані сполуки готували в поліпропіленових 384-лункових планшетах з прозорим дном (Greiner #781280) з послідовними двократними розведеннями. 4 мкл даних розведень додавали до 105 мкл культурального середовища, після змішування розчину, 2 мкл даних розведень додавали в кожен лунку планшетів з клітинами. Кінцева концентрація ДМСО в усіх лунках складала 0,15 %. Клітини інкубували при 37 °C, 5 % CO₂, протягом 72 годин. Після 72 годинної інкубації зі сполуками кожен планшет проявляли і робили зчитування. У планшети для аналізу додавали реагент CellTiter-Glo з використанням об'єму, еквівалентного об'єму культури клітин у лунках. Планшети струшували протягом приблизно двох хвилин, інкубували при кімнатній температурі протягом приблизно 30 хвилин і зчитували хемілюмінесцентний сигнал за допомогою апарату для зчитування Analyst GT (Molecular Devices). Результати виражали у вигляді відсотка від величини t=0 і будували графік залежності від концентрації сполуки. Інгібування росту клітин визначали для кожної сполуки шляхом встановлення дозо-залежної відповіді, використовуючи систему 4 або 6 параметричних кривих з використанням програмного забезпечення Xlfit і визначення концентрації, яка інгібувала ріст клітин на 50 % (glC50) з Ymin як t=0 і Ymax як ДМСО контролю. Значення від лунок без клітин віднімали з усіх зразків для коректування фону.

Додаткові посилання

Сполуки даного винаходу можуть бути також випробувані для визначення їхньої інгібуючої активності відносно PI3K α , PI3K δ , PI3K β і PI3K γ відповідно до аналізів, описаних у наступних посилальних матеріалах:

Для всіх PI3K ізоформи:

1. Cloning, expression, purification, and characterization of the human Class Ia phosphoinositide 3-kinase isoforms: Meier, T.I.; Cook, J.A.; Thomas, J.E.; Radding, J.A.; Horn, C; Lingaraj, T.; Smith, M.C. Protein Expr. Purif., 2004, 35(2), 218.

2. Competitive fluorescence polarization assays for the detection of phosphoinositide kinase and phosphatase activity: Drees, B.E.; Weipert, A.; Hudson, H.; Ferguson, C.G.; Chakravarty, L.; Prestwich, G.D. Comb. Chem. High Throughput.Screen., 2003, 6(4), 321.

Для PI3K γ : WO 2005/011686 AI

Фармацевтично активні сполуки, що охоплюються обсягом даного винаходу, корисні як інгібітори PI3 кінази для ссавців, особливо людей, що потребують цього.

Даний винахід, отже, представляє спосіб лікування захворювань, що асоціюються з інгібуванням PI3 кінази, зокрема: аутоімунних розладів, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, алергії, астми, панкреатиту, недостатності багатьох органів, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, раку, рухливості сперми, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата й легеневих пошкоджень, та інших станів, що вимагають модулювання/інгібування PI3 кінази, який включає введення ефективною кількістю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятній солі. Сполуки формули (I) надані також для способу лікування вказаних вище хворобливих станів унаслідок їхньої здатності діяти як інгібітори PI3. Лікарський засіб може вводитися пацієнтові, що потребує лікування, за допомогою будь-якого загальноприйнятого способу введення, що включає, але не обмежується ними, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, оральний, підшкірний, інтрадермальний і парентеральний.

Фармацевтично активні сполуки даного винаходу включаються в зручні дозовані форми, такі як капсули, пігулки або ін'єктовані препарати. Використовуються тверді або рідкі фармацевтичні носії. Тверді носії включають крохмаль, лактозу, дигідрат сульфату кальцію, білу глину, сахарозу, тальк, желатин, агар-агар, пектин, акацію, стеарат магнію й стеаринову кислоту. Рідкі носії включають сироп, арахісове масло, оливкове масло, фізіологічний розчин і воду. Аналогічним чином, носій або розчинник може включати матеріал пролонгованого вивільнення, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, один або з воском. Кількість твердого носія широко варіюється, але переважно складає приблизно від 25 мг до приблизно 1 г на одиничну дозу. Коли використовується рідкий носій, препарат буде у формі сиропу, еліксиру, емульсії, м'якої желатинової капсули, стерильної ін'єктованої рідини, як-от в ампулі, або в формі водної або неводної рідкої суспензії.

Фармацевтичні препарати виготовляються відповідно до загальноприйнятих технологій фармацевтичної хімії, що включають зміщення, гранулювання й пресування, коли необхідно для форм пігулок, або зміщення, наповнення й розчинення інгредієнтів, як це відповідає для

одержання бажаних оральних або парентеральних продуктів.

Дози відповідних даному винаходу фармацевтично активних сполук у фармацевтичній дозованій одиниці, описаній вище, складають ефективну, нетоксичну кількість, переважно вибрану з інтервалу 0,001–100 мг/кг активної сполуки, переважно 0,001–50 мг/кг. При лікуванні людини, що потребує PI3K інгібітор, вибрана доза вводиться переважно від 1-6 разів на день, орально або парентерально. Переважні форми парентерального введення включають локальне або місцеве введення, ректальне, трансдермальне, введення за допомогою ін'єкції й безперервне шляхом вливання. Оральна дозована одиниця для введення людині переважно містить від 0,05 до 3500 мг активної сполуки. Переважне оральне введення, яке використовує нижчі дози. Втім, парентеральне введення, при вищих дозах, також може використовуватися, коли це безпечно й зручно для пацієнта.

Оптимальні дози, передбачувані для введення, можуть бути легко визначені фахівцями в даній галузі, і варіюються залежно від конкретного використовуваного інгібітору PI3 кінзи, сили препарату, способу введення й ступеню розвитку хворобливого стану. Додаткові фактори, залежно від конкретного підданого лікуванню пацієнта, наводять у результаті до необхідності регулювання доз і включають вік пацієнта, масу, дієту і час введення.

Спосіб даного винаходу індукції активності, PI3, інгібуючої кінзу у ссавців, включаючи людей, включає введення суб'єктові, що потребує такої активності, ефективної модулюючої/інгібуючої PI3 кінзу кількості фармацевтично активної сполуки даного винаходу.

Винахід надає також застосування сполуки формули (I) у виробництві лікарського засобу для використання як інгібітору PI3 кінзи.

Винахід надає також застосування сполуки формули (I) у виробництві лікарського засобу для використання в терапії.

Винахід надає також застосування сполуки формули (I) у виробництві лікарського засобу для використання в лікуванні аутоімунних розладів, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, алергії, астми, панкреатиту, недостатності багатьох органів, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, раку, рухливості сперми, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата й легеневи пошкоджень.

Винахід надає також фармацевтичну композицію для застосування як PI3 інгібітору, яка містить сполуку формули (I) і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід надає також фармацевтичну композицію для застосування в лікуванні аутоімунних розладів, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, алергії, астми, панкреатиту, недостатності багатьох органів, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, раку, рухливості сперми, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата й легеневи пошкоджень, яка містить сполуку формули (I) і фармацевтично прийнятний носій.

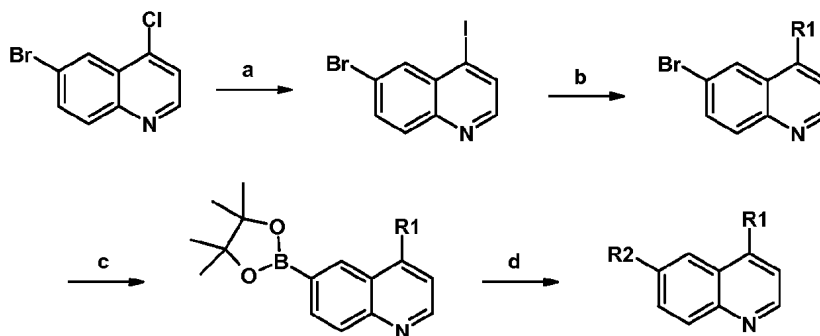
На додаток, фармацевтично активні сполуки даного винаходу можуть уводитися спільно з додатковими активними інгредієнтами, що включають сполуки, відомі як такі, що мають корисність при застосуванні в комбінації з інгібітором PI3 кінзи.

Вважається, що фахівець у даній галузі може з використанням попереднього опису використовувати даний винахід у його повній мірі без додаткового експериментування. Тому наступні приклади слід розглядати лише як ілюстративні, й жодним чином не для обмеження обсягу даного винаходу.

Експериментальні подробиці

Сполуки наступних прикладів легко одержують відповідно до схеми 1 або за допомогою аналогічних способів.

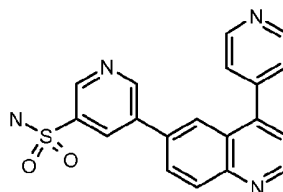
Схема 1:



Умови: а) 2М НСІ у діетиловому ефірі, ТГФ, кімнатна температура; потім йодид натрію, пропіонітрил, нагрівання при кипінні з обернутим холодильником; б) арил(R1)бромід, паладієвий каталізатор, 2М К₂СО₃, діоксан, нагрівання; з) біс(пінаcolato)дибор, ацетат калію, паладієвий каталізатор, діоксан, нагрівання; д) гетероарил(R2)бромід, паладієвий каталізатор, насичений водний розчин NaHCO₃, діоксан, нагрівання.

Приклад 1

5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід



а) 6-Бром-4-йодхінолін

Слідуючи основній методиці, описаній Wolf, Christian et al. (SynLett 2003 12, 1801-1804), до розчину 6-бром-4-хлорхіноліну (30 г, 0,124 мол) у безводному ТГФ (500 мл) додавали 2М НСІ у діетиловому ефірі (74 мл, 0,148 мол). Відразу ж утворювався білий осад. Після перемішування протягом 30 хвилин суспензію концентрували у вакуумі й сушили у вакуумі, отримуючи хлоргідрат 6-бром-4-хлорхіноліну у вигляді не зовсім білої твердої речовини (34,6 г, кількісний вихід).

У 3-горлу круглодонну колбу, забезпечену обернутим холодильником і механічною мішалкою, завантажували хлоргідрат 6-бром-4-хлорхіноліну (34,6 г, 0,124 мол), безводний йодид натрію (92,93 г, 0,62 мол) і пропіонітрил (1 л). Отриману суспензію енергійно перемішували при кип'ятінні з обернутим холодильником протягом 96 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури й до нього додавали 500 мл 10 % розчину К₂СО₃, з подальшим додаванням 200 мл 5 % розчину сульфату натрію. Реакційну суміш екстрагували СН₂Сl₂ (600 мл×4). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (41,8 г, >кількісного виходу), яку використовували без подальшого очищення.

РХМС [M]⁺=333,8, 334,8, 336,0 і 337,0; H¹ ЯМР (400 МГц, d-ДМСО) δ (м.д.)=7,98-7,96 (2H, м), 8,14-8,16 (1H, м), 8,23 (1H, д), 8,53 (1H, д).

б) 6-бром-4-(4-піридиніл)хінолін

Уміст 1 л закупореної трубки, завантаженої 6-бром-4-йодхіноліном (11,58 г, 0,0347 мол), 4-піридинбороною кислотою (5,97 г, 0,0486 мол), тетракіс(трифенілфосфін)паладієм[0] (2,0 г, 0,00173мол), 2М водним розчином карбонату калію (152 мл) і 1,4 діоксаном (152 мл) перемішували при 100 °С протягом 28 годин. Після охолодження до кімнатної температури, органічний шар відокремлювали й водну порцію екстрагували EtOAc (200 мл×3). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄), фільтрували й частково концентрували у вакуумі. Отриману суміш фільтрували, отримуючи цільову сполуку (9,13 г) у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини. Залишковий супернатант концентрували насухо й очищали хроматографією на силікагелі (від 100 % етилацетату до 2 % метанолу в етилацетаті), отримуючи додаткові 0,036 г цільової сполуки у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (загалом 9,166 г, 92 % вихід).

РХМС [M]⁺=285,9; 287,8, H¹ ЯМР (400 МГц, d-ДМСО) δ (м.д.)=7,53-7,71 (3H, м), 7,85 (1H, с), 8,05 (1H, д), 8,17 (1H, д), 8,81 (2H, д), 9,05 (1H, д).

с) 4-(4-Піридиніл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хінолін

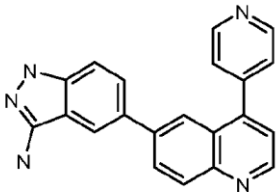
Суміш 6-бром-4-(4-піридиніл)хіноліну (5,0г, 17,5 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (4,9г, 19,3ммоль), ацетату калію (5,2 г, 52,6 ммоль) і дихлорметанового аддукту дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно)-фероцен]паладію(II) (430 мг, 0,53 ммоль) у діоксані (30 мл) нагрівали при 130 °С протягом 4 годин і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували й фільтрували через Na₂SO₄ і целіт на діоксид кремнію. Суміш очищали хроматографією на силікагелі при елююванні сумішшю EtOAc/етанол (0-20 % метанольний градієнт), отримуючи цільову сполуку у вигляді напівчистої твердої речовини. (2,14 г, 64 %) суміш боронової кислоти й складного ефіру використовували без подальшого очищення.

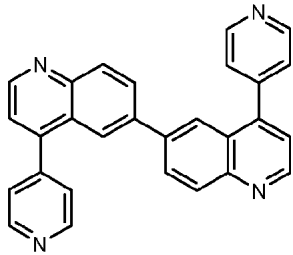
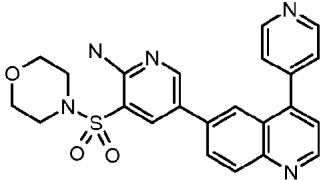
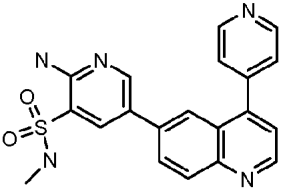
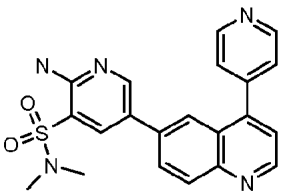
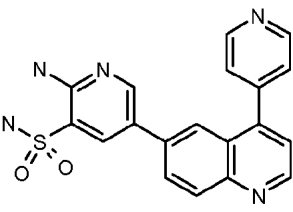
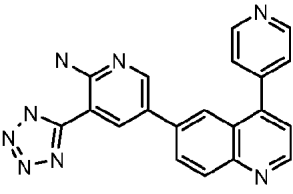
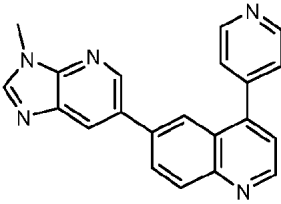
д) 5-[4-(4-Піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід

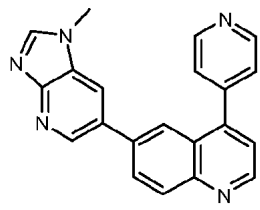
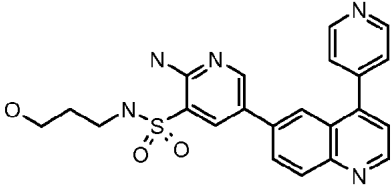
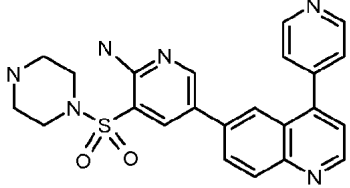
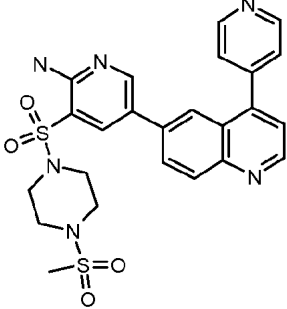
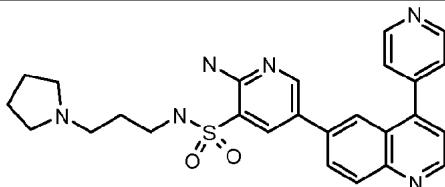
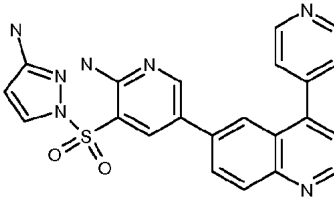
Суміш 4-(4-піридиніл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хіноліну (250мг, 0,75ммоль), 5-бромпіридин-3-сульфонамід (213 мг, 0,9 ммоль),

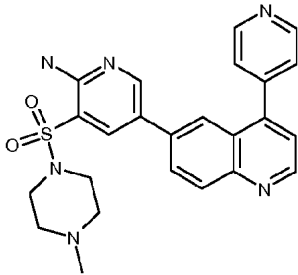
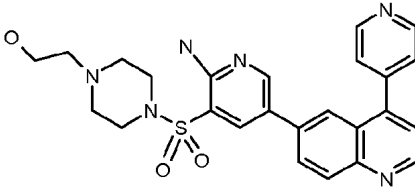
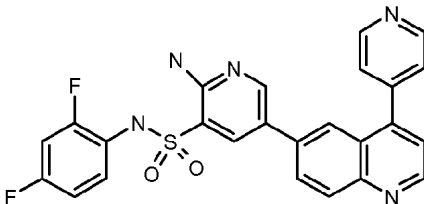
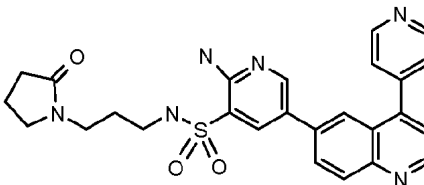
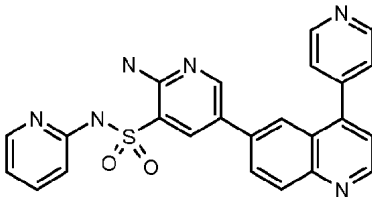
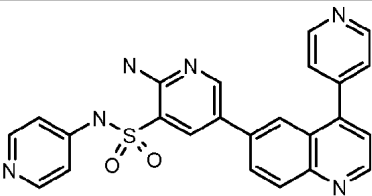
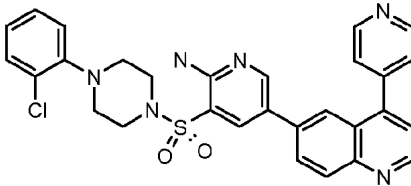
5 тетракистрифенілфосфінпаладію(0) (95мг, 0,08 ммоль) і насиченого водного розчину NaHCO_3 (2,5 мл), і діоксану (5 мл) нагрівали при 120 °С протягом 1 години й охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через целіт і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали ВЕРХ зі зворотною фазою Gilson (8-25 % 6 хвил. градієнт 0,1 % ТФОК (трифтороцтова кислота) в $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$), з подальшою нейтралізацією насиченим водним розчином NaHCO_3 і екстрагуванням в EtOAc. Випаровування давало цільову сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. (85 мг, 31 %). ESMS $[\text{M}+\text{H}]^+=363,1$.

