



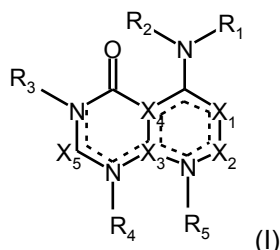
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98479** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2009 07471	(72) Винахідник(и): Дун Цин (US), Гун Сянчан (US), Келдор Стефен В. (US), Каноуні Тоуфіке (US), Скора Ніколас (US), Уоллейс Майкл Б. (US), Чжоу Фен (US)
(22) Дата подання заявки: 18.12.2007	(73) Власник(и): ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.05.2012	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/870,913	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1894932 A, 05.03.2008. US 2005222177 A1, 06.10.2005.
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 20.12.2006	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.10.2009, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.05.2012, Бюл.№ 10	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2007/087913, 18.12.2007	

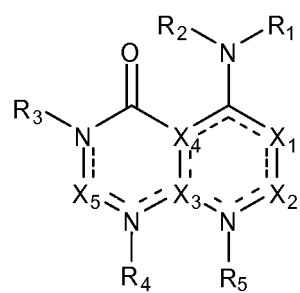
(54) ІНГІБІТОРИ МАРК/ЕРК-КІНАЗ**(57)** Реферат:

(I)

Надані сполуки зазначеної формули (I) для застосування з МЕК, де змінні є такими, як визначено в даному документі.

Також надані фармацевтичні композиції, набори і вироби, що містять такі сполуки; способи і проміжні сполуки для одержання сполук і застосування зазначених сполук.

UA 98479 C2



ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується сполук, які можна застосовувати для інгібування мітоген-активованих протеїнкіназ (також відомих як MEK і MAPK/ERK-кінази), таких як кіназа 1 мітоген-активованої протеїнкінази (також відома як MAPKK1, MAPK/ERK-кіназа 1 і MEK1) і кіназа 2 мітоген-активованої протеїнкінази (також відома як MAPKK2, MAPK/ERK-кіназа 2 і MEK2), а також композицій, наборів і виробів, які містять ці сполуки. Також винахід стосується способів інгібування активності MEK і/або ERK і способів лікування з використанням сполук за даним винаходом. Крім того, винахід стосується способів одержання сполук за даним винаходом, а також проміжних сполук, придатних у таких способах.

ПЕРЕДУМОВИ ВИНАХОДУ

Каскади передачі сигналу мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) залучені до клітинних процесів, таких як ріст, диференціювання і стресові реакції (J. Biol. Chem. (1993) 268, 14553-14556). До даного часу ідентифіковано чотири паралельних каскади MAPK: ERK1/ERK2, JNK, p38 і ERK5. Ці каскади являють собою лінійні кіназні каскади, оскільки MAPKKK фосфорилує і активує MAPKK, а MAPKK фосфорилує і активує MAPK. На сьогоднішній день, ідентифіковано сім гомологів MAPKK (MEK1, MEK2, MKK3, MKK4/SEK, MEK5, MKK6 і MKK7) і чотири сімейства MAPK (ERK1/2, JNK, p38 і ERK5). Активація цих каскадів регулює активність множини субстратів через фосфорилування. Ці субстрати включають: фактори транскрипції, такі як TCF, c-мус, ATF2 і компоненти AP-1, fos і Jun; компоненти клітинної поверхні EGF-R; компоненти цитозолу, включаючи PHAS-I, p90^{rsk}, cPLA₂ і c-Raf-1; і компоненти цитоскелета, такі як tau і MAP2. Каскади передачі сигналу MAPK залучені в контроль клітинних процесів, включаючи проліферацію, диференціювання, апоптоз і стресові реакції.

Серед відомих каскадів передачі сигналу MAPK, каскад RAF-MEK-ERK опосередковує проліферативну й антиапоптотичну передачу сигналу від факторів росту й онкогенних факторів, таких як мутантні фенотипи Ras і Raf, які забезпечують ріст, прогресування і метастазування пухлини. Завдяки його центральній ролі в опосередкуванні передачі сигналів, що забезпечують ріст, від множини рецепторів факторів росту, каскад RAF-MEK-ERK забезпечує молекулярні мішені з потенційно широким терапевтичним застосуванням, наприклад, при злоякісних і незлоякісних гіперпроліферативних порушеннях, імуномодулюванні і запаленні.

MEK займає стратегічне нижнє положення в каскаді RAF-MEK-ERK, що каталізує фосфорилування його MAPK-субстратів, ERK1 і ERK2. Anderson et al. "Requirement for integration of signals from two distinct phosphorylation pathways for activation of MAP kinase." Nature 1990, v.343, pp.651-653. У каскаді ERK, MAPKK відповідає MEK (ERK-кіназі MAP-кінази) і MAPK відповідає ERK (регульованій позаклітинними сигналами кіназі). Крім ERK1 і ERK2 не було ідентифіковано субстратів для MEK. Seger et al. "Purification and characterization of mitogen-activated protein kinase activator(s) from epidermal growth factor-stimulated A431 cells." J. Biol. Chem., 1992, v.267, pp.14373-14381. Ця строга селективність, на доповнення до унікальної здатності діяти як кінази з подвійною специфічністю, узгоджується з центральною роллю MEK в інтеграції сигналів у каскад MAPK. Також MEK, очевидно, строго зв'язується з MAP-кіназою перед її фосфорилуванням, що дозволяє припустити, що фосфорилування MAP-кінази за допомогою MEK може вимагати попередньої взаємодії між двома білками. Як ця вимога, так і незвичайна специфічність MEK, дозволяють припустити, що її механізм дії може досить відрізнитися від інших протеїнкіназ, щоб можна було знайти селективні інгібітори MEK, які можливо діють через алостатичні механізми, а не через звичайну блокаду АТР-зв'язувальної ділянки.

Конститутивна дія MAPK описана для >30% первинних пухлинних клітинних ліній, включаючи клітинні лінії, утворені з товстого кишечника, легені, молочної залози, підшлункової залози, яєчника і нирки. Hoshino et al. "Constitutive activation of the 41-/43-kDa mitogen-activated protein kinase signaling pathway in human tumors." Oncogene, 1999, v.18, pp.813-822. У пухлинній тканині були виявлені більш високі концентрації активної MAPK/ERK (pMAPK/pERK) у порівнянні з нормальною сусідньою тканиною. Sivaraman et al. "Hyperexpression of mitogen-activated protein kinase in human breast cancer." J. Clin. Invest., 1997, v.99, pp.1478-1483.