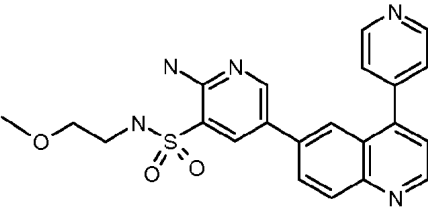
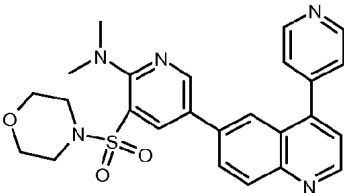
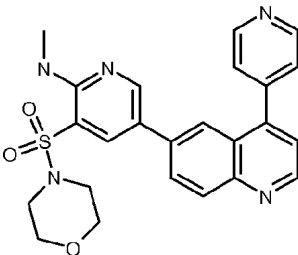
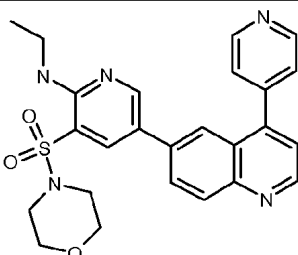
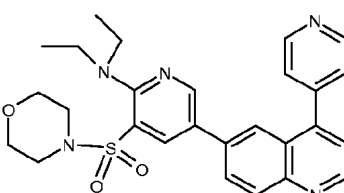
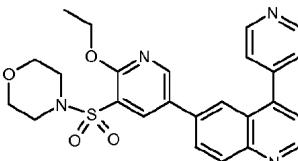
10 Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 1:

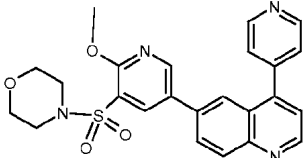
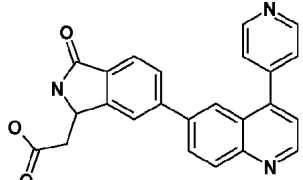
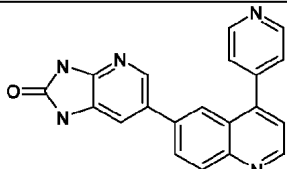
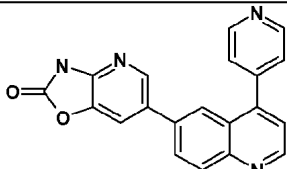
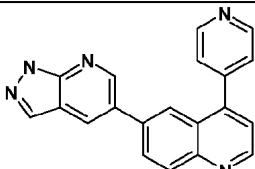
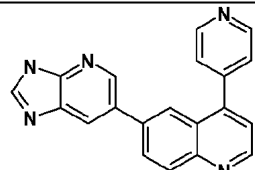
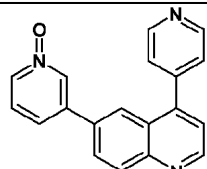
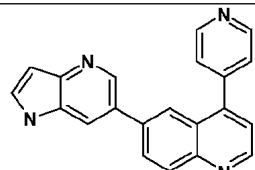
Приклад	Структура	MS(ES) $[\text{M}+\text{H}]^+$
2		338

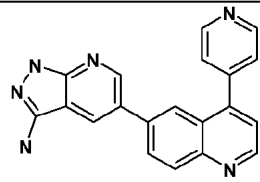
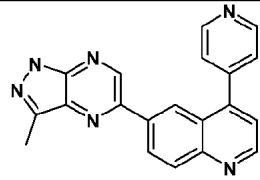
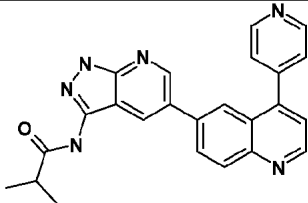
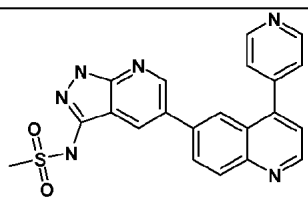
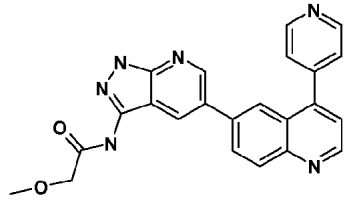
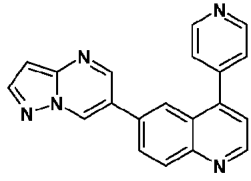
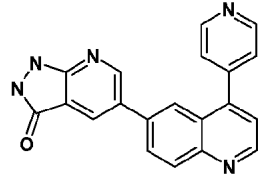
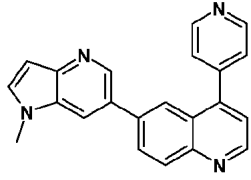
3		411
4		448
5		392
6		406
7		378
8		367
9		338

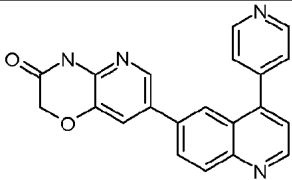
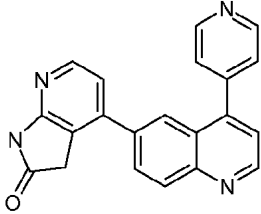
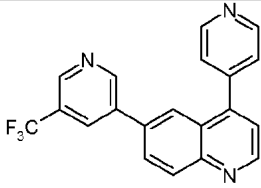
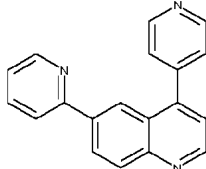
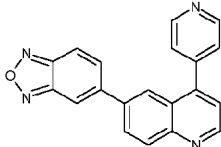
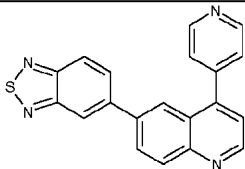
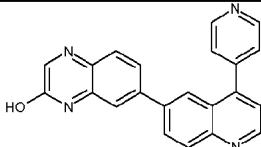
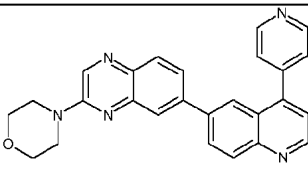
10		338
11		436
12		447
13		525
14		489
15		444

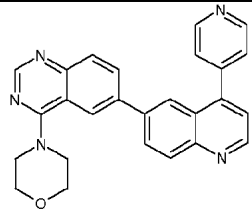
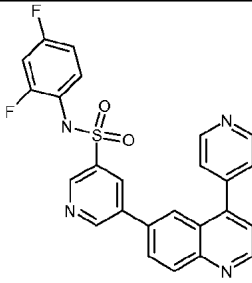
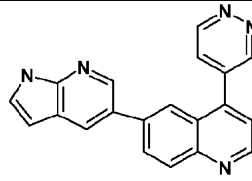
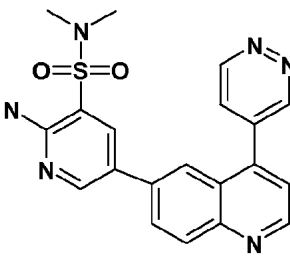
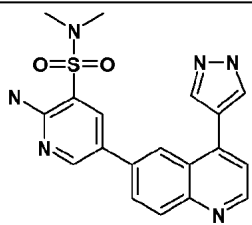
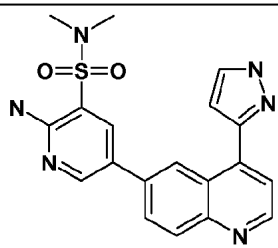
16		461
17		491
18		490
19		503
20		454
21		454
22		557

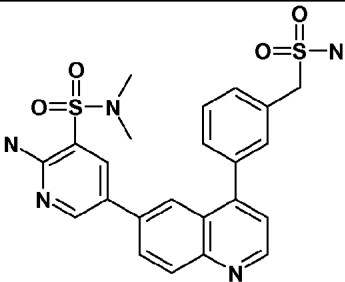
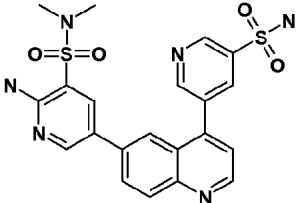
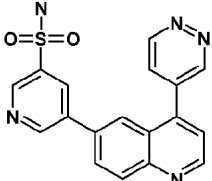
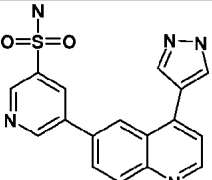
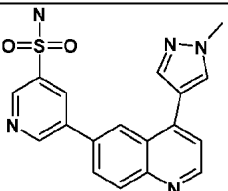
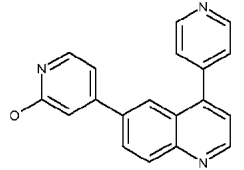
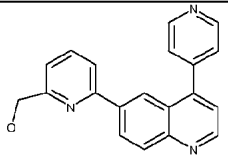
23		436
24		476
25		462
26		476
27		504
28		477

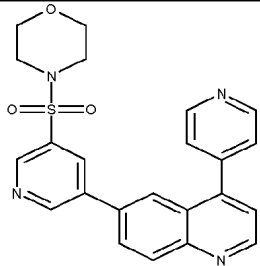
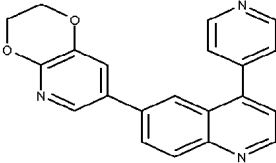
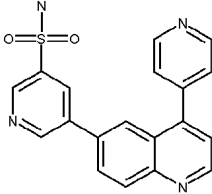
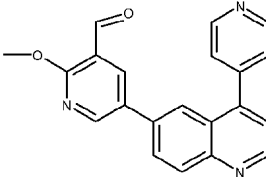
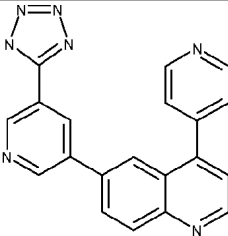
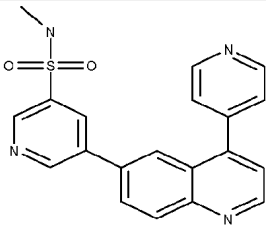
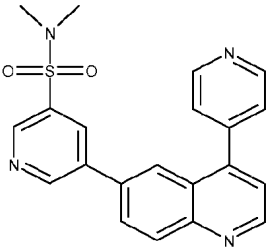
29		463
30		396
31		340
32		341
33		324
34		324
35		300
36		323

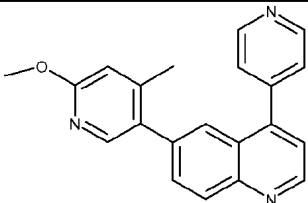
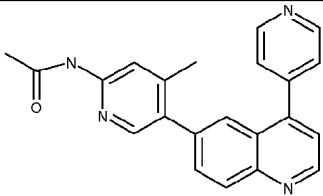
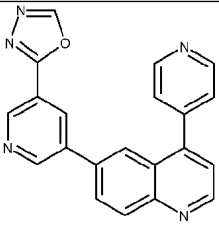
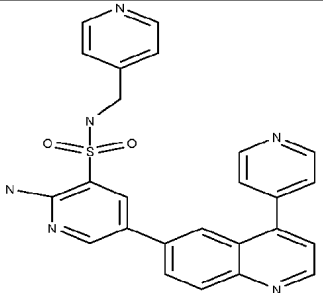
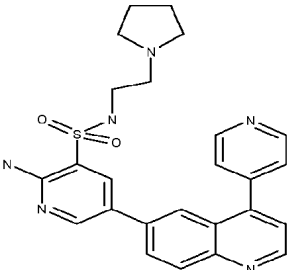
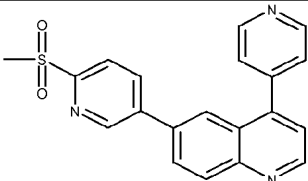
37		339
38		339
39		409
40		417
41		411
42		324
43		340
44		337

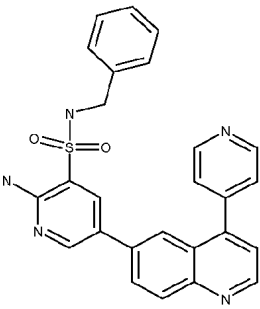
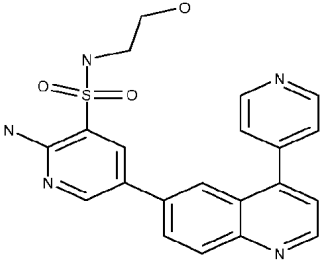
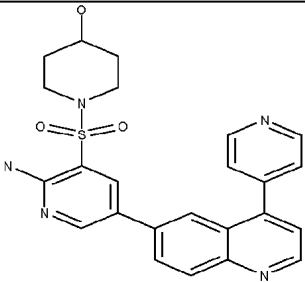
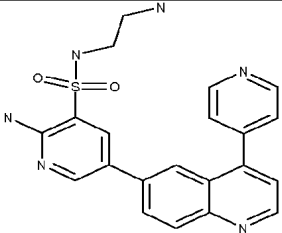
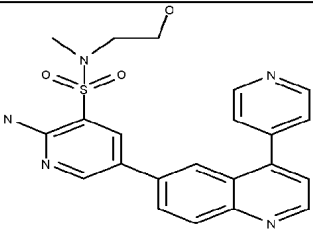
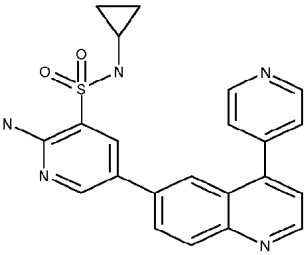
45		355
46		339
47		352
48		284
49		325
50		341
51		351
52		420

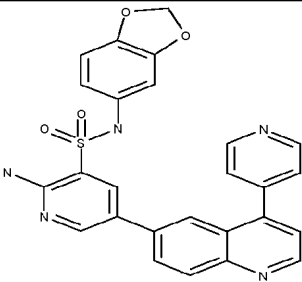
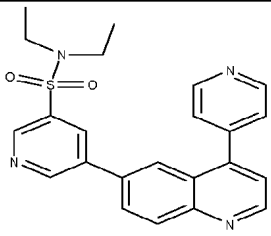
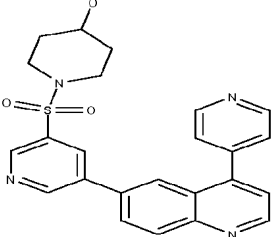
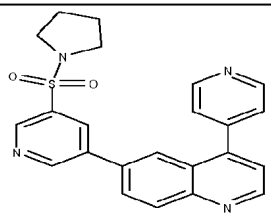
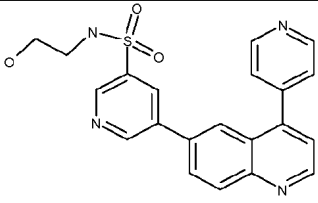
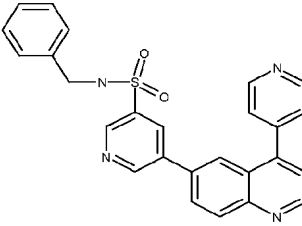
53		420
59		475
60		324
61		407
62		395
63		395

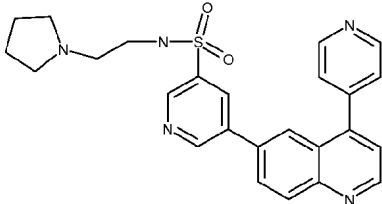
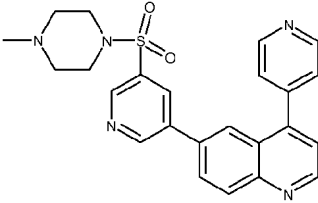
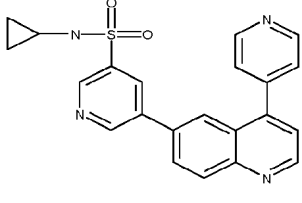
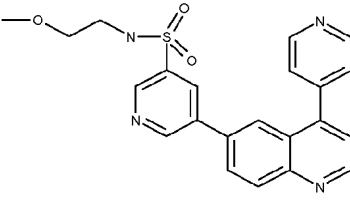
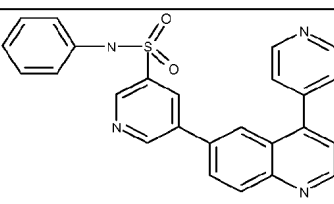
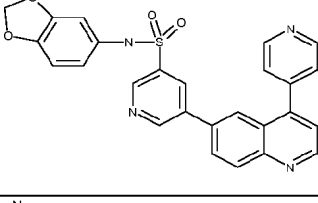
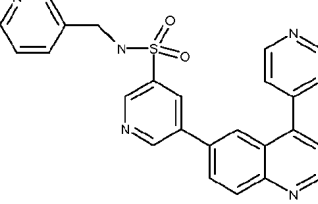
64		498
65		485
66		364
67		352
68		366
69		300
70		313

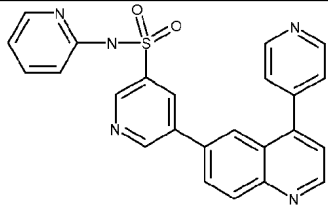
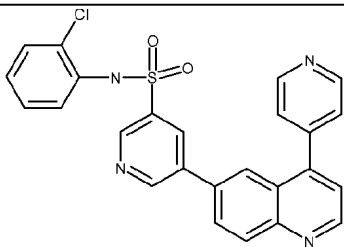
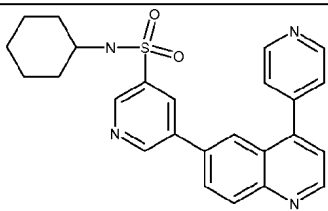
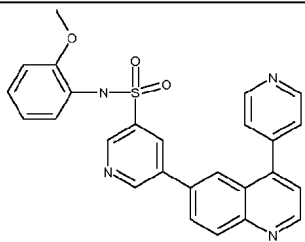
71		433
72		341
73		363
74		341
75		352
76		377
77		391

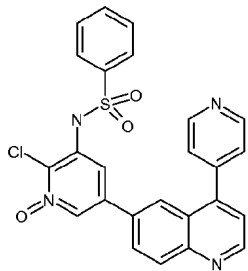
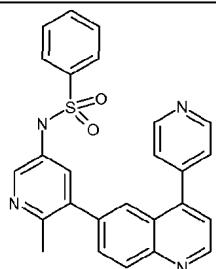
78		328
79		355
80		352
81		469
82		475
83		362

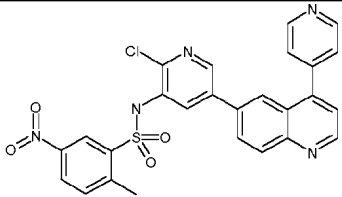
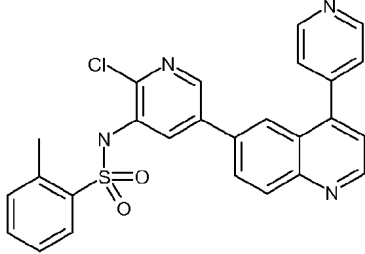
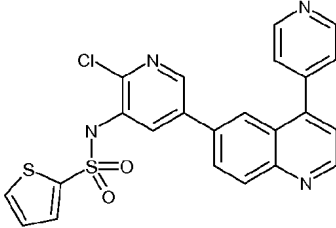
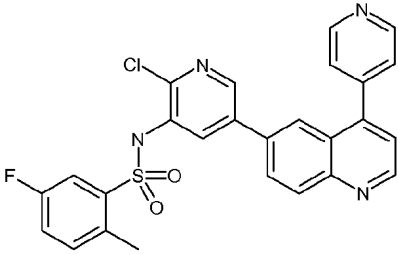
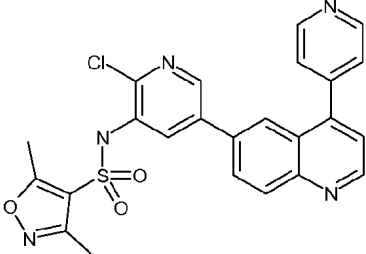
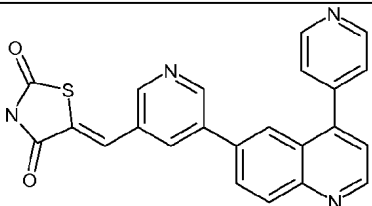
84		468
85		422
86		462
87		421
88		436
89		418