Існує постійна необхідність у виявленні нових лікарських засобів для лікування захворювань людини. MAPK/ERK-кінази, конкретно, але не обмежуючись ними, MEK1 і MEK2, є особливо привабливими мішенями для виявлення нових лікарських засобів внаслідок їх важливої ролі при злоякісних гіперпроліферативних порушеннях (наприклад, при раку головного мозку, легені, плоскоклітинному раку, раку сечового міхура, шлунка, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, ренальному раку, раку нирки, яєчника, передміхурової залози, колоректальному раку, раку передміхурової залози, товстого кишечника, епідермоїдному раку, раку стравоходу, яєчка, гінекологічному раку або раку щитовидної залози); незлоякісних гіперпроліферативних

порушеннях (наприклад, доброякісній гіперплазії шкіри (наприклад, псоріазі), рестенозі і доброякісній гіпертрофії передміхурової залози (BPH)); панкреатиті; захворюванні нирок; болю; профілактиці імплантації бластоцита; лікуванні захворювань, пов'язаних з утворенням судин або ангіогенезом (наприклад, ангіогенез пухлини, гостре і хронічне запальне захворювання, таке як ревматоїдний артрит, атеросклероз, запальне захворювання кишечника, захворювання шкіри, такі як псоріаз, екзема і склеродермія, діабет, діабетична ретинопатія, ретролентальна фіброплазія, пов'язана зі старінням дегенерація жовтої плями, гемангіома, гліома, меланома, саркома Капоши і рак яєчника, молочної залози, легені, підшлункової залози, передміхурової залози, товстого кишечника і епідермоїдного раку); астмі; хемотаксисі нейтрофілів; септичному шоку; опосередковуваних Т-клітинами захворюваннях, де може бути доцільною імунна супресія (наприклад, профілактика відторгнення трансплантата, реакція "трансплантат проти хазяїна", червоний вовчак, розсіяний склероз і ревматоїдний артрит); станах, де приплив нейтрофілів запускає руйнування тканини (наприклад, реперфузійне ушкодження при інфаркті міокарда й інсульті і запальному артриті); атеросклерозі; інгібуванні відповіді кератиноцитів на коктейлі з факторів росту; хронічному обструктивному захворюванні легень (COPD) і інших захворюваннях.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується сполук, які мають активність відносно інгібування MAPK/ERK-кіназ. Також даний винахід стосується композицій, виробів і наборів, що містять ці сполуки, а також способів інгібування MEK і способів лікування з використанням сполук за даним винаходом. Крім того, винахід стосується способів одержання сполук за даним винаходом, а також проміжних сполук, придатних у таких способах.

В одному варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка як активний інгредієнт містить інгібітор MEK за даним винаходом. Фармацевтичні композиції за винаходом необов'язково можуть містити 0,001%-100% одного або декількох інгібіторів за даним винаходом. Ці фармацевтичні композиції можна вводити або додатково вводити широкою множиною способів, включаючи, наприклад, введення перорально, парентерально, внутрішньочеревинно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, трансдермально, сублінгвально, внутрішньом'язово, ректально, трансбукально, інтраназально, за допомогою ліпосом, за допомогою інгаляції, вагінально, внутрішньоочним способом, за допомогою місцевої доставки (наприклад, за допомогою катетера або стента), підшкірно, усередину жирової тканини, усередину суглоба або інтратекально. Також композиції можна вводити або додатково вводити у формах з уповільненим вивільненням.

Також винахід стосується наборів і інших виробів для лікування хворобливих станів, пов'язаних з MEK.

В одному варіанті здійснення передбачений набір, який містить композицію, що містить щонайменше один інгібітор MEK за даним винаходом разом з інструкціями. В інструкціях може бути зазначені хворобливий стан, при якому слід вводити композицію, інформація про збереження, інформація про дозування і/або інструкції, що стосуються способу введення композиції. Також набір може містити пакувальні матеріали. Пакувальний матеріал може містити контейнер для зберігання композиції. Також набір необов'язково може містити додаткові компоненти, такі як шприци для введення композиції. Набір може містити композицію в дозованій формі для однократного або багаторазового введення.

В іншому варіанті здійснення передбачене виріб, який містить композицію, що містить щонайменше один інгібітор MEK за даним винаходом в сполученні з пакувальними матеріалами. Пакувальний матеріал може містити контейнер для збереження композиції. Контейнер необов'язково може містити ярлик, на якому зазначені хворобливий стан, при якому слід вводити композицію, інформація про збереження, інформація про дозування і/або інструкції, що стосуються способу введення композиції. Також набір необов'язково може містити додаткові компоненти, такі як шприци для введення композиції. Набір може містити композицію в дозованій формі для однократного або багаторазового введення.

Також передбачені способи одержання сполук, композицій і наборів за даним винаходом. Наприклад, у даному документі представлено декілька схем синтезу сполук за даним винаходом.

Також передбачені способи застосування сполук, композицій, наборів і виробів за даним винаходом.

В одному варіанті здійснення сполуки, композиції, набори і вироби застосовують для інгібування активності MEK і/або ERK. Зокрема, сполуки, композиції, набори і вироби можна застосовувати для інгібування активності MEK1. Крім того, сполуки, композиції, набори і вироби можна застосовувати для інгібування активності MEK2. Крім того, сполуки, композиції, набори і

вироби можна застосовувати для інгібування активності ERK1. Також сполуки, композиції, набори і вироби можна застосовувати для інгібування активності ERK2.

В іншому варіанті здійснення сполуки, композиції, набори і вироби застосовують для лікування хворобливого стану, при якому MEK і/або ERK мають активність, яка бере участь у патології і/або симптомології хворобливого стану.

В іншому варіанті здійснення сполуку за даним винаходом вводять суб'єкту, де активність MEK і/або ERK у суб'єкта змінена, переважно знижена.

В іншому варіанті здійснення суб'єкту вводять проліки сполуки за даним винаходом, які перетворюються у сполуку *in vivo*, де вона інгібує MEK і/або ERK.

В іншому варіанті здійснення передбачений спосіб інгібування MEK і/або ERK, який включає контактування MEK і/або ERK зі сполукою за даним винаходом.

В іншому варіанті здійснення передбачений спосіб інгібування MEK і/або ERK, який включає забезпечення наявності у суб'єкта сполуки за даним винаходом для інгібування MEK і/або ERK *in vivo*.

В іншому варіанті здійснення передбачений спосіб інгібування MEK і/або ERK, який включає введення суб'єкту першої сполуки, що перетворюється *in vivo* у другу сполуку, де друга сполука інгібує MEK і/або ERK *in vivo*. Слід зазначити, що сполуки за даним винаходом можуть являти собою першу або другу сполуку.

В іншому варіанті здійснення передбачений спосіб лікування, який включає введення сполуки за даним винаходом.

В іншому варіанті здійснення передбачений спосіб лікування у пацієнта стану, про який відомо, що він опосередковується MEK і/або ERK, або про який відомо, що він піддається лікуванню інгібіторами MEK, причому спосіб включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

В іншому варіанті здійснення передбачений спосіб лікування хворобливого стану, при якому MEK і/або ERK мають активність, яка робить внесок у патологію і/або симптомологію хворобливого стану, причому спосіб включає: забезпечення наявності сполуки за даним винаходом у суб'єкта в кількості, терапевтично ефективній при хворобливому стані.

В іншому варіанті здійснення, передбачений спосіб лікування хворобливого стану, при якому MEK і/або ERK мають активність, яка робить внесок у патологію і/або симптомологію хворобливого стану, причому спосіб включає: введення суб'єкту першої сполуки, що перетворюється *in vivo* у другу сполуку, так щоб друга сполука була присутня у суб'єкта в кількості, терапевтично ефективній при хворобливому стані. Слід зазначити, що сполуки за даним винаходом можуть являти собою першу або другу сполуку.

В іншому варіанті здійснення передбачений спосіб лікування хворобливого стану, при якому MEK і/або ERK мають активність, яка робить внесок у патологію і/або симптомологію хворобливого стану, причому спосіб включає: введення суб'єкту сполуки за даним винаходом, так щоб сполука була присутня у суб'єкта в кількості, терапевтично ефективній при хворобливому стані.

В іншому варіанті здійснення передбачений спосіб застосування сполуки за даним винаходом для одержання лікарського засобу для застосування при лікуванні хворобливого стану, про який відомо, що він опосередковується MEK і/або ERK, або про який відомо, що він піддається лікуванню інгібіторами MEK.

Відносно усіх із зазначених вище варіантів здійснення слід зазначити, що даний винахід призначений для того, щоб охоплювати усі фармацевтично прийнятні іонізовані форми (наприклад, солі) і сольвати (наприклад, гідрати) сполук, незалежно від того, чи зазначені такі іонізовані форми і сольвати, оскільки в даній галузі добре відоме введення фармацевтичних засобів в іонізованій або сольватованій формі. Також слід зазначити, якщо не зазначена конкретна стереохімія, що наведення сполуки має на увазі включення всіх можливих стереоізомерів (наприклад, енантіомерів або діастереомерів, залежно від кількості хіральних центрів), незалежно від того, чи присутня сполука як окремий ізомер або суміші ізомерів. Крім того, якщо немає інших вказівок, наведення сполуки має на увазі включення всіх можливих резонансних форм і таутомерів. Відносно формули винаходу, формулювання "сполука, яка містить формулу", "сполука, яка має формулу" і "сполука формули" мають на увазі включення сполуки і усіх фармацевтично прийнятних іонізованих форм і сольватів, усіх можливих стереоізомерів і всіх можливих резонансних форм і таутомерів, якщо в конкретному пункті формули винаходу конкретно не зазначене інше.

Крім того, слід зазначити, що також можна вводити проліки, які *in vivo* змінюються і перетворюються у сполуку за даним винаходом. Мають на увазі, що різні способи застосування сполук за даним винаходом включають, незалежно від того, чи вказано на доставку у формі

проліків, введення проліків, які перетворюються *in vivo* у сполуку за даним винаходом. Також слід зазначити, що визначені сполуки за даним винаходом можуть змінюватися *in vivo* перед інгібуванням МЕК і/або ЕРК, і, таким чином, вони самі можуть являти собою проліки для іншої сполуки. Такі проліки іншої сполуки можуть або не можуть незалежно самостійно мати інгібіторну активність відносно МЕК і/або ЕРК.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

На фіг. 1 представлені SEQ ID NO:1-6, на які в даній заявці наводяться посилання.

ВИЗНАЧЕННЯ

Якщо немає інших вказівок, для цілей цієї заявки подальші терміни, використовувані в описі і формулі винаходу, будуть мати наступні значення.

Слід зазначити, що, як використовують в описі і прикладеній формулі винаходу, форма однини включає форми множини об'єктів посилання, якщо контекст явно не вказує на інше. Крім того, визначення стандартних хімічних термінів можна знайти в довідкових виданнях, включаючи Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th ED." Vols. A (2000) і B (2001), Plenum Press, New York. Також, якщо немає інших вказівок, використовують загальноприйняті способи мас-спектрометрії, ЯМР, ВЕРХ, хімії білків, біохімії, способи рекомбінантних ДНК і фармакології, що належать до спеціальних знань.

"Аліциклічний" означає групу, яка містить структуру неароматичного кільця. Аліциклічні групи можуть бути насиченими або частково ненасиченими, з одним, двома або більше подвійними або потрійними зв'язками. Аліциклічні групи також необов'язково можуть містити гетероатоми, такі як азот, кисень і сірка. Атоми азоту необов'язково можуть бути кватернізованими або окисленими й атоми сірки необов'язково можуть бути окисленими. Приклади аліциклічних груп включають, але не обмежуються ними, групи з (C₃₋₈)кільцями, такі як циклопропіл, циклопентан, циклопентен, циклопентадієн, циклогексан, циклогексен, циклогексадієн, циклогептан, циклогептен, циклогептадієн, циклооктан, циклооктен і циклооктадієн.