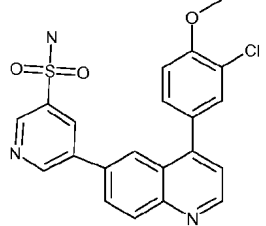
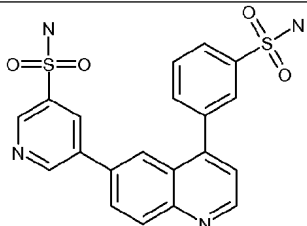
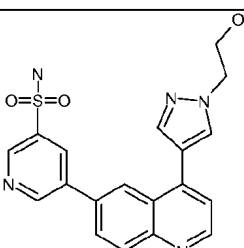
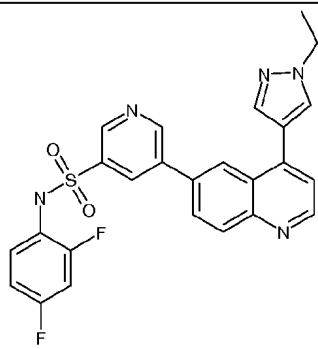
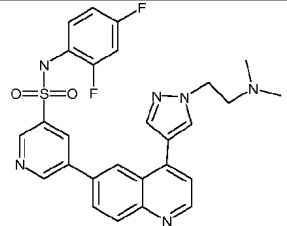
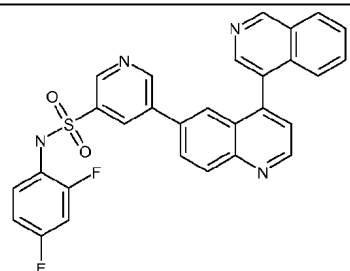
90		498
91		419
92		447
93		417
94		407
95		453

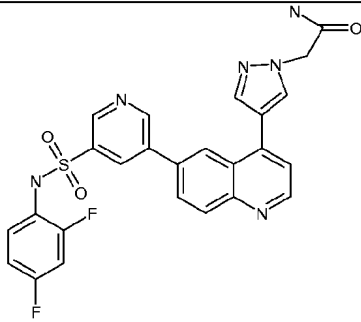
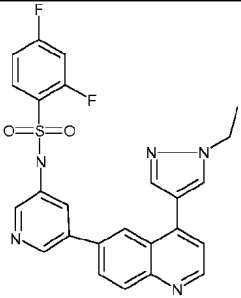
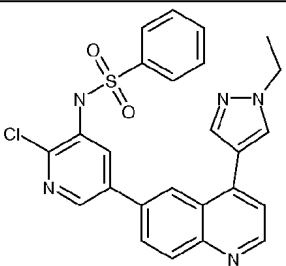
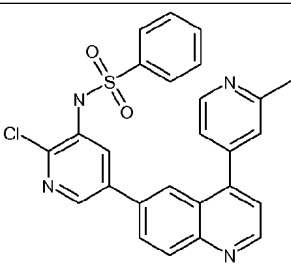
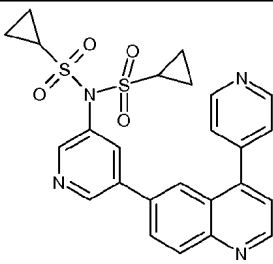
96		460
97		446
98		403
99		421
100		439
101		483
102		453

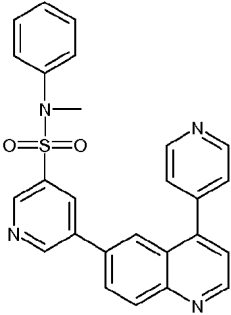
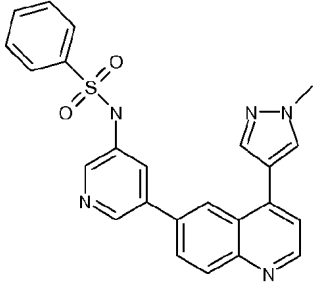
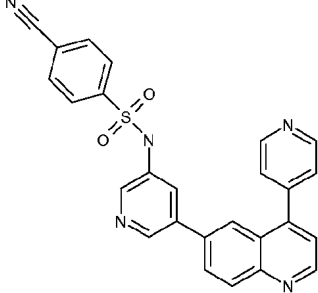
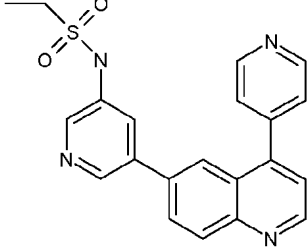
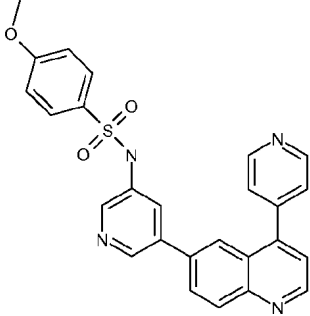
103		440
104		473.2
105		445.3
106		469.1

249		489.1
250		453.0

251		532
252		487.1
253		478.9
254		505.1
255		492.1
256		411.1

257		426
258		441
259		396
260		492
261		535
262		525

263		521
264		492
265		490
266		487
267		507

268		453
269		442
270		464
271		391
272		468

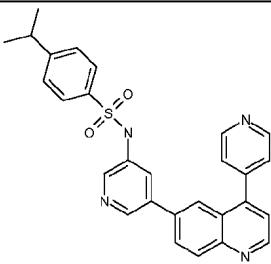
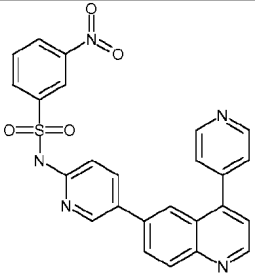
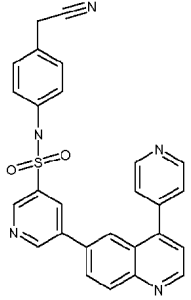
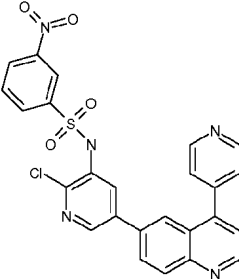
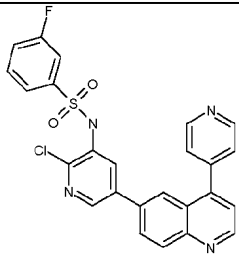
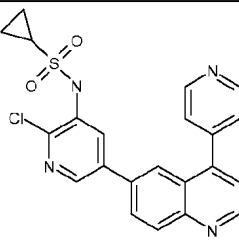
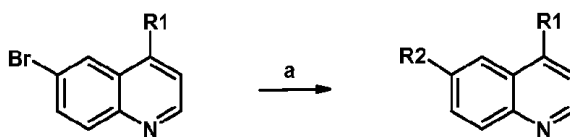
273		481
274		484
275		478
276		418
277		491
278		437

Схема 2:

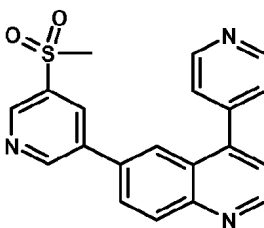


- 5 Умови: а) гетероарил(R2)боронова кислота або гетероарил(R2)боронат, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, нагрівання; або гетероарил(R2)станан, паладієвий каталізатор, діоксан, нагрівання.

Приклад 107

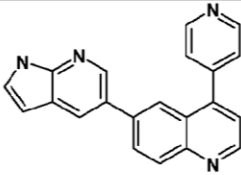
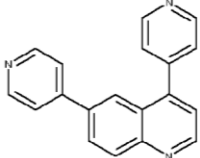
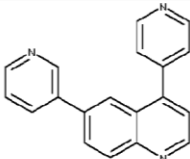
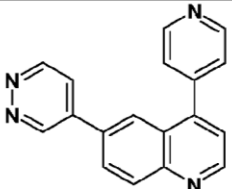
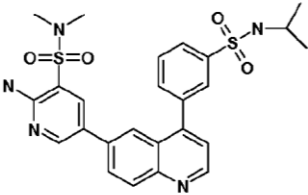
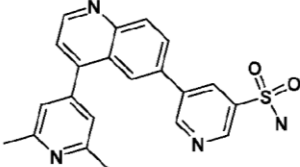
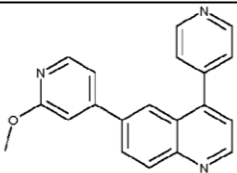
6-[5-(Метилсульфоніл)-3-піридиніл]-4-(4-піридиніл)хінолін

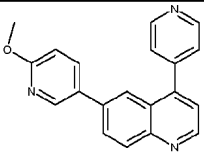
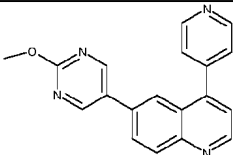
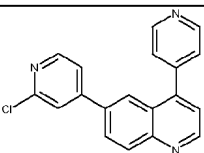
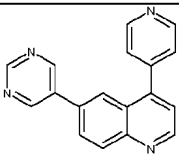
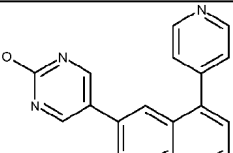
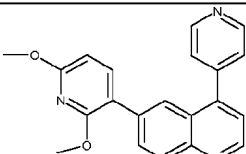
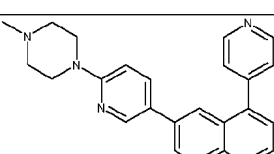
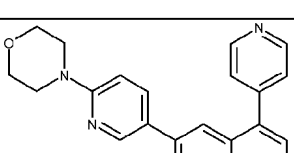
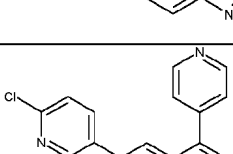
10

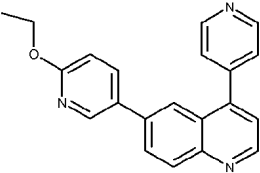
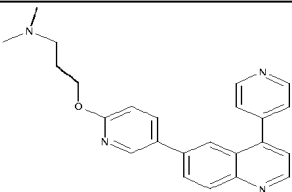
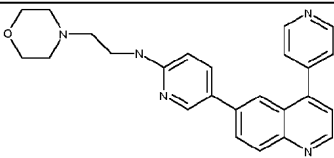
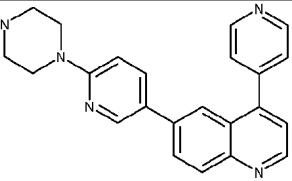
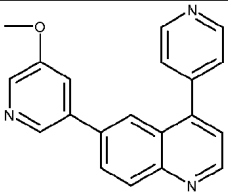
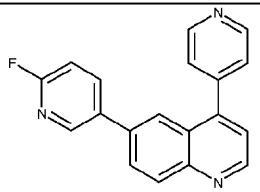
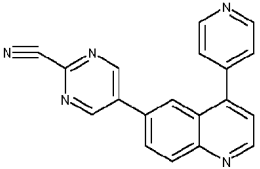
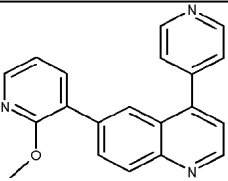


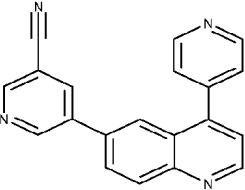
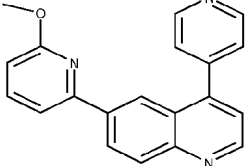
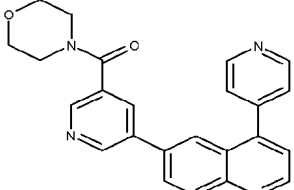
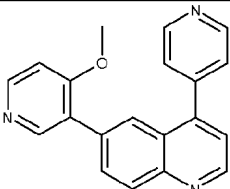
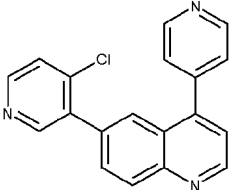
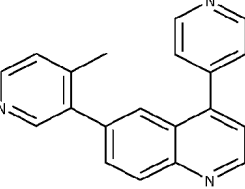
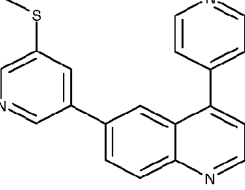
- 15 Суміш 6-бром-4-(4-піридиніл)хіноліну (250 мг, 0,88 ммоль), 5-метилсульфонілпіридин-3-боронової кислоти (201 мг, 1,0 ммоль), тетракистрифенілфосфінпаладію(0) (104 мг, 0,09 ммоль) і насиченого водного розчину NaHCO₃ (1,75 мл) у діоксані (5 мл) нагрівали при 110 °С протягом 1 години й потім охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували через целіт і Na₂SO₄ на діоксид кремнію й неочищений продукт очищали колонковою хроматографією (5 %EtOAc/гексан→10 % етанол/EtOAc; 30 хвил. градієнт). Випаровування й осадження з суміші MeOH/вода (2/98) давало цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. (160 мг, 50 %).
- 20 ESMS [M+H]⁺=362,1.

Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 107:

Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
108		323
109		284
110		284
111		285
112		527
113		391
114		313

115		313
116		314
117		317
118		285
119		301
120		344
121		382
122		369
123		318

124		328
125		385
126		412
127		368
128		313
129		302
130		310
131		313

132		309
133		313
134		397
135		3130
136		317
137		298
138		330

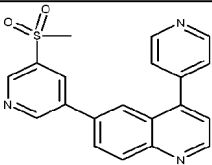
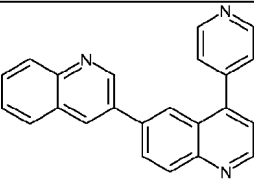
139		362
279		334.1

Схема 3:



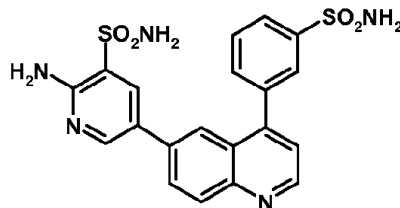
5

Умови: а) арил(R1)боронова кислота або арил(R1)боронат, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, діоксан, нагрівання; потім гетероарил(R2)боронова кислота або гетероарил(R2)-боронат, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, нагрівання.

10

Приклад 139

2-Аміно-5-{4-[3-(аміносультоніл)феніл]-6-хінолініл}-3-піридинсульфонамід

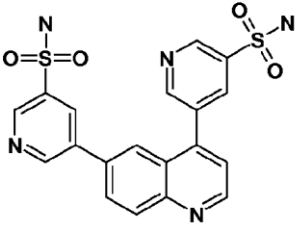
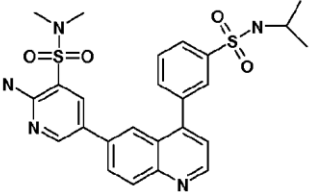
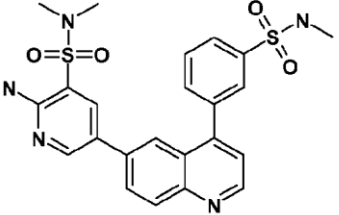


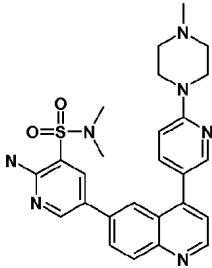
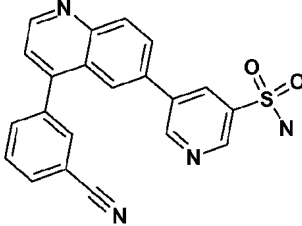
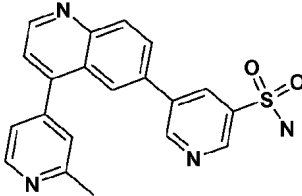
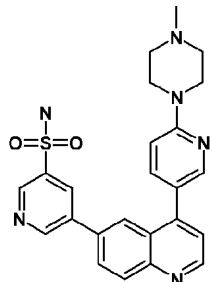
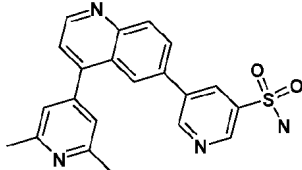
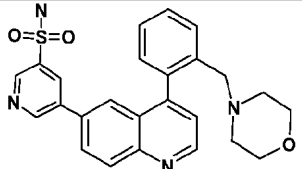
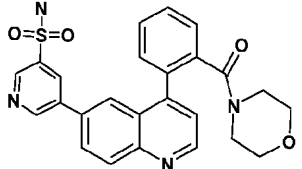
15

Суміш 4-йод-6-бромхіноліну (1,18 г, 3,53 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензолсульфонамід (1 г, 3,53 ммоль) і дихлорметанового аддукту дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно) фероцен]паладію(II) (177 мг, 0,176 ммоль), 2М карбонату калію (5 мл) в діоксані (15 мл) нагрівали при 100 °С протягом 1,5 годин і охолоджували до кімнатної температури. Дані РХМС вказували, що реакція завершилася. До отриманої реакційної суміші додавали 2-аміно-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-піридинсульфонамід (1,2 г, 4 ммоль), дихлорметановий аддукт дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (177 мг, 0,176 ммоль) і 2М карбонату калію (5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 3 годин і охолоджували до кімнатної температури. Діоксан і воду розділяли й діоксан випаровували, отримуючи неочищений продукт, який очищали на силікагелі при елюванні сумішшю етилацетат/метанол, 0-3 % метанол. Продукт, який кристалізували з етилацетату, містив етилацетат. Етилацетат видаляли шляхом розчинення продукту в надлишку ацетону й випаровування. Залишковий ацетон потім видаляли розтиранням з дистильованою водою, при 60 градусах, з подальшим фільтруванням і сушкою у вакуумі. Цільову сполуку одержували з виходом (540мг, 31 %). МС(ES)⁺ m/e 484[M+H]⁺.

30

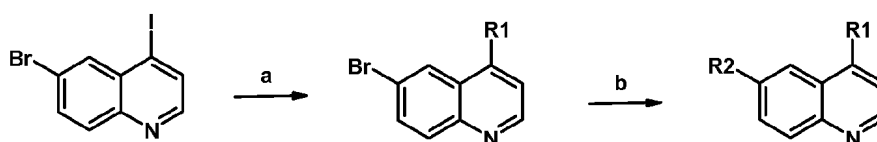
Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 139:

Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
140		442
141		527
142		498

143		504
144		387
145		377
146		461
147		391
148		461
149		475

150		442
151		341
152		341

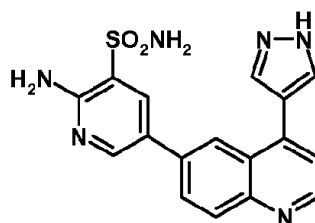
Схема 4:



Умови: а) арил(R1)боронова кислота або арил(R1)боронат, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, діоксан, нагрівання; б) біс(пінаcolato)дибор, ацетат калію, паладієвий каталізатор, діоксан, нагрівання; потім гетероарил(R2)бромід, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, нагрівання.

Приклад 153

2-Аміно-5-[4-(1Н-піразол-4-іл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід



а) 6-бром-4-(1Н-піразол-4-іл)хінолін

Суміш 6-бром-4-йодхіноліну (1,37 г, 4 ммоль) і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-піразолу (852 мг, 4 ммоль), дихлорметанового аддукту дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно)-фероцен]паладію(II) (162 мг, 0,2 ммоль), 2М карбонату калію (6 мл) в діоксані (25 мл) нагрівали при 100 °С протягом 1,5 годин і охолоджували до кімнатної температури. Діоксан і воду розділяли і діоксан випаровували, отримуючи неочищений продукт, який очищали на силікагелі при елююванні сумішшю етилацетат/метанол, 0-3 % метанолу. Одержували цільову сполуку з виходом (340 мг, 34 %). МС(ES)⁺ m/e 275[M+H]⁺.

б) 2-аміно-5-[4-(1Н-піразол-4-іл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід

Суміш 6-бром-4-(1Н-піразол-4-іл)хіноліну (330 мг, 1,2 ммоль) і 4,4,4',4'',5,5,5'',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (304 мг, 1,2 ммоль), дихлорметанового аддукту дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно)-фероцен]паладію(II) (48 мг, 0,06 ммоль), ацетату калію (352 мг, 3,6 ммоль) у діоксані (5 мл) нагрівали при 100 °С протягом 1,5 годин і охолоджували до кімнатної температури. РХМС показувала, що реакція завершилася (утворення 4-(1Н-піразол-4-іл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хіноліну).

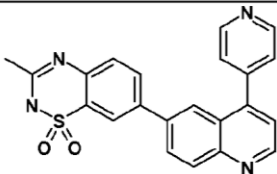
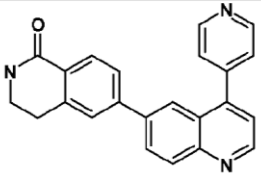
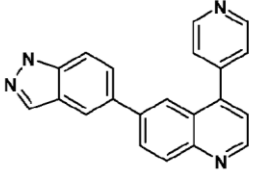
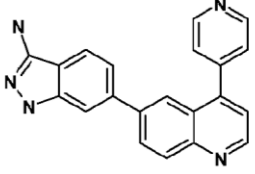
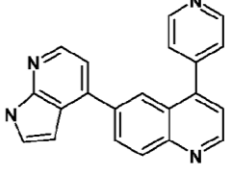
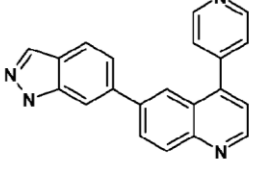
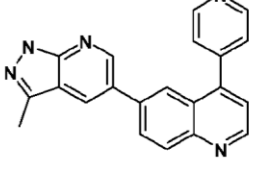
До цієї ж найреакційнішої суміші додавали дихлорметановий аддукт дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (48 мг, 0,06 ммоль), 2-аміно-5-бром-3-піридин-сульфонамід (280 мг, 1 ммоль) і 2М карбонату калію (1,5 мл). Реакційну суміш другий раз нагрівали до 115 °С протягом 18 годин. Діоксан і воду розділяли й діоксан випаровували.

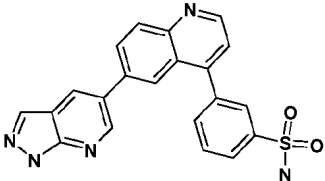
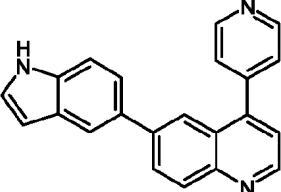
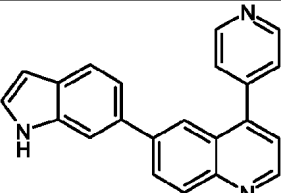
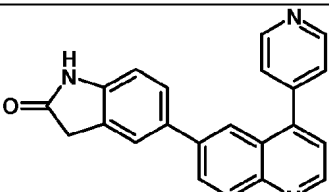
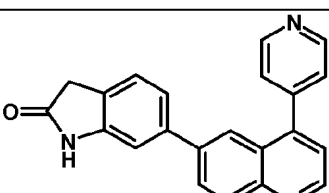
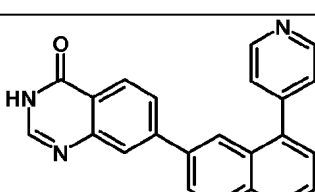
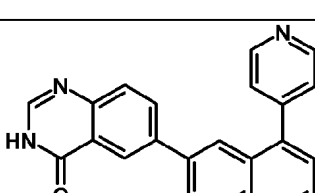
5

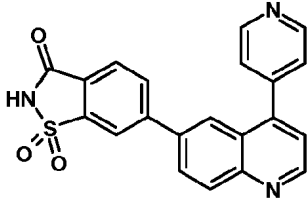
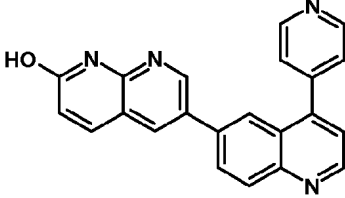
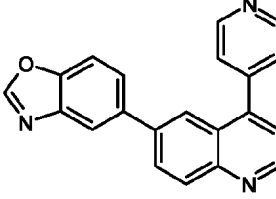
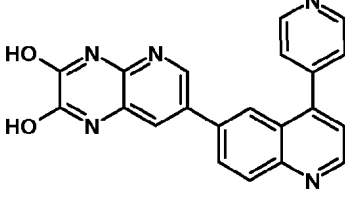
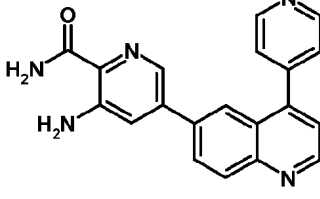
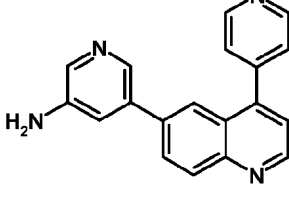
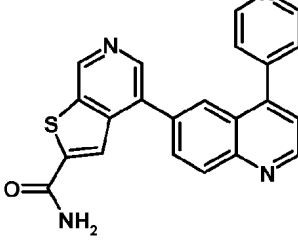
Неочищений продукт розтирали з метиленхлоридом (нерозчинним), потім розчиняли в ДМФА (диметилформамід) і фільтрували через стекловолонний фільтр. ДМФА випаровували і продукт розтирали з метанолом, фільтрували й сушили. Отримували цільову сполуку з виходом (108 мг, 22 %, у дві стадії). MS(ES)+ m/e 395[M+H]⁺.

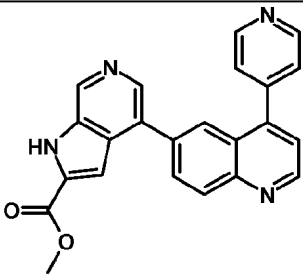
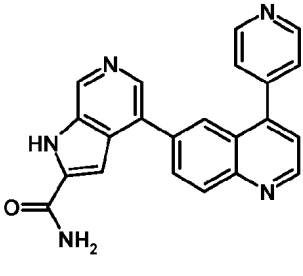
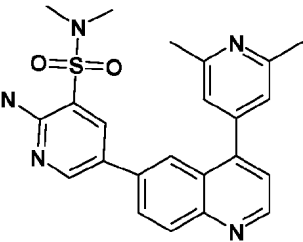
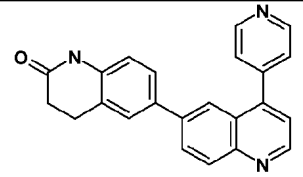
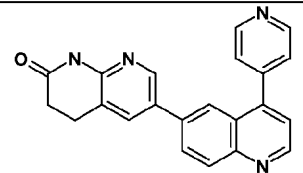
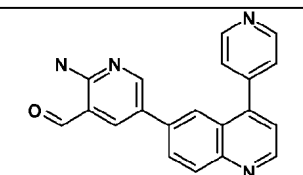
10

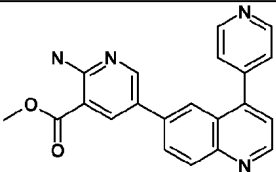
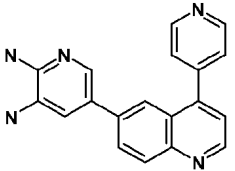
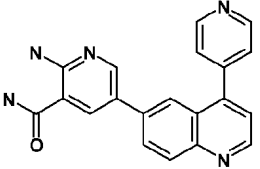
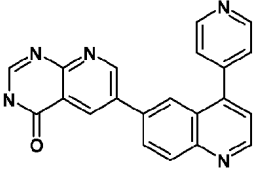
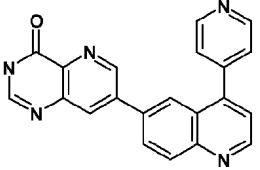
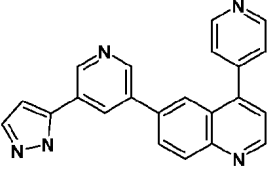
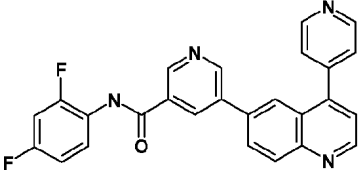
Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 153:

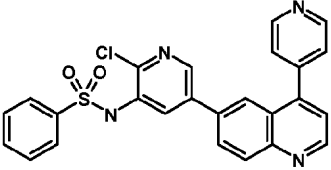
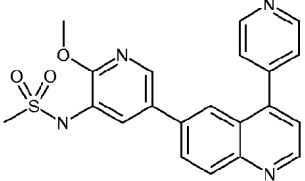
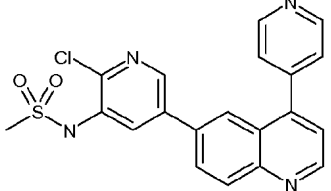
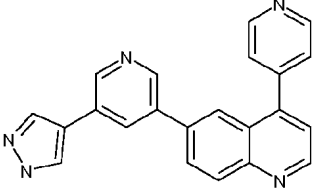
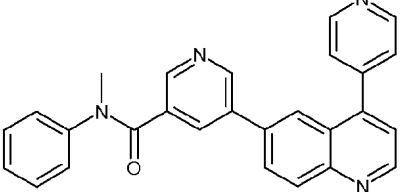
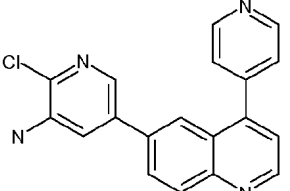
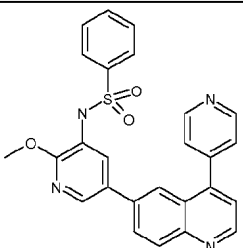
Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
154		401
155		352
156		323
157		338
158		323
159		323
160		338

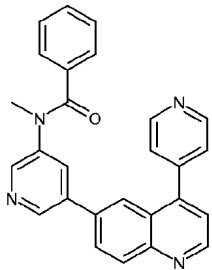
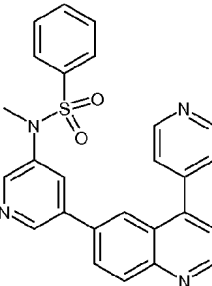
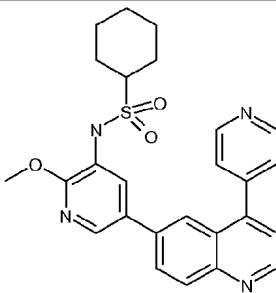
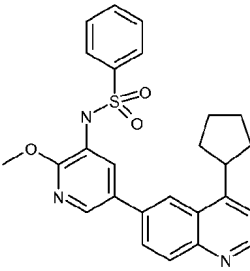
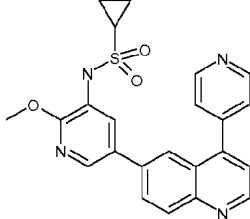
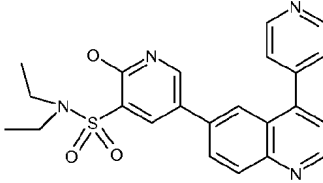
161		402
162		322
163		322
164		338
165		338
166		351
167		351

168		388
169		351
170		324
171		368
172		342
173		299
174		383

175		381
176		366
177		434
178		352
179		353
180		327

181		357
182		314
183		341
184		352
185		352
186		350
187		439

188		473
280		411
281		407.2
282		349.7
283		416.9
284		332.7
285		469.1

286		417.3
287		453.0
288		475.1
289		460.2
290		432.2
291		435.2

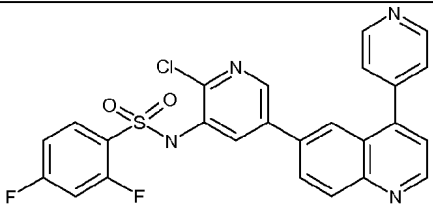
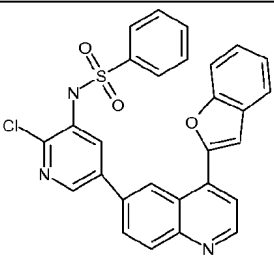
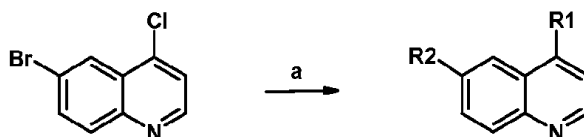
292		509.1
293		513

Схема 5:



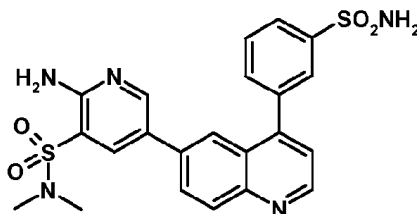
5

Умови: а) біс(пінаcolato)дибор, паладієвий каталізатор, ацетат калію, діоксан, нагрівання; потім гетероарил(R2)бромід, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, нагрівання; потім арил(R1)боронова кислота або арил(R1)боронат, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, нагрівання.

10

Приклад 189

2-Аміно-5-{4-[3-(аміносультфоніл)феніл]-6-хінолініл}-3-піридинсульфонамід



15

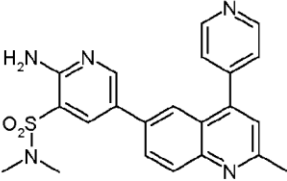
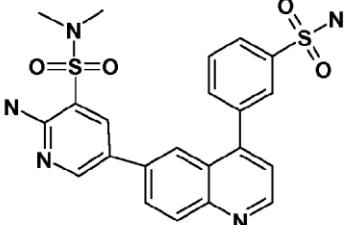
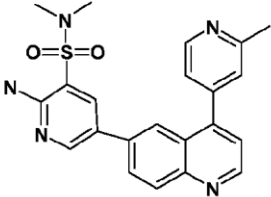
Дану сполуку одержували в одній ємкості (три стадії) без обробок між стадіями. Суміш 6-бром-4-хлорхіноліну (484 мг, 2 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (506 мг, 2 ммоль), дихлорметанового аддукту дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (81,5 мг, 0,1 ммоль) і ацетату калію (588 мг, 6ммоль) у діоксані (6 мл) нагрівали при 100 °С протягом 4 годин. До даної реакційної суміші додавали 2-аміно-5-бром-3-піридинсульфонамід (560 мг, 2 ммоль), еквівалентну кількість паладієвого каталізатора, використовуюваного вище (0,1 ммоль), і 2М карбонат калію (3 мл). Реакційну суміш нагрівали при 95 °С протягом однієї години. До даної реакційної суміші додавали 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензолсульфонамід (566 мг, 2 ммоль), дихлорметановий аддукт дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно)-фероцен]паладію(II) (81,5 мг, 0,1 ммоль) і 2М карбонат калію (3 мл). Реакційну суміш нагрівали при 95 °С протягом трьох годин. Розчинник випаровували й неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі при елююванні етилацетатом. Далі продукт очищали кристалізацією з гарячого етилацетату. Отримували 181 мг (18,7 %) за три стадії. МС(ES)+ m/e 484[M+H]⁺.

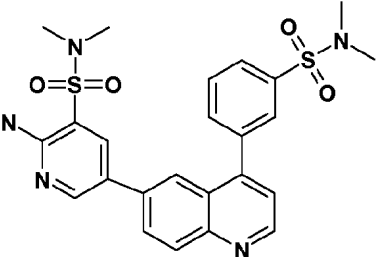
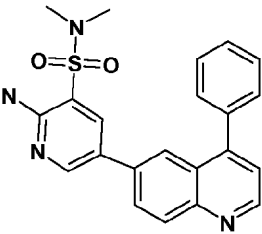
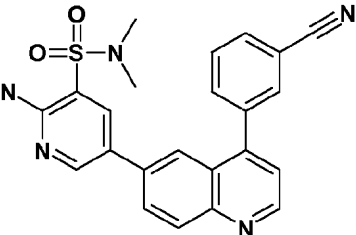
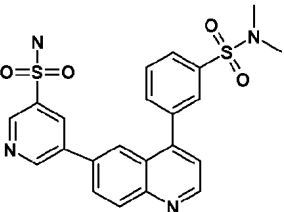
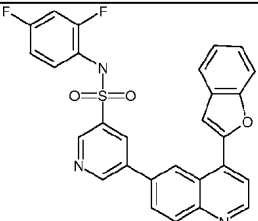
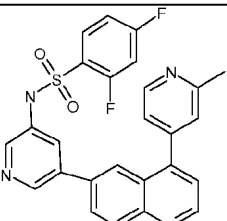
20

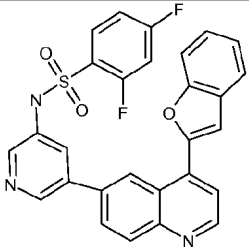
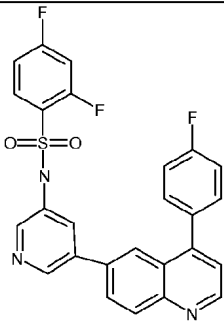
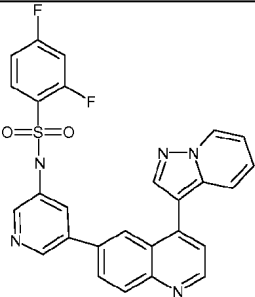
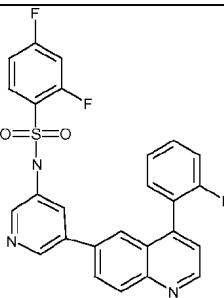
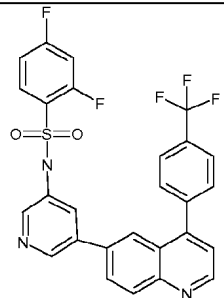
25

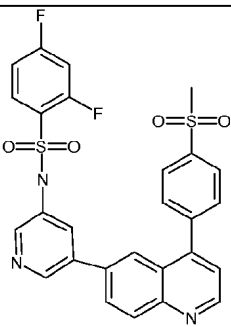
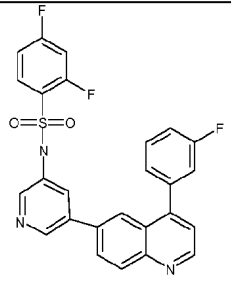
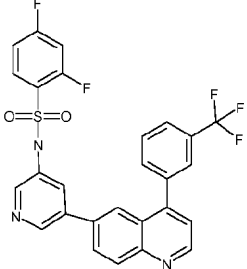
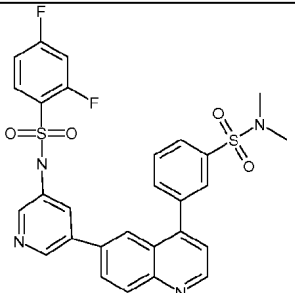
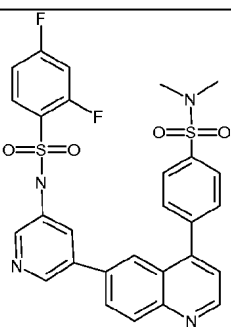
30

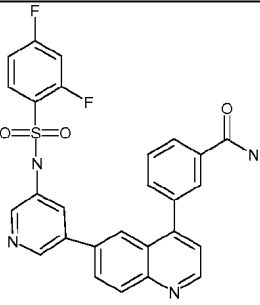
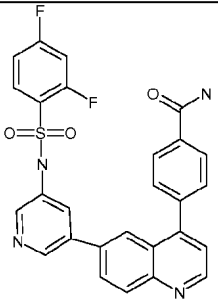
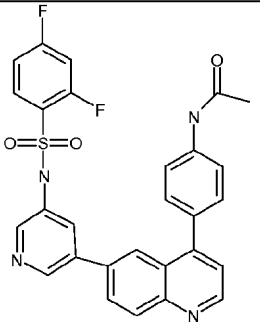
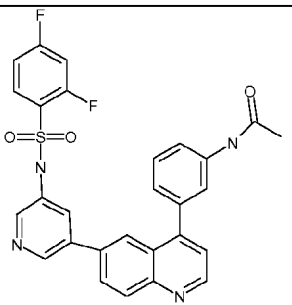
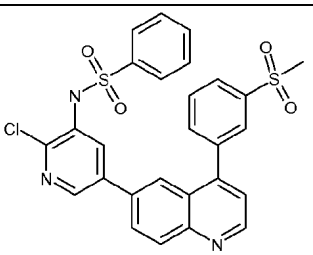
Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 189:

Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
190		420
191		484
192		420

193		572
194		405
195		420
196		469
294		514
295		489

296		514
297		492
298		514
299		492
300		542

301		552
302		492
303		542
304		581
305		581

306		517
307		517
308		531
309		531
310		

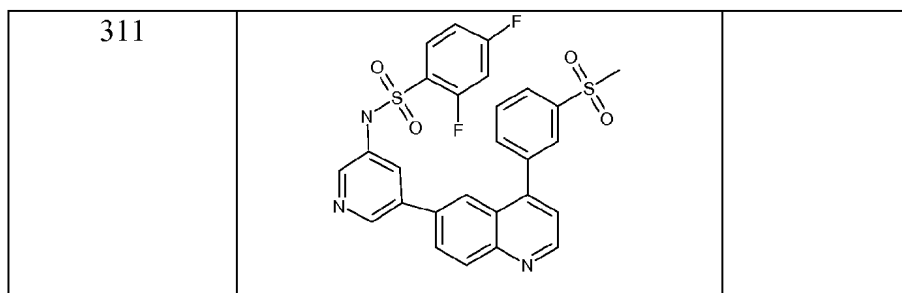
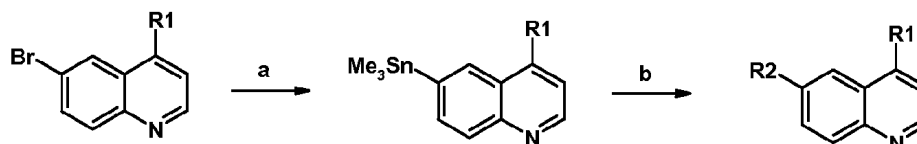


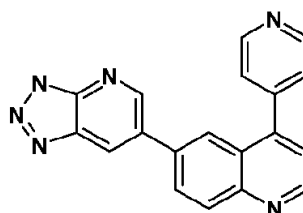
Схема 6:



Умови: а) гексаметилдіолова, тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), хлорид літію, тетрагідро-фуран, нагрівання; б) гетероарил(R2)бромід, паладієвий каталізатор, діоксан, нагрівання.