"Аліфатичний" означає групу, яка характеризується прямим або розгалуженим розташуванням у ланцюзі атомів вуглецю, що її складають, і вона може бути насиченою або частково ненасиченою з одним, двома або трьома подвійними або потрійними зв'язками.

"Алкеніл" означає прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок (-CR=CR'- або -CR=CR'R", де кожний з R, R' і R" незалежно являє собою водень або інші замісники). Приклади алкенілу включають вініл, аліл, ізопропеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, 1-пропеніл, 2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл і т. п. У конкретних варіантах здійснення "алкеніл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₂₋₂₀)алкеніл, (C₂₋₁₅)алкеніл, (C₂₋₁₀)алкеніл, (C₂₋₅)алкеніл або (C₂₋₃)алкеніл. Альтернативно, "алкеніл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₂)алкеніл, (C₃)алкеніл або (C₄)алкеніл.

"Алкенілен" означає прямий або розгалужений двовалентний вуглецевий ланцюг, який має один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків (-CR=CR'-, де кожний з R і R' незалежно являє собою водень або інші замісники). Приклади алкенілену включають етен-1,2-дііл, пропен-1,3-дііл, метилен-1,1-дііл і т. п. У конкретних варіантах здійснення, "алкенілен", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₂₋₂₀)алкенілен, (C₂₋₁₅)алкенілен, (C₂₋₁₀)алкенілен, (C₂₋₅)алкенілен або (C₂₋₃)алкенілен. Альтернативно, "алкенілен", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₂)алкенілен, (C₃)алкенілен або (C₄)алкенілен.

"Алкокси" означає групу кисню, яка має додатковий алкільний замісник. Алкоксигрупи за даним винаходом необов'язково можуть бути заміщеними.

"Алкіл", представлений самостійно, означає прямий або розгалужений насичений або ненасичений аліфатичний радикал, який має ланцюг з атомів вуглецю, де необов'язково один або декілька атомів вуглецю заміщені киснем (див. "оксаалкіл"), карбонільною групою (див. "оксоалкіл"), сіркою (див. "тіоалкіл") і/або азотом (див. "азаалкіл"). Як правило, використовують (C_X)алкіл і (C_{X-Y})алкіл, де X і Y вказують на кількість атомів вуглецю в ланцюзі. Наприклад, (C₁₋₆)алкіл включає алкіли, які мають ланцюг з від 1 до 6 атомів вуглецю (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, вініл, аліл, 1-пропеніл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-метилаліл, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл і т. п.). Алкіл, представлений разом з іншим радикалом (наприклад, як у випадку арилалкілу, гетероарилалкілу і т.п.) означає прямий або розгалужений, насичений або ненасичений аліфатичний двовалентний радикал, який має зазначену кількість атомів, або, коли кількість атомів не зазначена, означає зв'язок (наприклад, (C₆₋₁₀)арил(C₁₋₃)алкіл включає бензил, фенетил, 1-фенілетил, 3-фенілпропіл, 2-тієнілметил, 2-піридинілметил і т. п.). У конкретних варіантах здійснення, "алкіл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може

являти собою (C₁₋₂₀)алкіл, (C₁₋₁₅)алкіл, (C₁₋₁₀)алкіл, (C₁₋₅)алкіл або (C₁₋₃)алкіл. Альтернативно, "алкіл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₁)алкіл, (C₂)алкіл або (C₃)алкіл.

"Алкілен", якщо немає інших вказівок, означає прямий або розгалужений, насичений або ненасичений аліфатичний двовалентний радикал. Як правило, використовують (C_x)алкілен і (C_{x-y})алкілен, де X і Y вказують на кількість атомів вуглецю в ланцюзі. Наприклад, (C₁₋₆)алкілен включає метилен (-CH₂-), етилен (-CH₂CH₂-), триметилен (-CH₂CH₂CH₂-), тетраметилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 2-бутенілен (-CH₂CH=CHCH₂-), 2-метилтетраметилен (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂-), пентаметилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) і т. п. У конкретних варіантах здійснення "алкілен", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₁₋₂₀)алкілен, (C₁₋₁₅)алкілен, (C₁₋₁₀)алкілен, (C₁₋₅)алкілен або (C₁₋₃)алкілен. Альтернативно, "алкілен", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₁)алкілен, (C₂)алкілен або (C₃)алкілен.

"Алкіліден" означає прямий або розгалужений, насичений або ненасичений аліфатичний радикал, зв'язаний з основною молекулою подвійним зв'язком. Як правило, використовують (C_x)алкіліден і (C_{x-y})алкіліден, де X і Y вказують на кількість атомів вуглецю в ланцюзі. Наприклад, (C₁₋₆)алкіліден включає метилен (=CH₂), етиліден (=CHCH₃), ізопропіліден (=C(CH₃)₂), пропіліден (=CHCH₂CH₃), аліліден (=CH-CH=CH₂) і т. п. У конкретних варіантах здійснення, "алкіліден", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₁₋₂₀)алкіліден, (C₁₋₁₅)алкіліден, (C₁₋₁₀)алкіліден, (C₁₋₅)алкіліден або (C₁₋₃)алкіліден. Альтернативно, "алкіліден", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₁)алкіліден, (C₂)алкіліден або (C₃)алкіліден.

"Алкініл" означає прямий або розгалужений вуглецевий ланцюг, який містить щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок (-C≡C- або -C≡CR, де R являє собою водень або інший замісник). Приклади алкінілу включають етиніл, пропаргіл, 3-метил-1-пентиніл, 2-гептиніл і т. п. У конкретних варіантах здійснення "алкініл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₂₋₂₀)алкініл, (C₂₋₁₅)алкініл, (C₂₋₁₀)алкініл, (C₂₋₅)алкініл або (C₂₋₃)алкініл. Альтернативно, "алкініл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₂)алкініл, (C₃)алкініл або (C₄)алкініл.

"Алкінілен" означає прямий або розгалужений двовалентний вуглецевий ланцюг, який має один або декілька вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків (-CR≡CR', де кожен R і R' незалежно являє собою водень або інші замісники). Приклади алкінілену включають етин-1,2-діл, пропін-1,3-діл і т. п. У конкретних варіантах здійснення, "алкінілен", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₂₋₂₀)алкінілен, (C₂₋₁₅)алкінілен, (C₂₋₁₀)алкінілен, (C₂₋₅)алкінілен або (C₂₋₃)алкінілен. Альтернативно, "алкінілен", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₂)алкінілен, (C₃)алкінілен або (C₄)алкінілен.

"Амідо" означає радикал -C(=O)-NR-, -C(=O)-NRR', -NR-C(=O)- і/або -NR-C(=O)R', де кожний з R і R' незалежно являє собою водень або інший замісник.

"Аміно" означає групу азоту, яка має додаткові замісники, де, наприклад, з азотом зв'язаний атом водню або вуглецю. Наприклад, репрезентативні аміногрупи включають -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH((C₁₋₁₀)алкіл), -N((C₁₋₁₀)алкіл)₂, -NH(арил), -NH(гетероарил), -N(арил)₂, -N(гетероарил)₂ і т. п. Необов'язково, два замісники разом з азотом також можуть утворювати кільце. Якщо немає інших вказівок, сполуки за винаходом, які містять аміногрупи, можуть включати їх захищені похідні. Придатні захисні групи для аміногруп включають ацетил, трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл і т. п.

"Тварина" включає людину, ссавців, що не належать до людини (наприклад, собак, кішок, кроликів, велику рогату худобу, коней, овець, коз, свиней, оленів і т. п.) і нессавців (наприклад, птахів і т. п.).

"Ароматичний" означає групу, де атоми, що її складають, утворюють ненасичену кільцеву систему, всі атоми в кільці є sp²-гібридизованими і загальна кількість pі-електронів дорівнює 4n+2. Ароматичне кільце може бути таким, що атоми кільця являють собою тільки атоми вуглецю або вони можуть включати вуглецеві і неуглецеві атоми (див. "гетероарил").

"Арил" означає моноциклічну або поліциклічну кільцеву систему, де кожне кільце є ароматичним або при конденсації з одним або декількома кільцями утворює ароматичну кільцеву систему. Якщо один або декілька атомів кільця не є атомами вуглецю (наприклад, являють собою N, S), арил є гетероарилом. Як правило, використовують (C_x)арил і (C_{x-y})арил, де X і Y вказують на кількість атомів вуглецю в кільці. У конкретних варіантах здійснення "арил", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₃₋₁₄)арил, (C₃₋₁₀)арил, (C₃₋₇)арил, (C₈₋₁₀)арил або (C₅₋₇)арил. Альтернативно, "арил", або окремо, або

представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₅)арил, (C₆)арил, (C₇)арил, (C₈)арил, (C₉)арил або (C₁₀)арил.

"Азаалкіл" і "аміноалкіл" означають алкіл, як визначено вище, за винятком випадку, коли один або декілька атомів вуглецю, що утворюють алкільний ланцюг, заміщені заміщеними або незаміщеними атомами азоту (-NR- або -NRR', де кожен R і R' незалежно являє собою водень або інші замісники). Наприклад, (C₁₋₁₀)азаалкіл стосується ланцюга, який містить між 1 і 10 атомами вуглецю й одним або декількома атомами азоту.

"Біциклоалкіл" означає насичену або частково ненасичену конденсовану з'єднану одним загальним атомом або місточковим зв'язком біциклічну кільцеву систему. У конкретних варіантах здійснення, "біциклоалкіл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₄₋₁₅)біциклоалкіл, (C₄₋₁₀)біциклоалкіл, (C₆₋₁₀)біциклоалкіл або (C₈₋₁₀)біциклоалкіл. Альтернативно, "біциклоалкіл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₈)біциклоалкіл, (C₉)біциклоалкіл або (C₁₀)біциклоалкіл.

"Біциклоарил" означає конденсовану з'єднану одним загальним атомом або місточковим зв'язком біциклічну кільцеву систему, де щонайменше одне з кілець, що складають систему, є ароматичним. Як правило, використовують (C_X)біциклоарил і (C_{X-Y})біциклоарил, де X і Y вказують на кількість атомів вуглецю в біциклічній кільцевій системі і прямо зв'язані з кільцем. У конкретних варіантах здійснення, "біциклоарил", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₄₋₁₅)біциклоарил, (C₄₋₁₀)біциклоарил, (C₆₋₁₀)біциклоарил або (C₈₋₁₀)біциклоарил. Альтернативно, "біциклоарил", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₈)біциклоарил, (C₉)біциклоарил або (C₁₀)біциклоарил.

Як використовують у даному документі, "кільце, що утворює внутрішній місток," і "кільце з внутрішнім містком" стосується кільця, яке зв'язане з іншим кільцем з утворенням сполуки, яка має біциклічну або поліциклічну структуру, де два атоми кільця, що є загальними для обох кілець, непрямо зв'язані один з одним. Невиключні приклади звичайних сполук, які мають кільце, що утворює внутрішній місток, включають борнеол, норборнан, 7-оксабіцикло[2.2.1]гептан і т. п. Одне або обидва кільця в біциклічній системі також можуть містити гетероатоми.

"Карбамоіл" означає радикал -OC(O)NRR', де кожний з R і R' незалежно являє собою водень або інші замісники.

"Карбоцикл" означає кільце, яке складається з атомів вуглецю.

"Карбоніл" означає радикал -C(=O)- і/або -C(=O)R, де R являє собою водень або інший замісник. Слід зазначити, що карбонільний радикал може бути додатково заміщений множиною замісників з утворенням різних карбонільних груп, включаючи кислоти, галогенангідриди, альдегіди, аміди, складні ефіри і кетони.

"Карбокси" означає радикал -C(=O)-O- і/або -C(=O)-OR, де R являє собою водень або інший замісник. Слід зазначити, що сполуки за винятком, які містять карбоксигрупи, можуть включати їх захищені похідні, тобто де кисень заміщений захисною групою. Придатні захисні групи для карбоксигруп включають бензил, трет-бутил і т. п.

"Ціано" означає радикал -CN.