Приклад 197

4-(4-Піридиніл)-6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-іл)хінолін



а) 4-(4-Піридиніл)-6-(триметилстананіл)хінолін

Суміш 4-(4-піридиніл)-6-бромхіноліну (15 г, 53 ммоль), гексаметилдіолова (19 г, 59 ммоль), хлориду літію (16 г, 370 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (3 г, 2,7 ммоль) у тетрагідрофурані (400 мл) нагрівали при температурі кипіння з обернутим холодильником протягом 16 годин, під час яких реакційній суміші давали можливість охолотитися до кімнатної температури, й концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали метиленхлорид (500 мл) і суміш перемішували протягом 2 годин, щоб допомогти руйнуванню твердих речовин. Потім суміш фільтрували й концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (градієнт: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 2\% \text{ MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), отримуючи цільову сполуку (11 г, 56 %) у вигляді бежевої твердої речовини. $\text{MS}(\text{ES})^+ m/e 370[\text{M}+\text{H}]^+$.

б) 4-(4-Піридиніл)-6-(1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-6-іл)хінолін

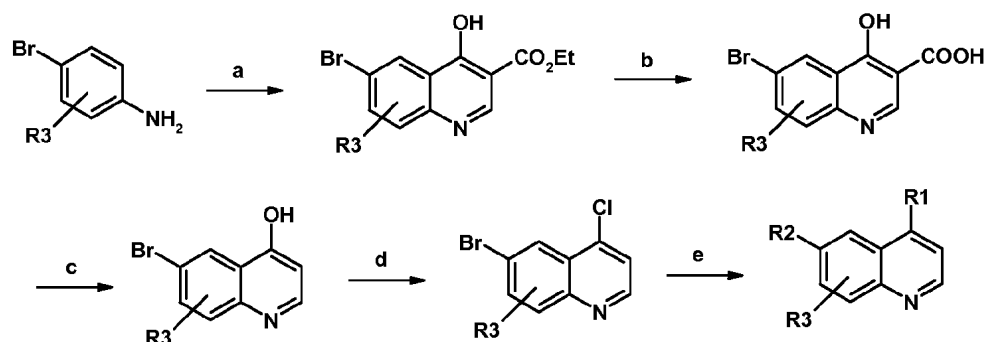
Суміш 6-бром-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридину (100 мг, 0,5 ммоль), 4-(4-піридиніл)-6-(триметилстананіл)хіноліну (204 мг, 0,55 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (29 мг, 0,025ммоль) в 1,4-діоксані (3,0 мл) нагрівали при 100 °С протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували для збору осаду. Тверду речовину розтирали в гарячому етанолі, отримуючи не зовсім білу тверду речовину, яка все ще містила деяку незначну кількість домішок. Не зовсім білу тверду речовину розтирали в гарячому етанолі, отримуючи цільовий продукт у вигляді бежевої твердої речовини (22 мг, 14 %). $\text{MS}(\text{ES})^+ m/e 325,1[\text{M}+\text{H}]^+$.

Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 197:

Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
198		324
199		325
200		323
201		324
202		379
203		381

Схема 7:

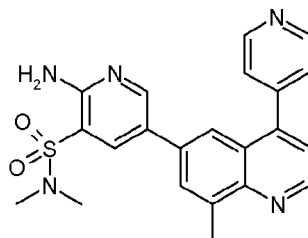
5



Умови: а) малонат діетилетоксиметилену, 140 °С, потім Dowtherm А (теплоносії для обігріву реакційного апарату), 260 °С; б) 6н гідроксид натрію, етанол, кип'ятіння з обернутим холодильником; с) Dowtherm А, 260 °С; d) оксихлорид фосфору, кип'ятіння з обернутим холодильником; е) біс(пінаколато)дибор, паладієвий каталізатор, ацетат калію, діоксан, нагрівання; потім гетероарил(R2) бромід, паладієвий каталізатор, 2М водний розчин карбонату калію, нагрівання; потім арил(R1)боронова кислота/складний ефір, паладієвий каталізатор, 2М водний розчин карбонату калію, діоксан, нагрівання.

Приклад 204

2-Аміно-п, п-диметил-5-[8-метил-4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід



а) Етил 6-бром-4-гідрокси-8-метил-3-хінолінкарбоксилат

Суміш 4-бром-2-метиланіліну (1,50 г, 8,04 ммоль) і діетилетоксиметиленмалонату (1,74 г, 8,04ммоль) нагрівали при 140 °С при перемішуванні на масляній бані протягом 5,0 годин. Реакційну суміш переносили в колбонагрівач, розбавляли Dowtherm А (4 мл) і нагрівали при 260 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли гексаном і суспензію перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суспензію фільтрували, відфільтровану тверду речовину промивали гексаном і сушили у воронці Бюхнера, отримуючи цільову сполуку (1,90 г, 76 %) у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини. $MC(ES)^+ m/e 310[M+H]$.

б) 6-Бром-4-гідрокси-8-метил-3-хінолінкарбонова кислота

Суміш етил 6-бром-4-гідрокси-8-метил-3-хінолінкарбоксилату (1,89 г, 6,09 ммоль) і 6н NaOH (1,22 г, 30,45 ммол, 5,1 мл) в етанолі (30 мл) нагрівали при температурі кипіння з обернутим холодильником протягом 2,0 годин і концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою й підкисляли 6н HCl до pH 4. Отриману тверду речовину фільтрували, промивали водою й діетиловим ефіром і сушили протягом ночі у воронці Бюхнера, отримуючи цільову сполуку (1,72 г, 99 %) у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини. $MC(ES)^+ m/e 282[M+H]$.

с) 6-Бром-8-метил-4-хінолінол

Суміш 6-бром-4-гідрокси-8-метил-3-хінолінкарбонової кислоти (1,80 г, 6,36 ммоль) і Dowtherm А (10 мл) нагрівали при 260 °С протягом 1,0 години. Реакційну суміш охолоджували, розтирали з гексаном, фільтрували й сушили у воронці Бюхнера, отримуючи цільову сполуку (1,43 г, 95 %) у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини. $MC(ES)^+ m/e 238[M+H]$.

d) 6-Бром-4-хлор-8-метилхінолін

Суміш 6-бром-8-метил-4-хінолінолу (1,42 г, 5,95 ммоль) і оксихлориду фосфору (10,95 г, 71,40ммоль) нагрівали при температурі кипіння з обернутим холодильником протягом 1 години, охолоджували, виливали на лід і нейтралізували шляхом додавання 30 % гідроксиду амонію. Отриманий розчин фільтрували й сушили у вакуумній печі, отримуючи цільову сполуку (1,45 г, 95 %) у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини. $MC(ES)^+ m/e 256[M+H]$.

е) 2-Аміно-N, N-диметил-5-[8-метил-4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонамід

Суміш 6-бром-4-хлор-8-метилхіноліну (0,300 г, 1,170 ммоль), біс(пінаколато)дибору (0,297 г, 1,170 ммоль), дихлорметанового аддукту дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (0,029 г, 0,035 ммоль) і твердого безводного ацетату калію (0,459 г, 4,676 ммоль) в сухому 1,4-діоксані (8 мл) нагрівали при температурі кипіння з обернутим холодильником протягом 70 хвилин. Масляну баню на якийсь час видаляли й до реакційної суміші додавали 2-аміно-5-бром-N, N-диметил-3-піридинсульфонамід (0,327 г, 1,17 ммоль), дихлорметановий аддукт дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (0,047 г, 0,058 ммоль) і 2М водний розчин карбонату калію (0,646 г, 4,676 ммол, 2,34 мл). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння з обернутим холодильником протягом 80 хвилин. Масляну баню на якийсь час видаляли й до реакційної суміші додавали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридину (0,240 г, 1,17 ммоль), дихлорметановий аддукт дихлор[1,1'біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (0,047 г, 0,058 ммоль), 2М водний розчин карбонату калію (0,485 г, 3,51 ммол, 1,76 мл) і 1,4-діоксан (6 мл). Реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння з обернутим холодильником протягом 17 годин і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з 10 % MeOH:EtOAc (45 мл),

фільтрували через фільтрувальний папір і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (7 % MeOH:EtOAc), одержуючи цільову сполуку (0,135 г, 28 %) у вигляді жовтого порошку. MS(ES)⁺ m/e 420[M+H].

5 Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 204:

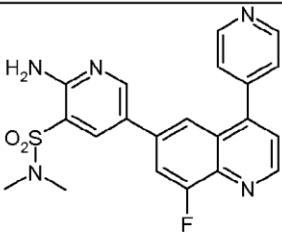
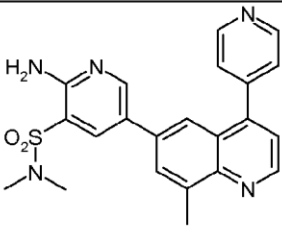
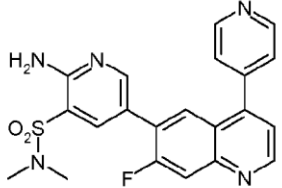
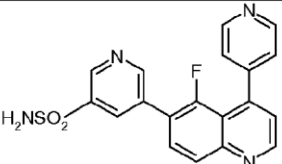
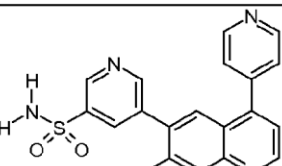
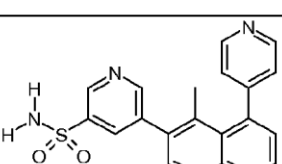
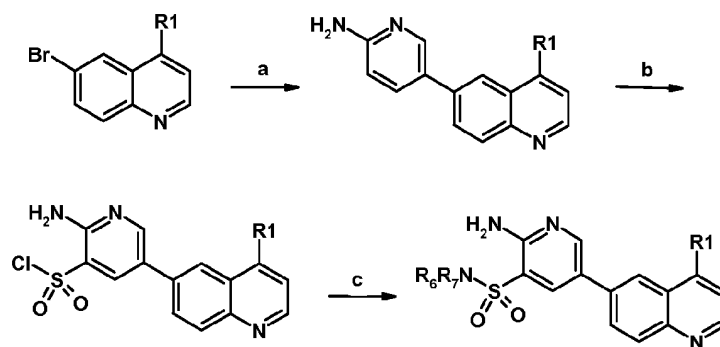
Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
205		424
206		420
207		424
208		381
209		377
210		377

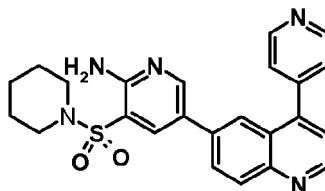
Схема 8:



Умови: а) біс(пінаcolato)дибор, ацетат калію, паладієвий каталізатор, діоксан, нагрівання; потім 5-бром-2-піридинамін, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, діоксан, нагрівання; б) хлорсульфонова кислота, 0 °С – температура кипіння з обернутим холодильником; з) R_6R_7NH , піридин, діоксан, кімнатна температура - 50 °С.

Приклад 211

3-(1-піперидинілсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін



а) 5-[4-(4-Піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін

У 1 л судину високого тиску додавали 6-бром-4-(4-піридиніл)хінолін (12 г, 42,08 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (12,8 г, 50,5 ммоль), безводний ацетат калію (8,24 г, 84,16 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1)(1,372 г, 1,68 ммоль) і безводний діоксан (420 мл). Реакційну судину продували азотом, закупорювали й нагрівали при 100 °С протягом 15 годин. РХМС показувала 96 % перехід у суміш бажаного боронату складного ефіру $MC(ES)^+ m/e 333,2[M+H]^+$ і боронової кислоти $MC(ES)^+ m/e 250,9[M+H]^+$.

До реакційної суміші, наведеної вище, додавали 5-бром-2-піридинамін (7,28 г, 42,08 ммоль), комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з дихлорметаном (1:1)(1,718 г, 2,1 ммоль), 2М водний K_2CO_3 (300 мл). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 21 години. Після охолодження до кімнатної температури органічний шар відокремлювали й концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з водою й розчиняли в дихлорметані. Розчин фільтрували через рихлий шар силікагелю, промивали безперервно дихлорметаном і етанолом. Концентрація у вакуумі давала цільову сполуку у вигляді жовтого порошку (8,767 г, 70 % вихід). $MC(ES)^+ m/e 299,0[M+H]^+$.

б) 2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонілхлорид

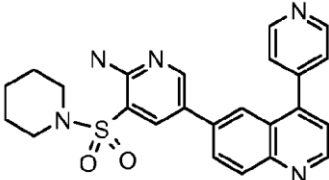
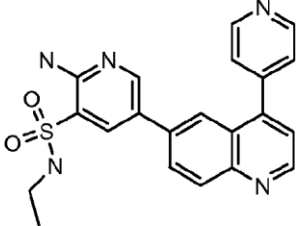
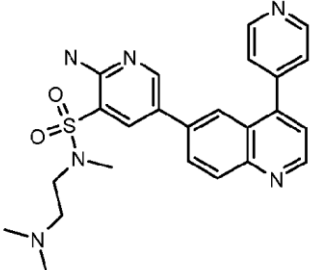
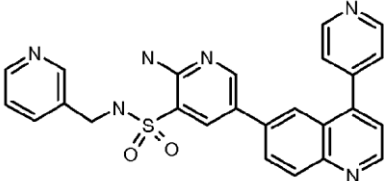
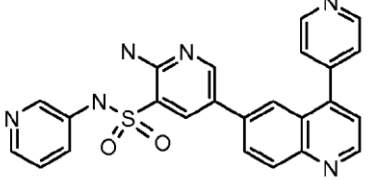
До охолодженої (0 °С) хлорсульфонової кислоти (15 мл) при енергійному перемішуванні, порціями додавали 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін (4,348 г, 14,57 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при температурі кипіння з обернутим холодильником протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури, РХМС показувала 47 % цільової сполуки $MC(ES)^+ m/e 396,9[M+H]^+$ і 37 % побічного продукту сульфонової кислоти $MC(ES)^+ m/e 379,1[M+H]^+$. 2 мл аліквоти даного 0,456М розчину цільової сполуки використовували в наступній реакції без подальшого очищення.

с) 3-(1-Піперидинсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін

До охолодженого (5 °С) розчину 0,456М розчину 2-аміно-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинсульфонілхлориду (2 мл, 0,912 ммоль) у хлорсульфонової кислоті, наведений вище, додавали безводний діоксан (1 мл) і піперидин (1,8 мл, 18,24 ммоль). Через 30 хвилин перемішування додавали піридин (1 мл, 12,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом додаткової години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в CH_2Cl_2 і рН доводили до 14 з використанням 6N NaOH (водн.). Розчин

екстрагували CH_2Cl_2 ($\times 4$) і об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Отриманий залишок двічі очищали хроматографією на силікагелі (0-5 % MeOH в EtOAc), отримуючи цільову сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (269 мг, 66 %). MS(ES)+ m/e 446,3[M+H]⁺.

- 5 Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 211:

Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
212		446
213		406
214		463
215		469
216		454

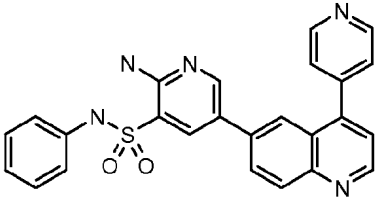
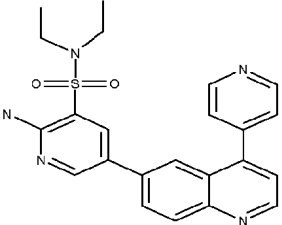
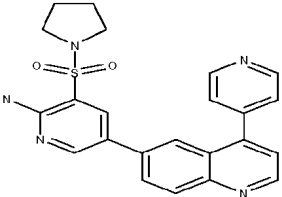
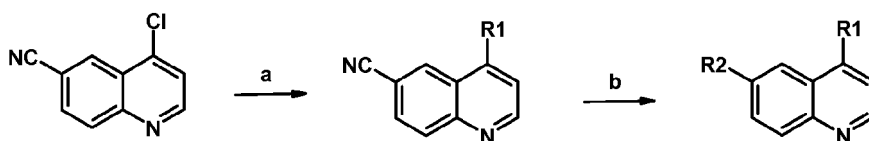
217		453
218		434
219		432

Схема 9:



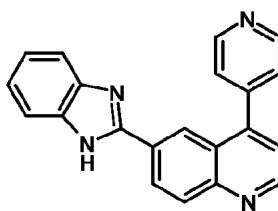
5

Умови: а) арил(R1) боронова кислота або арил(R1)боронат, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, діоксан, нагрівання; б) біс(пінаколато)дибор, ацетат калію, паладієвий каталізатор, діоксан, нагрівання; потім гетероарил(R2)бромід, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, нагрівання.

10

Приклад 220

Одержання 6-(1Н-бензimidазол-2-іл)-4-(4-піридиніл)хіноліну



15

а) 4-(4-Піридиніл)-6-хінолінкарбонітрил

Суміш 4-хлор-6-хінолінкарбонітрилу (8,7 г, 46,2 ммоль), 4-піридинборонової кислоти (8,52 г, 69,3ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (2,67 г, 2,31 ммоль) і 2М карбонату калію (69,3 мл, 3екв) в 1,4-діоксані (380 мл) нагрівали при температурі кипіння з обернутим холодильником протягом 3,5 годин. Діоксан випаровували й неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі при елююванні сумішшю метиленхлорид/метанол 0-4 %. Цільову сполуку одержували з виходом 10,23 г (95 %).

20

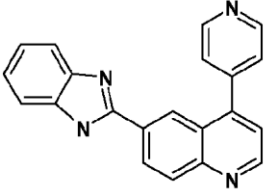
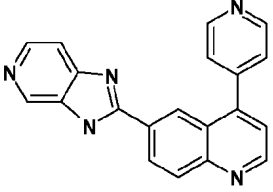
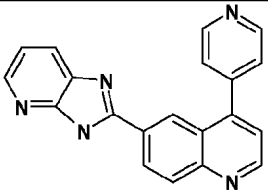
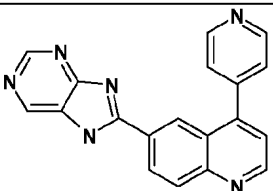
б) 1Н-бензimidазол-2-іл)-4-(4-піридиніл)хінолін

Суміш 4-(4-піридиніл)-6-хінолінкарбонітрилу (231 мг, 1 ммоль), 1,2-діамінобензолу (108 мг, 1ммоль) і поліфосфорної кислоти (1,4 г) нагрівали в мікрохвильовій печі при 250 °С протягом 1,5

25

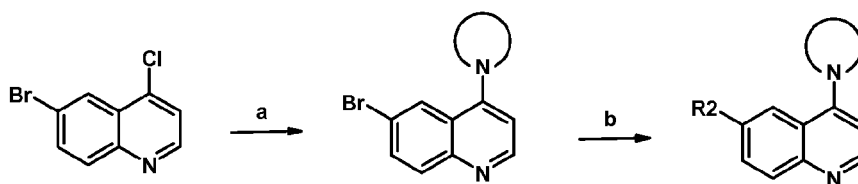
годин. Реакційну суміш виливали у воду, нейтралізували бікарбонатом. Продукт фільтрували, промивали водою й сушили. Далі продукт очищали шляхом розчинення в гарячому метанолі, фільтруванням і охолодженням, отримуючи кристали. Вихід склав 47,7 мг, 30 %. MS(ES)⁺ m/e 323[M+H]⁺.

- 5 Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 220:

Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
221		323
222		324
223		324
224		325

10

Схема 10:



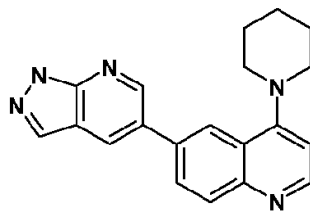
15

Умови: а) циклічний вторинний амін, диметилформамід, нагрівання; б) біс(пінаколато)дибор, ацетат калію, паладієвий каталізатор, діоксан, нагрівання; потім гетероарил(R₂)бромід, паладієвий каталізатор, 2М карбонат калію, нагрівання.

Приклад 225

4-(1-Піперидиніл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хінолін

20



а) 6-бром-4-(1-піперидиніл)хінолін

До розчину 4-хлор-6-бромхіноліну (726 мг, 3 ммоль) у 3 мл 1-метил-2-піролідінону додавали
 5 піперидин (510 мг, 6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 150 °С протягом 5 годин. Розчинники
 видаляли у вакуумі при 100 °С, залишок розчиняли в метиленхлориді й промивали водою.
 Метиленхлорид сушили сульфатом натрію й концентрували. Залишок розтирали з гексаном і
 тверду речовину фільтрували, отримуючи 6-бром-4-(1-піперидиніл)хінолін (877 мг, 73 %).

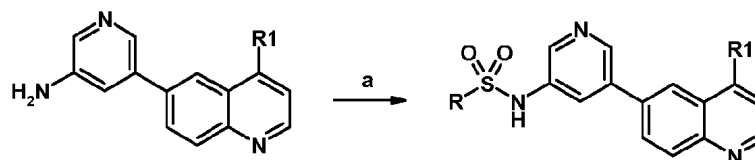
б) 6-(7,7а-Дигідро-1Н-піразоло[3,4-б]піридин-5-іл)-4-(1-піперидиніл)хінолін

10 До розчину 6-бром-4-(1-піперидиніл)хіноліну (429 мг, 1,47 ммоль) у діоксані (4 мл) додавали
 4,4,4",4",5,5,5",5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (373 мг, 1,76 ммоль), ацетат калію (441
 мг, 4,5 ммоль) і $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (36 мг, 0,045 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 150 °С протягом
 30 хвилин, отримуючи неочищений продукт 4-(1-піперидиніл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 діоксаборолан-2-іл)хінолін. Реакційну суміш потім охолоджували й додавали 5-бром-7,7а-
 15 дигідро-1Н-піразоло[3,4-б]піридин (348 мг, 1,76 ммоль), з подальшим додаванням $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$
 (36 мг, 0,045 ммоль) і 2М карбонату калію (2,25 мл). Реакційну суміш нагрівали до 150 °С
 протягом 30 хвилин, під час яких діоксан випаровувався, й неочищений продукт розтирали з
 водою й відокремлювали фільтруванням. Неочищений продукт частково очищали ВЕРХ
 20 хроматографією з сумішшю ацетонітрил/вода/0,1 % ТФОК (трифтороцтова кислота). В даний
 момент чистота продукту складала 85 %. Його рясно підлужували карбонатом натрію й потім
 очищали хроматографією на силікагелі при елююванні сумішшю метиленхлорид/0-
 2 %(метанол/концентрований розчин гідроксиду амонію 9/1), одержуючи цільову сполуку (29 мг,
 0,6 %). $\text{MS}(\text{ES})^+ m/e 330[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам,
 використовуваним для одержання сполуки прикладу 225:

Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
226		332
227		345
228		330
229		332

Схема 11:



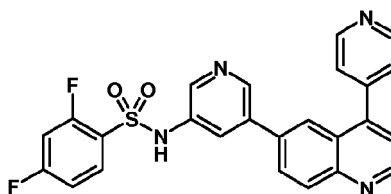
5

Умови: а) R-сульфонілхлорид, піридин, метиленхлорид.

Приклад 230

2,4-Дифтор-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід

10



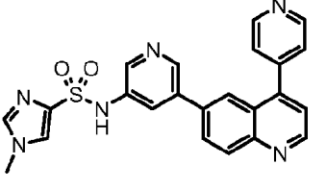
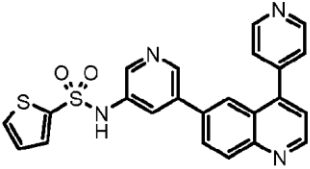
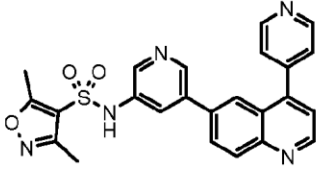
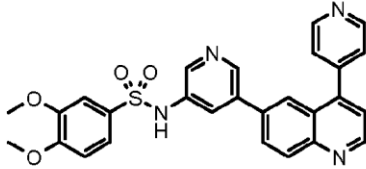
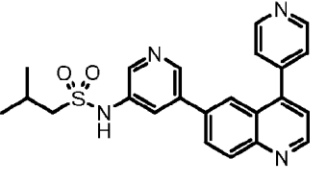
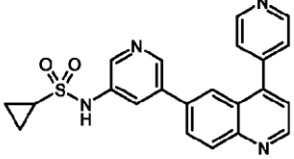
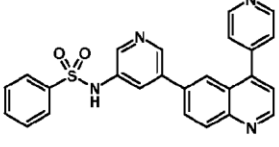
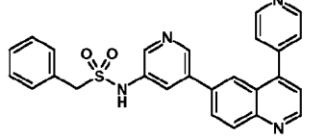
а) 2,4-Дифтор-N-{5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід

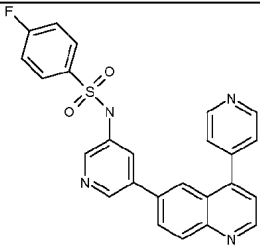
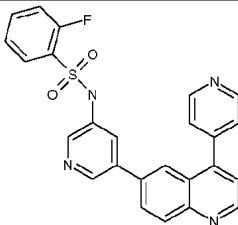
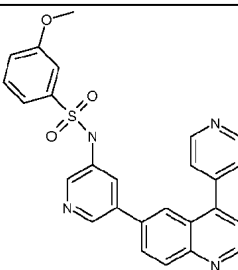
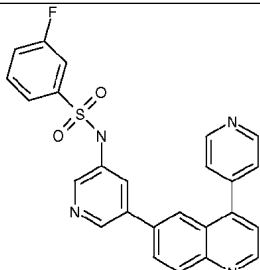
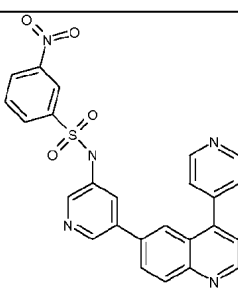
15 Розчин 5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-3-піридинаміну (82 мг, 0,27 ммоль) у безводному піридині (2,0 мл) обробляли бездомішковим 2,4-дифторбензолсульфонілхлоридом однією порцією. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім очищали безпосередньо препаративною ВЕРХ. Об'єднані бажані фракції випаровували при зниженому тиску для видалення органічних розчинників, потім розбавляли невеликими порціями насиченого розчину солі й насиченого водного розчину бікарбонату натрію. Основний

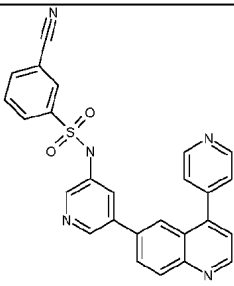
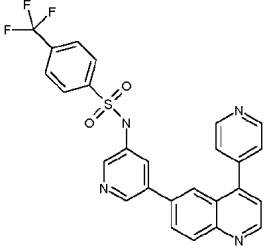
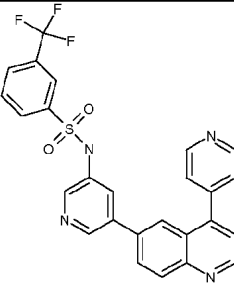
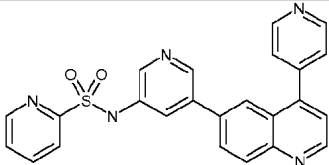
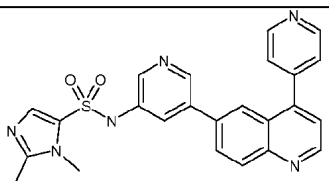
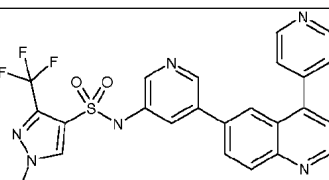
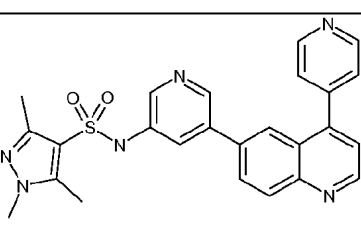
20 розчин екстрагували етилацетатом, потім екстракти сушили над безводним сульфатом натрію й випаровували при зниженому тиску. Отриману безбарвну плівку кристалізували з

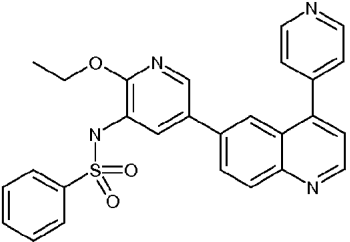
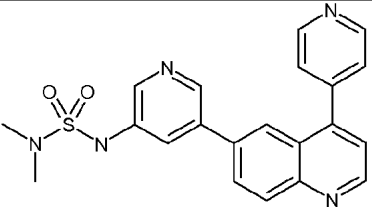
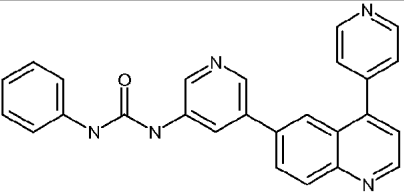
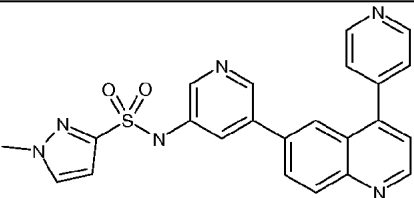
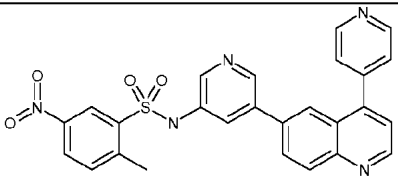
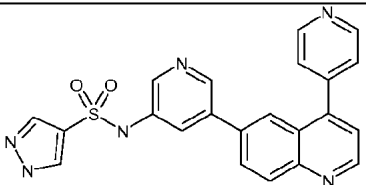
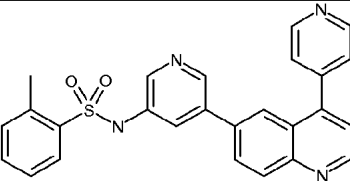
метиленхлориду й діетилового ефіру. Тверді речовини відокремлювали фільтруванням, прополіскували діетиловим ефіром і потім сушили у вакуумі, отримуючи цільову сполуку (219 мг, 48 %) у вигляді білої твердої речовини. MS(ES)⁺ m/e 475[M+H]⁺.

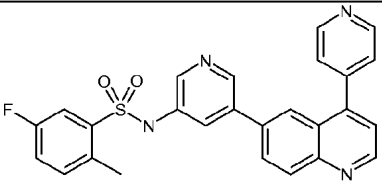
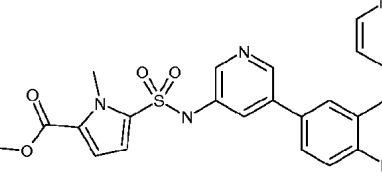
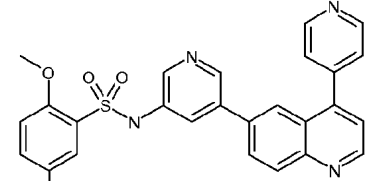
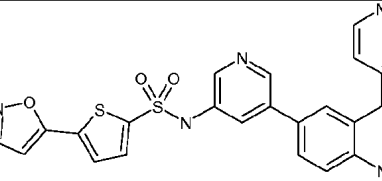
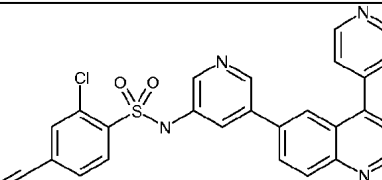
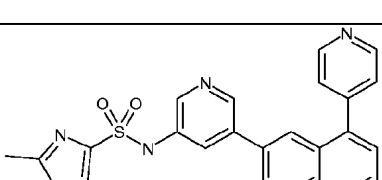
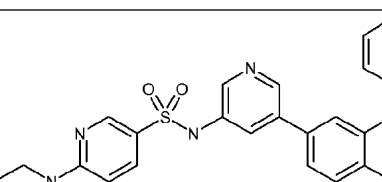
Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 230:

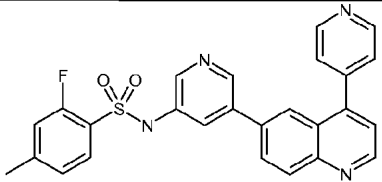
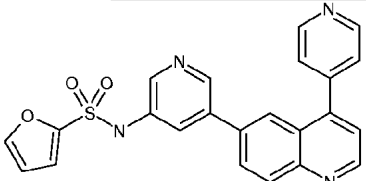
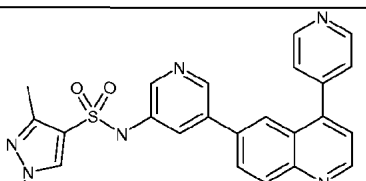
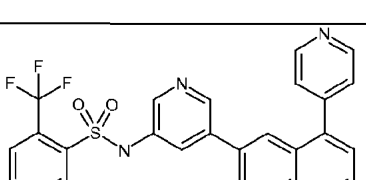
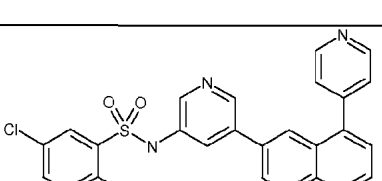
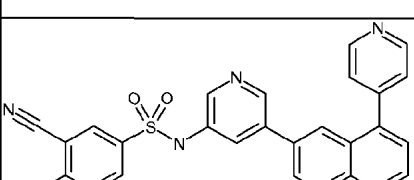
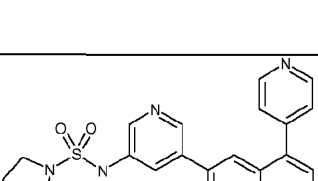
Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
231		443
232		445
233		458
234		499
235		419
236		403
237		439
238		453

312		457
313		457
314		469
315		457
316		484

317		464
318		507
319		507
320		440.1
321		457.1
322		511.1
323		471.2

324		483.1
325		406.3
326		418.3
327		443.2
328		498.2
329		429
330		453

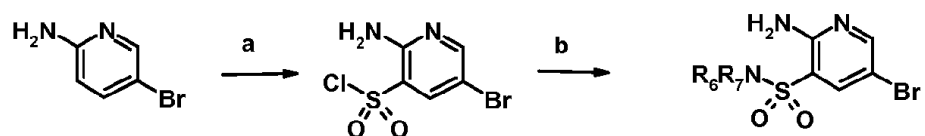
331		471.2
332		500.3
333		547.0, 549.1
334		512.2
335		498.2
336		457.1
337		525.4

338		471.2
339		429.1
340		457.1
341		507
342		507
343		481.9
344		432.2

Деякі комерційно недоступні гетероарил(R1)броміди отримували й піддавали поєднанню з відповідним бороновим ефіром або бороною кислотою, як вказано вище.

5

Схема 12:

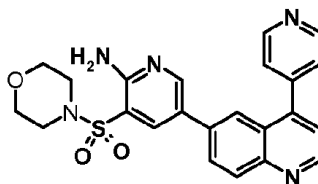


Умови: а) Хлорсульфонова кислота, 0 °С – нагрівання при кипінні з обернутим холодильником; б) морфолін, піридин, діоксан, 5 °С – кімнатна температура - 50 °С.

Приклад 239

3-(4-Морфолінілсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін

5



а) 2-Аміно-5-бром-3-піридинсульфонілхлорид

До охолодженого (0 °С) розчину хлорсульфонової кислоти (58 мл) при енергійному перемішуванні, порціями додавали 5-бром-2-піридинамін (15 г, 86,7 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння з обернутим холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали на лід (~100 г) при енергійному перемішуванні. Отриманий жовтий осад відокремлювали фільтруванням при відсмоктуванні, промивали охолодженою водою й петролейним ефіром, з одержанням цільової сполуки у вигляді оранжево-жовтої твердої речовини (18,1 г, 77 % вихід). $MC(ES)^+ m/e 272,8[M+H]^+$.

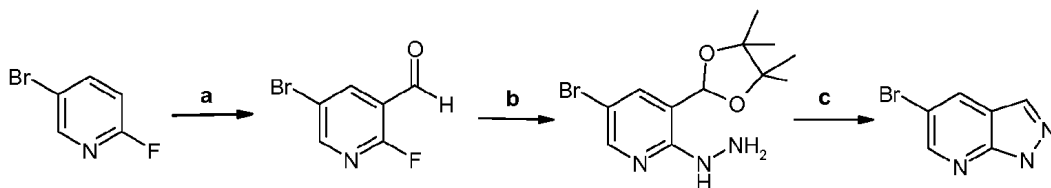
б) 5-бром-3-(4-морфолінілсульфоніл)-2-піридинамін

До розчину 2-аміно-5-бром-3-піридинсульфонілхлориду (0,50 г, 1,84 ммоль) у безводному діоксані (2 мл), охолодженому до 5 °С, додавали морфолін (0,16 мл, 1,84 ммоль), з подальшим додаванням піридину (0,174 мл, 2,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім нагрівали при 50 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури утворювали білий осад, який відокремлювали фільтруванням при відсмоктуванні, промивали водою й петролейним ефіром, з одержанням цільової сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0,539 г, 91 % вихід). $MC(ES)^+ m/e 323,9[M+H]^+$.