"Циклоалкіл" означає неароматичну, насичену або частково ненасичену, моноциклічну, біциклічну або поліциклічну кільцеву систему. Як правило, використовують (C_X)циклоалкіл і (C_{X-Y})циклоалкіл, де X і Y вказують на кількість атомів вуглецю в кільцевій системі. Наприклад, (C₃₋₁₀)циклоалкіл включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, 2,5-циклогексадієніл, біцикло[2.2.2]октил, адамантан-1-іл, декагідронафтил, оксоциклогексил, діоксоциклогексил, тіоциклогексил, 2-оксобіцикло[2.2.1]гепт-1-ил і т. п. У конкретних варіантах здійснення, "циклоалкіл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₃₋₁₄)циклоалкіл, (C₃₋₁₀)циклоалкіл, (C₃₋₇)циклоалкіл, (C₈₋₁₀)циклоалкіл або (C₅₋₇)циклоалкіл. Альтернативно, "циклоалкіл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₅)циклоалкіл, (C₆)циклоалкіл, (C₇)циклоалкіл, (C₈)циклоалкіл, (C₉)циклоалкіл або (C₁₀)циклоалкіл.

"Циклоалкілен" означає двовалентну, насичену або частково ненасичену, моноциклічну, біциклічну або поліциклічну кільцеву систему. Як правило, використовують (C_X)циклоалкілен і (C_{X-Y})циклоалкілен, де X і Y вказують на кількість атомів вуглецю в кільцевій системі. У конкретних варіантах здійснення, "циклоалкілен", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₃₋₁₄)циклоалкілен, (C₃₋₁₀)циклоалкілен, (C₃₋₇)циклоалкілен, (C₈₋₁₀)циклоалкілен або (C₅₋₇)циклоалкілен. Альтернативно, "циклоалкілен", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою (C₅)циклоалкілен, (C₆)циклоалкілен, (C₇)циклоалкілен, (C₈)циклоалкілен, (C₉)циклоалкілен або (C₁₀)циклоалкілен.

"Захворювання" конкретно включає будь-який хворобливий стан тварини або її частини і включає хворобливий стан, який може бути викликаний медичною або ветеринарною терапією, застосованою у цієї тварини, тобто "побічними ефектами" такої терапії, або він може бути властивий цій терапії.

5 Як використовують у даному документі, "конденсоване кільце" стосується кільця, яке зв'язане з іншим кільцем з утворенням сполуки, яка має біциклічну структуру, де атоми кільця, що є загальними для обох кілець, прямо зв'язані один з одним. Невиключні приклади звичайних конденсованих кілець включають декалін, нафталін, антрацен, фенантрен, індол, фуран, бензофуран, хінолін і т. п. Сполуки, які мають злиті кільцеві системи, можуть бути насиченими, частково ненасиченими, карбоциклічними, гетероциклічними, ароматичними, гетероароматичними і т. п.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

"Гетероалкіл" означає алкіл, як визначено в цій заявці, за умови, що один або декілька атомів в алкільному ланцюзі являють собою гетероатом. У конкретних варіантах здійснення, "гетероалкіл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₁₋₂₀)алкіл, гетеро(C₁₋₁₅)алкіл, гетеро(C₁₋₁₀)алкіл, гетеро(C₁₋₅)алкіл, гетеро(C₁₋₃)алкіл або гетеро(C₁₋₂)алкіл. Альтернативно, "гетероалкіл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₁)алкіл, гетеро(C₂)алкіл або гетеро(C₃)алкіл.

"Гетероарил" означає моноциклічну, біциклічну або поліциклічну ароматичну групу, де щонайменше один атом кільця являє собою гетероатом, а інші атоми кільця являють собою атоми вуглецю. Моноциклічні гетероарильні групи включають, але не обмежуються ними, циклічні ароматичні групи, що мають п'ять або шість атомів у кільці, де щонайменше один атом кільця являє собою гетероатом, а інші атоми кільця являють собою атоми вуглецю. Атоми азоту необов'язково можуть бути кватернізованими й атоми сірки необов'язково можуть бути окисленими. Гетероарильні групи за цим винаходом включають, але не обмежуються ними, групи, утворені з фурану, імідазолу, ізотіазолу, ізоксазолу, оксадіазолу, оксазолу, 1,2,3-оксадіазолу, піразину, піразолу, піридазину, піридину, піримідину, піроліну, тіазолу, 1,3,4-тіадіазолу, триазолу і тетразолу. "Гетероарил" також включає, але не обмежується ними, біциклічні або трициклічні кільця, де гетероарильне кільце конденсоване з одним або двома кільцями, незалежно вибраними з групи, яка складається з арильного кільця, циклоалкільного кільця, циклоалкенільного кільця і іншого моноциклічного гетероарильного або гетероциклоалкільного кільця. Ці біциклічні або трициклічні гетероарили включають, але не обмежуються ними, гетероарили, утворені з бензо[b]фурану, бензо[b]тіофену, бензімідазолу, імідазо[4,5-с]піридину, хіназоліну, тієно[2,3-с]піридину, тієно[3,2-б]піридину, тієно[2,3-б]піридину, індолізіну, імідазо[1,2-а]піридину, хіноліну, ізохіноліну, фталазину, хіноксаліну, нафтиридину, хінолізіну, індолу, ізоіндолу, індазолу, індоліну, бензоксазолу, бензопіразолу, бензотіазолу, імідазо[1,5-а]піридину, піразоло[1,5-а]піридину, імідазо[1,2-а]піримідину, імідазо[1,2-с]піримідину, імідазо[1,5-а]піримідину, імідазо[1,5-с]піримідину, піроло[2,3-б]піридину, піроло[2,3-с]піридину, піроло[3,2-с]піридину, піроло[3,2-б]піридину, піроло[2,3-д]піримідину, піроло[3,2-д]піримідину, піроло[2,3-б]піразину, піразоло[1,5-а]піридину, піроло[1,2-б]піридазину, піроло[1,2-с]піримідину, піроло[1,2-а]піримідину, піроло[1,2-а]піразину, триазо[1,5-а]піридину, птеридину, пурину, карбазолу, акридину, феназину, фенотіазену, феноксазину, 1,2-дигідропіроло[3,2,1-*h*]індолу, індолізіну, піридо[1,2-а]індолу і 2(1H)-піридинону. Біциклічні або трициклічні гетероарильні кільця можуть бути зв'язані з основною молекулою або через гетероарильну групу, або через арильну, циклоалкільну, циклоалкенільну або гетероциклоалкільну групу, з якою вони конденсовані. Гетероарильні групи за цим винаходом можуть бути заміщеними або незаміщеними. У конкретних варіантах здійснення, "гетероарил", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₁₋₁₃)арил, гетеро(C₂₋₁₃)арил, гетеро(C₂₋₆)арил, гетеро(C₃₋₉)арил або гетеро(C₅₋₉)арил. Альтернативно, "гетероарил", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₃)арил, гетеро(C₄)арил, гетеро(C₅)арил, гетеро(C₆)арил, гетеро(C₇)арил, гетеро(C₈)арил або гетеро(C₉)арил.