с) 3-(4-Морфолінілсульфоніл)-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-піридинамін

Суміш 5-бром-3-(4-морфолінілсульфоніл)-2-піридинаміну (0,296 г, 0,92 ммоль), 4-(4-піридиніл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хіноліну (0,306 мг, 0,92 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцен]дихлорпаладієвого(II) комплексу з дихлорметаном (1:1)(37,6 мг, 0,046 ммоль), 2М водного розчину K_2CO_3 (5 мл) і діоксану (5 мл) нагрівали при 100 °С протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури органічний шар відокремлювали й водну порцію тричі екстрагували $EtOAc$. Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали двічі хроматографією на силікагелі (елюент: i) 1-5 % $MeOH$ у CH_2Cl_2 та ii) 0-20 % $MeOH$ у CH_2Cl_2), з одержанням цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини (150 мг, 37 % вихід). $MC(ES)^+ m/e 448,0[M+H]^+$.

Схема 13:

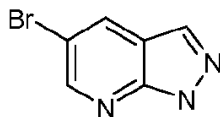


Умови: а) i) LDA, ТГФ -78 °С; ii) N-формілпіперидин -78 °С; б) i) пінакол, p-TsOH, бензол, кип'ятіння з обернутим холодильником; ii) безводний гідразин, DIPEA, EtOH, кип'ятіння з обернутим холодильником; з) конц. водн. HCl (36,5 %-38 %), EtOH, H_2O , 60 °С - кімнатна температура.

Приклад 240

5-Бром-1H-піразоло[3,4-b]піридин

45



а) 5-Бром-2-фтор-3-піридинкарбальдегід

Слідуючи методиці, описаній у публікації WO2006015124, і розтиранням неочищеного продукту в гексані замість кристалізації з циклогексану, одержували цільову сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (68 %). MC(ES)+ m/e 203,8, 205,7[M+H]⁺.

б) 5-бром-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-діоксолан-2-іл)-2(1H)-піридинонгідрозон

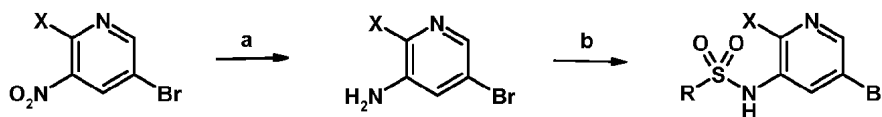
Слідуючи методиці, описаній у публікації WO2006015124, без додавання хлористого водню, отримували цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. MC(ES)+ m/e 317,9[M+H]⁺.

Неочищений продукт безпосередньо використовували на наступній стадії.

с) 5-Бром-1H-піразоло[3,4-b]піридин

Слідуючи методиці, описаній у публікації WO 2006015124, одержували цільову сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (94 %, 2 стадії). MC(ES)+ m/e 197,7, 199,7[M+H]⁺.

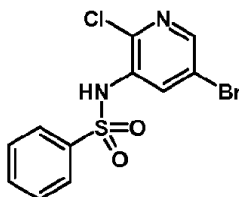
Схема 14:



Умови: а) Хлорид олова(II), концентрована HCl, кімнатна температура; б) R-сульфонілхлорид, піридин, метиленхлорид.

Приклад 241:

N-(5-Бром-2-хлор-3-піридиніл) бензолсульфонамід



а) 3-Аміно-5-бром-2-хлорпіридин

До перемішуваної суспензії 5-бром-2-хлор-3-нітропіридину (20,0 г, 84,2 ммоль) у концентрованій HCl (90 мл) додавали SnCl₂·2H₂O (60,0 г, 266 ммоль) порціями протягом 2 годин. (Реакційна суміш була дуже теплою на дотик.) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, виливали на лід і підлучували водним бн. розчином NaOH (300 мл). Отриману суспензію фільтрували, промивали H₂O й сушили у вакуумі, отримуючи цільову сполуку (15,53 г, 89 %) у вигляді не зовсім білої твердої речовини:

¹H ЯМР (400 МГц, Дмсо-d₆) δ м.д. 7,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,90 (ушир.с, 2H); MC(ES) m/e 206,7(M+H)⁺.

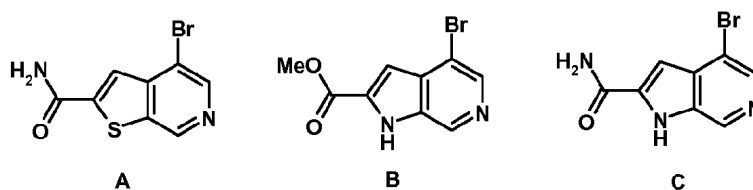
б) N-(5-Бром-2-хлор-3-піридиніл)бензолсульфонамід

До перемішуваного розчину 3-аміно-5-бром-2-хлорпіридину (5,0 г, 24 ммоль) у CH₂Cl₂ (50 мл) додавали піридин (3,0 мл, 37 ммоль), з подальшим додаванням бензолсульфонілхлориду (4,5 мл, 35ммоль) по краплях упродовж 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і випаровували насухо у вакуумі. Очищали флеш-хроматографією на силікагелі (15 % гексанах у CH₂Cl₂, потім від 0 до 5 % EtOAc у 15 % гексанах у CH₂Cl₂). Під час випаровування розчинників продукт розламувався. Отриману суспензію розбавляли гексаном, фільтрували й сушили у вакуумі, отримуючи цільову сполуку (2,89 г, 34 %) у вигляді білої твердої речовини. [Також утворювалася перекиваюча фракція, яка містила 30 % вихідного аміну (2,60 г)].

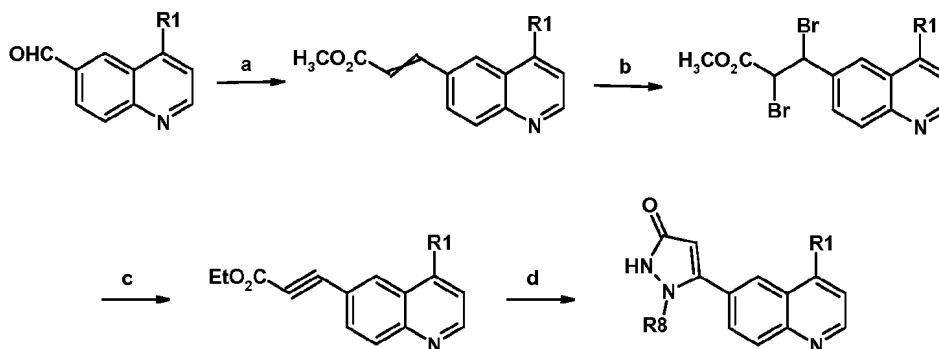
¹H ЯМР (400 МГц, Дмсо-d₆) δ м.д. 10,61 (ушир.с, , 1H), 8,41 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,73-7,77 (м, 2H), 7,67-7,72 (м, 1H), 7,56-7,64 (м, 2H); MC(ES)+ m/e 346,7 [M+H]⁺.

Інші комерційно недоступні гетероарил (R1) броміди отримували згідно з наступними опублікованими методиками й піддавали поєднанню з відповідним бороновим ефіром, як вказано вище:

WO 2005110410 використовували для одержання проміжних сполук А-С.



5 Схема 15:

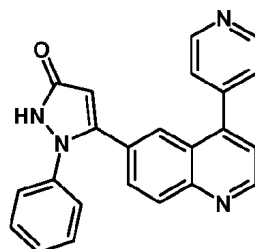


10 Умови: а) метил(трифенілфосфораніліден) ацетат, метанол, кімнатна температура; b) бром, метиленхлорид, кімнатна температура; c) i) гідроксид калію, етанол, 95(3; ii) сірчана кислота, етанол, 95 °С; d) трет-бутоксид калію, (R8)-гідразин, тетрагідрофуран, кімнатна температура - 65 °С.

Приклад 242

1-Феніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-он

15



а) Метил 3-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-пропеноат

20 Суміш 4-(4-піридиніл)-6-хінолінкарбальдегіду (2,29 г, 9,78 ммоль), метил(трифенілфосфораніліден)ацетату (3,30 г, 9,78 ммоль) у MeOH (75 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш випаровували при зниженому тиску й отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (1 % MeOH в EtOAc), отримуючи цільову сполуку (2,71 г, 95 %) у вигляді білої твердої речовини. MS(ES)⁺ m/e 291[M+H]⁺.

б) Метил 2,3-дибром-3-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]пропаноат

25 Розчин метил 3-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-пропеноату (2,71 г, 9,33 ммоль) у дихлорметані (90мл) обробляли чистим бездомішковим бромом (4,80 мл, 9,33 ммоль), потім перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Випаровування при зниженому тиску давало цільову сполуку (4,20 г, 100 %) у вигляді жовтої твердої речовини. MS(ES)⁺ m/e 451[M+H]⁺.

30 c) Етил 3-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-пропіоат

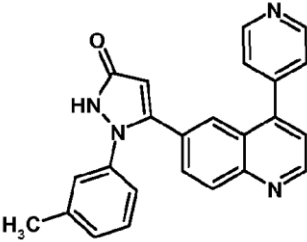
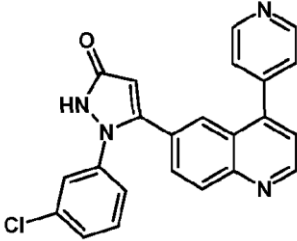
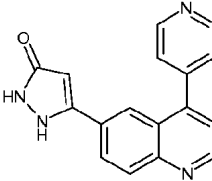
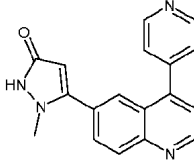
35 Суспензію метил 2,3-дибром-3-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]пропаноату (4,20 г, 9,33 ммоль) в етанолі (120 мл) обробляли твердими гранулами гідроксиду калію однією порцією, потім нагрівали при 95 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли етанолом (90 мл) і концентрованою H₂SO₄ (3 мл), потім нагрівали при 95 °С протягом 3,5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий

залишок брали в мінімальну кількість води, потім робили нейтральним шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO_3 . Розчин екстрагували EtOAc , екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували й випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc), отримуючи цільову сполуку (1,68 г, 60 %) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. $\text{MS(ES)}^+ m/e 303[\text{M}+\text{H}]^+$.

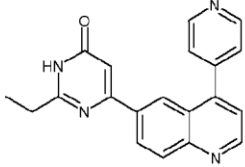
d) 1-феніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-он

Розчин фенілгідазину (0,093 мл, 0,95 ммоль) у безводному ТГФ (4,0 мл) обробляли 1М розчином трет-бутоксиду калію в ТГФ (1,89 мл, 1,89 ммоль). До отриманого розчину додавали розчин етил 3-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-2-пропіоату (0,268 г, 0,95 ммоль) у ТГФ (10 мл). Отриманий коричневий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім при 65°C протягом 1 години. Отриману помаранчеву суспензію охолоджували до кімнатної температури й потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок брали в насичений водний розчин NaHCO_3 , потім екстрагували метиленхлоридом, екстракти сушили над сульфатом натрію й потім випаровували при зниженому тиску. Отримане масло очищали ВЕРХ (ацетонітрил/вода, 5–80 % градієнт). Продукт концентрували до залишку, потім перекристалізували з етанолу, отримуючи цільову сполуку (0,020 г, 6 %) у вигляді білої твердої речовини. $\text{MS(ES)}^+ m/e 365[\text{M}+\text{H}]^+$.

Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 242:

Приклад	Структура	$\text{MS(ES)}^+ [\text{M}+\text{H}]^+$
243		379
244		399
245		289
246		303

Слідуючи методиці, використовуваній для одержання сполуки прикладу 242, 2-етил-6-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-4(1Н)-піримідинон був або може бути одержаний шляхом заміни гідрохлориду етилендіаміну гідазином. $\text{MS(ES)}^+ m/e 329[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
247		329

Слідуючи методиці, використовуваній для одержання сполуки прикладу 242, 2-феніл-5-[4-(4-піридиніл)-6-хінолініл]-1,2-дигідро-3Н-піразол-3-он був або може бути одержаний шляхом заміни алкінілметилового ефіру алкінілетиловим ефіром. MS(ES)⁺ m/e 365[M+H]⁺.

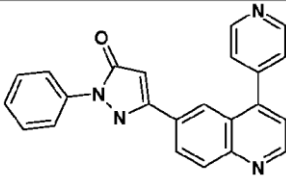
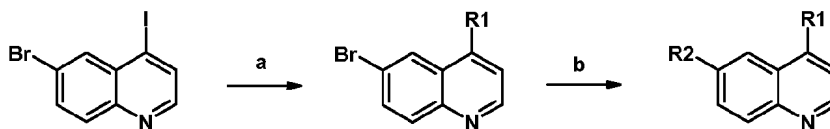
Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
248		365

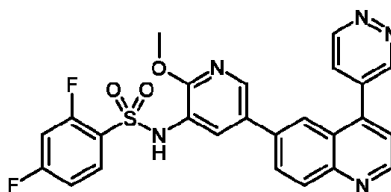
Схема 16:



Умови: а) арил(R1)станан, паладієвий каталізатор, діоксан, нагрівання; б) біс(пінаcolato)дйбор, ацетат калію, паладієвий каталізатор, діоксан, нагрівання; потім гетероарил(R2)бромід, паладієвий каталізатор, насичений водний розчин Na₂CO₃, діоксан, нагрівання.

Приклад 345

2,4-Дифтор-*n*-{2-(метилокси)-5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід



а) 6-бром-4-(4-піридазиніл)хінолін

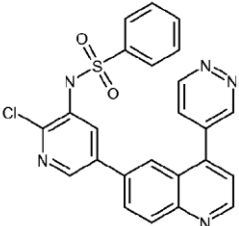
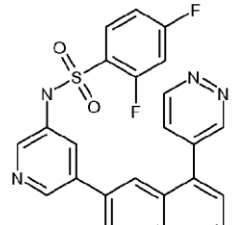
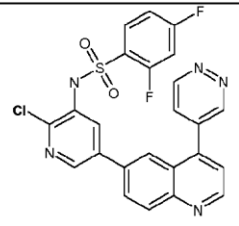
6-Бром-4-йодхінолін (17,43 г, 52,2 ммоль), 4-(трибутилстананіл)піридазину (19,27 г, 52,2 ммоль) і PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (2,132 г, 2,61 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (200 мл) і нагрівали до 105 °С. Через 3 години додавали ще паладієвого каталізатора й нагрівали протягом 6 годин. Концентрували й розчиняли в суміші метиленхлорид/метанол. Очищали колонковою хроматографією (комбіфлеш) з 2 % MeOH/EtOAc, одержуючи неочищену цільову сполуку. Її розтирали з EtOAc, отримуючи 6-бром-4-(4-піридазиніл)хінолін (5,8 г, 20,27 ммол, 38,8 % вихід). MS(ES)⁺ m/e 285,9, 287,9[M+H]⁺.

б) 2,4-Дифтор-*N*-{2-(метилокси)-5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-

піридиніл}бензолсульфонамід

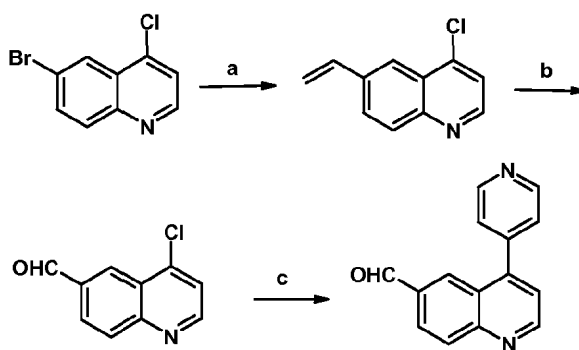
Суспензію 6-бром-4-(4-піридазиніл)хіноліну (4,8 г, 16,78 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (4,69 г, 18,45 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (530 мг, 0,649 ммоль) і ацетату калію (3,29 г, 33,6 ммоль) у безводному 1,4-діоксані (120 мл) нагрівали при 100 °C протягом 3 годин. За даними РХМС спостерігалось повне зникнення вихідного броміду. Реакційну суміш потім обробляли N-[5-бром-2-(метилокси)-3-піридиніл]-2,4-дифторбензолсульфонамідом (6,68 г, 17,61 ммоль) і ще однією порцією $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (550 мг, 0,673 ммоль), потім нагрівали при 110 °C протягом 16 годин. Реакційній суміші давали можливість остигнути до кімнатної температури, фільтрували й концентрували. Очищення залишку хроматографією (Analogix; 5 % Меон/5 % CH_2Cl_2 /90 % EtOAc) давало 6,5 г (76 %) бажаного продукту. МС(ES)+ m/e 505,9[M+H]⁺.

Наступні сполуки були або можуть бути одержані, слідуючи основним методикам, використовуваним для одержання сполуки прикладу 345:

Приклад	Структура	MS(ES) [M+H] ⁺
346		474
347		476
348		510

15

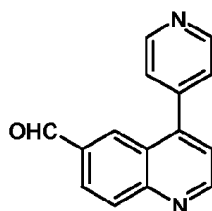
Проміжні сполуки:
Проміжна сполука 1
Схема А:



20

Умови: а) Трибутил(вініл)олово, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, діоксан, кип'ятіння з обернутим холодильником; б) OsO_4 , NaIO_4 , 2,6-лутидин, трет-BuOH, діоксан, H_2O , кімнатна температура; с) (4-піридил)боронова кислота, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2М K_2CO_3 , ДМФА, 100 °С.
4-(4-Піридиніл)-6-хінолінкарбальдегід

5



а) 4-Хлор-6-етенілхінолін

Суміш 6-бром-4-хлорхіноліну (6,52 г, 26,88 ммоль; див. J. Med. Chem., 21, 268 (1978)), трибутил(вініл)олово (8,95 г, 28,22 ммоль) і тетракистрифенілфосфінпаладію(0) (0,62 г, 0,54 ммоль) в 1,4-діоксані (150 мл) кип'ятили з обернутим холодильником протягом 2,0 годин, охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0-4 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$), одержуючи цільову сполуку (5,1 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. $\text{MS}(\text{ES})^+ m/e 190[\text{M}+\text{H}]^+$. Отриманий продукт безпосередньо використовували на наступній стадії.

б) 4-Хлор-6-хінолінкарбальдегід

Суміш 4-хлор-6-етенілхіноліну (5,1 г, 26,88 ммоль), 2,6-лутидину (5,76 г, 53,75 ммоль), (мета)періодату натрію (22,99 г, 107,51 ммоль) і оксиду осмію (5,48 г, 25 % розчину в трет-бутанолі, 0,538 ммоль) в суміші 1,4-діоксан: H_2O (350 мл 3:1 суміші) перемішували протягом 3,5 годин при кімнатній температурі й концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (CH_2Cl_2), одержуючи цільову сполуку (4,26 г, 83 % за 2 стадії) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. $\text{MS}(\text{ES})^+ m/e 192[\text{M}+\text{H}]^+$.

с) 4-(4-Піридиніл)-6-хінолінкарбальдегід

Суміш 4-хлор-6-хінолінкарбальдегіду (3,24 г, 16,92 ммоль), 4-піридилборонової кислоти (3,12 г, 25,38 ммоль), тетракистрифенілфосфінпаладію(0) (0,978 г, 0,846 ммоль) і 2М водного розчину K_2CO_3 (7,02 г, 50,76 ммоль, 25,4 мл 2М розчину) в ДМФА (100 мл) нагрівали при 100 °С протягом 3,0 годин і охолоджували до кімнатної температури. Суміш фільтрували через целіт і целіт промивали EtOAc . Фільтрат переносили в роздільну воронку, промивали водою й насиченим NaCl , сушили (Na_2SO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (5 % $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$), одержуючи цільову сполуку (2,03 г, 51 %) у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини. $\text{MS}(\text{ES})^+ m/e 235[\text{M}+\text{H}]^+$.

Проміжна сполука 2

Одержання 2-аміно-5-бром-N, N-диметил-3-піридинсульфонаміду



35

а) 2-Аміно-5-бром-3-піридинсульфонілхлорид

До охолодженого (0 °С) розчину хлорсульфонової кислоти (58 мл) при енергійному перемішуванні порціями додавали 5-бром-2-піридинамін (86,7 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння з обернутим холодильником протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали на лід (~100 г) при енергійному перемішуванні. Отриманий жовтий осад відокремлювали фільтруванням при відсмоктуванні, промивали охолодженою водою й петролейним ефіром, одержуючи цільову сполуку у вигляді оранжево-жовтої твердої речовини (18,1 г, 77 % вихід). $\text{MS}(\text{ES})^+ m/e 272,8[\text{M}+\text{H}]^+$.

*Інші сульфонілхлориди можуть бути отримані з використанням даної методики шляхом зміни вибору заміщеного арилу або гетероарилу.

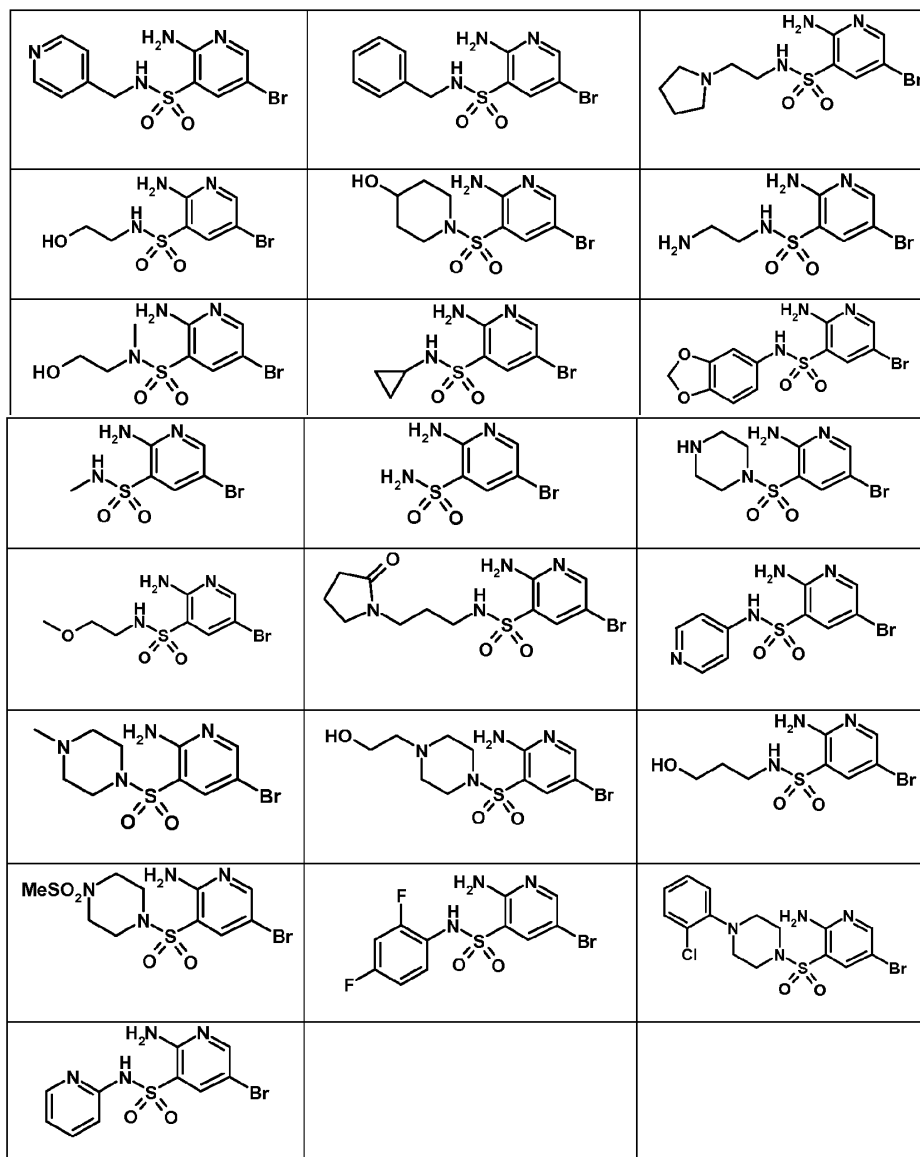
б) 2-Аміно-5-бром-N, N-диметил-3-піридинсульфонамід

До охолодженої (0 °С) суспензії 2-аміно-5-бром-3-піридинсульфонілхлориду (92,1 ммоль) у сухому 1,4-діоксані (92 мл) додавали піридин (101,3 ммоль), з подальшим додаванням 2М

розчину диметиламіну в ТГФ (101,3 ммоль). Реакційній суміші давали можливість остигнути до кімнатної температури протягом 2 годин, нагрівали до 50 °С протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури. Після відстоювання протягом 2 годин осад відокремлювали фільтруванням і прополіскували мінімальною кількістю холодної води. Сушка осад до постійної маси у високому вакуумі давала 14,1 г (55 %) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини. MS(ES)+ m/e 279,8, 282,0[M+H]⁺.

*Інші сульфонаміди були або можуть бути одержані з використанням даної методики шляхом зміни вибору сульфонілхлориду або аміну.

10

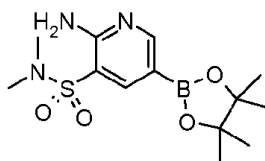


Проміжна сполука 3

Одержання 2-аміно-N,
піридинсульфонаміду

N-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-

15



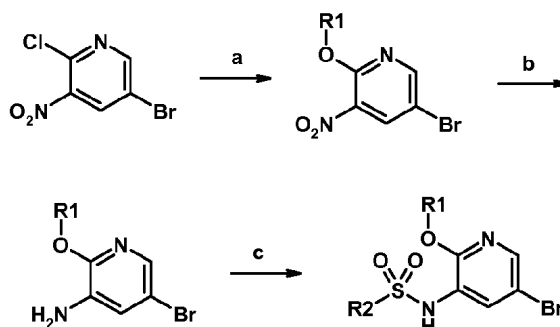
с) До розчину 2-аміно-5-бром-N, N-диметил-3-піридинсульфонаміду (7,14 ммоль) в 1,4-

діоксані (35 мл) додавали 4,4,4",4",5,5,5",5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (7,86 ммоль), ацетат калію (28,56 ммоль) і дихлорметановий комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (1:1) (0,571 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, повторно розчиняли в етилацетаті (50 мл) і очищали на діоксиді кремнію з використанням суміші 60 % етилацетат/гексани, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини (86 %).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,41 (д, 1H, J=1,52), 7,92 (д, 1H, J=1,77), 2,68 (с, 6H), 1,28 (с, 12H).

*З використанням даної методики зі зміною вибору арил або гетероарилброміду можуть бути отримані інші боронати й боронові кислоти.

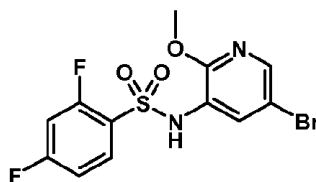
Схема 17:



Умови: а) NaO(R1), (R1)OH, від 0 °C до кімнатної температури; б) SnCl₂·2H₂O, етилацетат, кип'ятіння з обернутим холодильником; с) (R2)SO₂Cl, піридин, 0 °C до кімнатної температури.

Проміжна сполука 4

Одержання N-[5-бром-2-(метилокси)-3-піридиніл]-2,4-дифторбензолсульфонаміду



а) 5-бром-2-(метилокси)-3-нітропіридин

До охолодженого (0 °C) розчину 5-бром-2-хлор-3-нітропіридину (50 г, 211 ммоль) у метанолі (200мл) додавали по краплях упродовж 10 хвилин 20 % розчин метоксиду натрію (50 мл, 211 ммоль). Реакційну суміш, яка швидко ставала гетерогенною, залишали нагріватися до температури оточуючого середовища й перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, осад розбавляли водою (200 мл) і перемішували протягом 1 години. Тверді речовини фільтрували, промивали водою (3×100 мл) і сушили у вакуумній печі (40 °C), отримуючи 5-бром-2-(метилокси)-3-нітропіридин (36 г, 154 ммоль, 73,4 % вихід) у вигляді блідо-жовтого порошку. Первинний фільтрат концентрували у вакуумі і розбавляли водою (150 мл). Додавали насичений розчин хлориду амонію (25 мл) і суміш перемішували протягом 1 години. Тверді речовини фільтрували, промивали водою й сушили у вакуумній печі (40 °C), отримуючи ще один збір 5-бром-2-(метилокси)-3-нітропіридину (9 г, 38,6 ммоль, 18,34 % вихід). Загальний вихід=90 %. MS(ES)+m/e 232,8, 234,7 [M+H]⁺.

б) 5-бром-2-(метилокси)-3-піридинамін

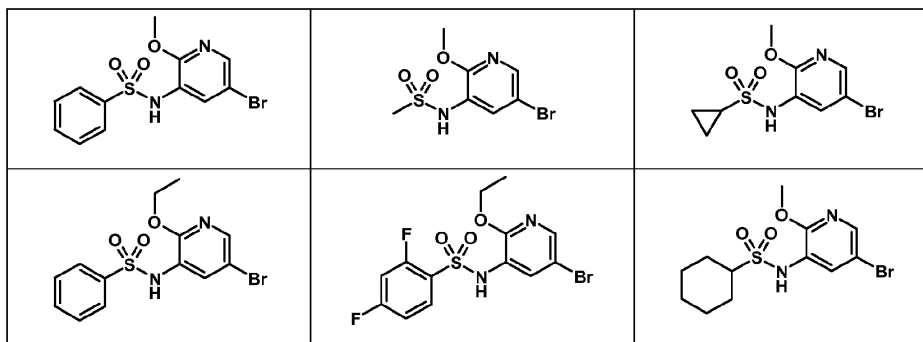
До розчину 5-бром-2-(метилокси)-3-нітропіридину (45 г, 193 ммоль) у етилацетаті (1 л) додавали дигідрат хлориду олова(II) (174 г, 772 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при кипінні з обернутим холодильником протягом 4 годин. РХ/МС показувала деяку кількість залишкової вихідної речовини, тому додавали 20 % мол. дигідрату хлориду олова (II) і продовжували нагрівання при температурі кипіння з обернутим холодильником. Через 2 години реакційну суміш залишали охолоджуватися до температури оточуючого середовища й концентрували у вакуумі. Залишок обробляли 2н розчином гідроксиду натрію й суміш перемішували протягом 1 години. Потім до суміші додавали метиленхлорид (1 л), суміш фільтрували через целіт і промивали метиленхлоридом (500 мл). Шари розділяли, органічні речовини сушили над

сульфатом магнію й концентрували, отримуючи 5-бром-2-(метилокси)-3-піридинамін (23 г, 113 ммоль, 58,7 % вихід). Продукт використовували неочищеним у подальших реакціях. МС(ES)+ m/e 201,9, 203,9 [M+H]⁺.

с) N-[5-бром-2-(метилокси)-3-піридиніл]-2,4-дифторбензолсульфонамід

- 5 До охолодженого (0 °C) розчину 5-бром-2-(метилокси)-3-піридинаміну (20,3 г, 100 ммоль) у піридині (200 мл) повільно додавали 2,4-дифторбензолсульфонілхлорид (21,3 г, 100 ммоль) протягом 15 хвилин (реакційна суміш ставала гетерогенною). Крижану баню видаляли й реакційну суміш перемішували при температурі оточуючого середовища протягом 16 годин, за цей час реакційну суміш розбавляли водою (500 мл), тверді речовини фільтрували й промивали
- 10 рясними кількостями води. Осад сушили у вакуумній печі при 50 °C, отримуючи N-[5-бром-2-(метилокси)-3-піридиніл]-2,4-дифторбензолсульфонамід (12 г, 31,6 ммоль, 31,7 % вихід) МС(ES)+ m/e 379,0, 380,9 [M+H]⁺.

- 15 *З використанням даної методики й шляхом варіювання вибору сульфонілхлориду й алкоксиду були отримані або можуть бути отримані інші N-[5-бром-2-(алкокси)-3-піридиніл]сульфонаміди.



Приклад композиції у вигляді капсул

- 20 Оральну дозовану форму для введення відповідно до даного винаходу отримували шляхом заповнення стандартних твердих желатинових капсул з двох частин інгредієнтами в пропорціях, показаних нижче в таблиці 1.

Таблиця I

Інгредієнти	Кількості
Сполука прикладу 1	25 мг
Лактоза	55 мг
Тальк	16 мг
Стеарат магнію	4 мг

- 25 Приклад композиції у вигляді ін'єктованого парентерального препарату

Ін'єктовану форму для введення, згідно з даним винаходом, отримували шляхом перемішування 1,5 % по масі сполуки прикладу 1 в 10 % за об'ємом пропіленгліколю у воді.

Приклад композиції у вигляді пігулок

- 30 Сахарозу, дигідрат сульфату кальцію й інгібітор PI3K, як показано в таблиці II нижче, змішували й гранулювали в показаних пропорціях з 10 % розчином желатину. Вологі гранули просіювали, сушили, змішували з крохмалем, тальком і стеариновою кислотою, просіювали й пресували в пігулки.

Таблиця II

Інгредієнти	Кількості
Сполука прикладу 1	20 мг
Дегідрат сульфату кальцію	30 мг
Сахароза	4 мг
Крохмаль	2 мг
Тальк	1 мг
Стеаринова кислота	0,5 мг

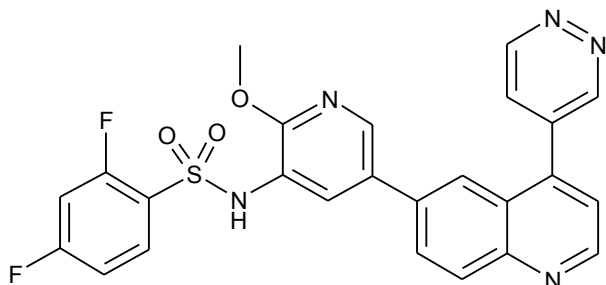
Хоча вище проілюстровані переважні варіанти здійснення винаходу, слід розуміти, що винахід не обмежується конкретними інструкціями, розкритими в даному описі, і що зберігається право на всі модифікації, що охоплюються обсягом поданих нижче пунктів формули винаходу.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що являє собою 2,4-дифторо-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід формули

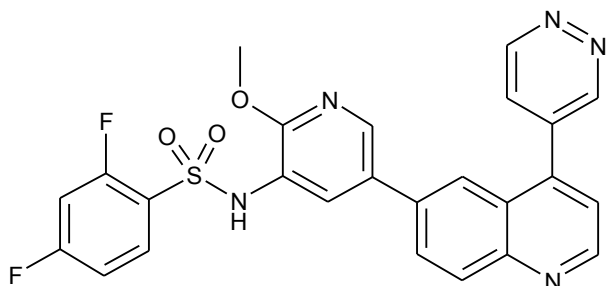
10



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, що являє собою 2,4-дифторо-N-{2-(метилокси)-5-[4-(4-піридазиніл)-6-хінолініл]-3-піридиніл}бензолсульфонамід

15



3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в медичній терапії.

20

4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування в інгібуванні однієї або більше фосфатоінозитид 3-кіназ PI3K у людини.

25

5. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування при лікуванні одного або більше хворобливих станів, вибраних з групи, що складається з аутоімунних розладів, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, алергії, астми, панкреатиту, мультиорганної недостатності, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, раку, рухливості сперматозоїдів, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата й пошкоджень (уражень) легенів, у людини.

30

6. Сполука за п. 1 та/або її фармацевтично прийнятна сіль та принаймні один антинеопластичний агент, як-от вибраний з групи, що складається з антимікротрубочкових агентів, координаційних комплексів платини, алкілюючих агентів, антибіотичних агентів, інгібіторів топоізомерази II, антиметаболітів, інгібіторів топоізомерази I, гормонів і гормональних аналогів, інгібіторів шляху сигнальної трансдукції, інгібіторів ангиогенезу нерцепторної тирозинкінази, імунотерапевтичних агентів, проапоптотичних агентів та інгібіторів передачі сигналів клітинного циклу, для застосування у спільному введенні для лікування раку.

35

7. Сполука для застосування за п. 5, де хворобливий стан вибраний з групи, що складається із розсіяного склерозу, псоріазу, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака, запального захворювання кишечника, запалення легенів, тромбозу, інфекції/запалення головного мозку, менінгіту й енцефаліту.

40

8. Сполука за п. 5, де хворобливий стан вибраний з групи, що складається з: хвороби Альцгеймера, хвороби Хантінгтона, травми ЦНС, удару та ішемічних станів.

9. Сполука за п. 5, де хворобливий стан вибраний з групи, що складається з: атеросклерозу, гіпертрофії серця, дисфункції серцевих міоцитів, підвищеного кров'яного тиску і звуження судин.

10. Сполука за п. 5, де хворобливий стан вибраний з групи, що складається з: хронічного обструктивного захворювання легенів, анафілактичного шоку, фіброзу, псоріазу, алергічних

захворювань, астми, удару, ішемії-реперфузії, агрегації/активації тромбоцитів, атрофії/гіпертрофії скелетних м'язів, рекрутменту лейкоцитів у ракових тканинах, ангіогенезу, інвазивного метастазу, меланому, саркоми Капоші, гострих і хронічних бактеріальних і вірусних інфекцій, сепсису, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата, гломерулосклерозу, гломерулонефриту, прогресуючого ренального фіброзу, ендотеліальних і епітеліальних пошкоджень у легенях і запалення легеневих дихальних шляхів.

11. Сполука за п. 5, де захворюванням є рак.

12. Сполука за п. 11, де рак вибраний з групи, що складається з: гліом головного мозку, гліобластом, лейкоїд, синдрому Баннайана-Зонана, хвороби Коудена, хвороби Лермітта-Дюкло, раку грудей, запального раку грудей, пухлини Вільмса, саркоми Юїнга, рабдоміосаркоми, епендимом, медулобластом, раку ободової кишки, раку голови й шиї, раку нирок, раку легень, раку печінки, меланому, раку яєчників, раку підшлункової залози, раку простати, саркоми, остеосаркоми, крупноклітинної пухлини кісток і щитовидної залози.

13. Сполука за п. 11, де рак вибраний з групи, що складається з: раку яєчників, раку підшлункової залози, раку грудей, раку простати й лейкоїд.

14. Застосування сполуки відповідно до п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для лікування одного або більше хворобливих станів, вибраних з групи, що складається з аутоімунних розладів, запальних захворювань, серцево-судинних захворювань, нейродегенеративних захворювань, алергії, астми, панкреатиту, мультиорганної недостатності, захворювань нирок, агрегації тромбоцитів, раку, рухливості сперматозоїдів, відторгнення при трансплантації, відторгнення трансплантата й пошкоджень (уражень) легень, у людини.

15. Сполука за п. 4, де зазначеною РІЗ-кіназою є РІЗK α .

16. Сполука за п. 4, де зазначеною РІЗ-кіназою є РІЗK γ .

17. Сполука за п. 4, де зазначеною РІЗ-кіназою є РІЗK δ .

18. Сполука за п. 5, де сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль уводять у складі фармацевтичної композиції.

19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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