"Гетероатом" стосується атома, який являє собою атом не вуглецю. Конкретні приклади гетероатомів включають, але не обмежуються ними, азот, кисень і сірку.

55 "Гетероатомна група" включає групу, де атом, через який група зв'язана, являє собою атом не вуглецю. Приклади гетероатомних груп включають -NR-, -N⁺(O)⁻=, -O-, -S- або -S(O)₂-, де R являє собою водень або інший замісник.

"Гетеробіциклоалкіл" означає біциклоалкіл, як визначено в цій заявці, за умови, що один або декілька атомів у кільці являють собою гетероатом. Наприклад, гетеро(C₉₋₁₂)біциклоалкіл, як використовують у цій заявці, включає, але не обмежується ними, 3-азабіцикло[4.1.0]гепт-3-ил, 2-

азабіцикло[3.1.0]гекс-2-ил, 3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил і т. п. У конкретних варіантах здійснення "гетеробіциклоалкіл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₁₋₁₄)біциклоалкіл, гетеро(C₄₋₁₄)біциклоалкіл, гетеро(C₄₋₉)біциклоалкіл або гетеро(C₅₋₉)біциклоалкіл. Альтернативно, "гетеробіциклоалкіл", або окремо, або представлений

5 разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₅)біциклоалкіл, гетеро(C₆)біциклоалкіл, гетеро(C₇)біциклоалкіл, гетеро(C₈)біциклоалкіл або гетеро(C₉)біциклоалкіл.

"Гетеробіциклоарил" означає біциклоарил, як визначено в цій заявці, за умови, що один або декілька атомів у кільці являють собою гетероатом. Наприклад, гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарил, як використовують у цій заявці, включає, але не обмежується ними, 2-аміно-4-оксо-3,4-дигідрооптеридин-6-іл, тетрагідроізохінолініл і т. п. У конкретних варіантах здійснення "гетеробіциклоарил", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₁₋₁₄)біциклоарил, гетеро(C₄₋₁₄)біциклоарил, гетеро(C₄₋₉)біциклоарил або гетеро(C₅₋₉)біциклоарил. Альтернативно, "гетеробіциклоарил", або окремо, або представлений

10 разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₅)біциклоарил, гетеро(C₆)біциклоарил, гетеро(C₇)біциклоарил, гетеро(C₈)біциклоарил або гетеро(C₉)біциклоарил.

"Гетероциклоалкіл" означає циклоалкіл, як визначено в цій заявці, за умови, що один або декілька атомів, що утворюють кільце, являють собою гетероатом, незалежно вибраний з N, O або S. Невиключні приклади гетероциклоалкілу включають піперидил, 4-морфоліл, 4-піперазиніл, піролідиніл, пергідропіролізиніл, 1,4-діазпергідроепініл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл і т. п. У конкретних варіантах здійснення "гетероциклоалкіл", або окремо, або представлений

20 разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₁₋₁₃)циклоалкіл, гетеро(C₁₋₉)циклоалкіл, гетеро(C₁₋₆)циклоалкіл, гетеро(C₅₋₉)циклоалкіл або гетеро(C₂₋₆)циклоалкіл. Альтернативно, "гетероциклоалкіл", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₂)циклоалкіл, гетеро(C₃)циклоалкіл, гетеро(C₄)циклоалкіл, гетеро(C₅)циклоалкіл, гетеро(C₆)циклоалкіл, гетеро(C₇)циклоалкіл, гетеро(C₈)циклоалкіл або гетеро(C₉)циклоалкіл.

"Гетероциклоалкілен" означає циклоалкілен, як визначено в цій заявці, за умови, що один або декілька атомів вуглецю, що є членами кільця, заміщені гетероатомом. У конкретних варіантах здійснення, "гетероциклоалкілен", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₁₋₁₃)циклоалкілен, гетеро(C₁₋₉)циклоалкілен, гетеро(C₁₋₆)циклоалкілен, гетеро(C₅₋₉)циклоалкілен або гетеро(C₂₋₆)циклоалкілен. Альтернативно, "гетероциклоалкілен", або окремо, або представлений разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C₂)циклоалкілен, гетеро(C₃)циклоалкілен, гетеро(C₄)циклоалкілен, гетеро(C₅)циклоалкілен, гетеро(C₆)циклоалкілен, гетеро(C₇)циклоалкілен, гетеро(C₈)циклоалкілен або гетеро(C₉)циклоалкілен.

25

"Гідрокси" означає радикал -ОН.

"IC₅₀" означає молярну концентрацію інгібітору, яка приводить до 50% інгібування заданого ферменту.

"Іміно" означає радикал -CR(=NR') і/або -C(=NR')-, де кожний з R і R' незалежно являють собою водень або інший замісник.

"Ізомери" означають сполуки, які мають однакові молекулярні формули, але відрізняються структурою або послідовністю зв'язування їх атомів або розташуванням їх атомів у просторі. Ізомери, які відрізняються розташуванням їх атомів у просторі, називають "стереоізомерами." Стереоізомери, які не є дзеркальними відображеннями один одного, називають "діастереомерами", а стереоізомери, які є несуміщуваними відображеннями, називають "енантіомерами" або іноді "оптичними ізомерами". Атом вуглецю, зв'язаний з чотирма неідентичними замісниками, називають "хіральним центром". Сполука з одним хіральним центром має дві енантіомерні форми із протилежною хіральністю. Суміш двох енантіомерних форм називають "рацемічною сумішшю". Сполука, яка має більше одного хірального центра, має 2ⁿ⁻¹ енантіомерних пари, де n являє собою кількість хіральних центрів. Сполуки з не більше

40 ніж одним хіральним центром можуть існувати або як окремий діастереомер, або як суміш діастереомерів, називана "діастереомерною сумішшю". Коли наявний один хіральний центр, стереоізомер може характеризуватися абсолютною конфігурацією хірального центра. Абсолютна конфігурація стосується розташування в просторі замісників, зв'язаних з хіральним центром. Енантіомери характеризуються абсолютною конфігурацією їх хіральних центрів і їх описують за допомогою правил R- і S-упорядковування Cahn, Ingold і Prelog. Правила стереохімічної номенклатури, способи визначення стереохімії і розділення стереоізомерів добре відомі в даній галузі (наприклад, див. "Advanced Organic Chemistry", 4th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 1992).

"Відхідна група" означає групу зі значенням, звичайно асоційованим з нею в синтетичній органічній хімії, тобто атом або групу, що витісняється в умовах реакції (наприклад,

60

алкілування). Приклади відхідних груп включають, але не обмежуються ними, галоген (наприклад, F, Cl, Br і I), алкіл (наприклад, метил і етил) і сульфонілокси (наприклад, мезилокси, етансульфонілокси, бензолсульфонілокси і тозиллокси), тіометил, тіенілокси, дигалогенфосфіноілокси, тетрагалогенфосфокси, бензилокси, ізопропілокси, ацилокси і т. п.

"Група, яка забезпечує розділення на X атомів," і "лінкер, який забезпечує розділення на X атомів", між двома іншими групами, означають, що ланцюг з атомів, що прямо зв'язують дві інші групи, має довжину X атомів. Коли X наведений як діапазон (наприклад, X_1 - X_2), тоді довжина ланцюга з атомів складає щонайменше X_1 і не більше ніж X_2 атомів. Зрозуміло, що ланцюг з атомів може бути утворений сполученням атомів, включаючи, наприклад, атоми вуглецю, азоту, сірки і кисню. Крім того, кожен атом необов'язково може бути зв'язаний з одним або декількома замісниками, залежно від валентності. Крім того, ланцюг атомів може утворювати частину кільця. Таким чином, в одному варіанті здійснення група, що забезпечує розділення на X атомів, між двома іншими групами (R і R') може бути представлена як $R-(L)_x-R'$, де кожен L незалежно вибраний із групи, яка складається з CR'' , NR''' , O, S, CO, CS, $C=NR''''$, SO, SO_2 і т. п., де будь-які два або більше з R'' , R''' , R'''' і R''''' , можуть бути узяті разом з утворенням заміщеного або незаміщеного кільця.

"Нітро" означає радикал $-NO_2$.

"Оксаалкіл" означає алкіл, як визначено вище, за винятком випадку, де один або декілька атомів вуглецю, що утворюють алкільний ланцюг, заміщені атомами кисню ($-O-$ або $-OR$, де R являє собою водень або інший замісник). Наприклад, окса(C_{1-10})алкіл стосується ланцюга, який містить між 1 і 10 атомами вуглецю й один або декілька атомів кисню.

"Оксоалкіл" означає алкіл, як визначено вище, за винятком випадку, де один або декілька атомів вуглецю, що утворюють алкільний ланцюг, заміщені карбонільними групами ($-C(=O)-$ або $-C(=O)-R$, де R являє собою водень або інший замісник). Карбонільна група може являти собою альдегід, кетон, складний ефір, амід, кислоту або галогенангідрид. Наприклад, оксо(C_{1-10})алкіл стосується ланцюга, який містить між 1 і 10 атомами вуглецю й одну або декілька карбонільних груп.

"Окси" означає радикал $-O-$ або $-OR$, де R являє собою водень або інший замісник. Таким чином, відзначається, що оксирадикал може бути додатково заміщений множиною замісників з утворенням різних оксигруп, включаючи гідрокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси або карбонілокси.

"Фармацевтично прийнятний" означає те, що придатне для одержання фармацевтичної композиції, яка, як правило, є безпечною, нетоксичною і ні біологічно, ні іншим способом небажаною, і включає те, що є прийнятним для ветеринарного застосування, а також для фармацевтичного застосування у людини.

"Фармацевтично прийнятні солі" означають солі сполук за даним винаходом, які є фармацевтично прийнятними, як визначено вище, і які мають необхідну фармакологічну активність. Такі солі включають кислотно-адитивні солі, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т. п.; або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, гептанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, маленова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, виннокам'яна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, о-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота, камфоросульфонова кислота, 4-метилбіцикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогептонова кислота, 4,4'-метиленбіс(3-гідроксі-2-ен-1-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, третинна бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамінова кислота, гідроксинафтоїна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота і т. п.

Фармацевтично прийнятні солі також включають основно-адитивні солі, які можуть утворюватися, коли наявні кислі протони здатні вступати в реакцію з неорганічними або органічними основами. Прийнятні неорганічні основи включають гідроксид натрію, карбонат натрію, гідроксид калію, гідроксид алюмінію і гідроксид кальцію. Прийнятні органічні основи включають етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, трометамін, N-метилглюкамін і т. п.

"Поліциклічне кільце" включає біциклічні і поліциклічні кільця. Окремі кільця, які складають поліциклічне кільце, можуть являти собою конденсовані зв'язані одним загальним атомом або містчковим зв'язком кільця.

"Проліки" означають сполуку, метаболічно перетворювану *in vivo* в інгібітор за даним винаходом. Проліки також самі можуть мати або можуть не мати активність відносно даного білка-мішені. Наприклад, сполуку, яка містить гідроксигрупу, можна вводити у вигляді складного ефіру, що перетворюється за допомогою гідролізу *in vivo* у гідроксисполуку. Придатні складні ефіри, які можуть перетворюватися *in vivo* у гідроксисполуку, включають ацетати, цитрати, лактати, фосфати, тартрати, малонати, оксалати, саліцилати, пропіонати, сукцинати, фумарати, малеати, метилен-біс-*b*-гідроксинафтоати, гентизати, ізетіонати, ди-*p*-толуолтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, *p*-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати, хінати, складні ефіри амінокислот і т. п. Аналогічно, сполуку, яка містить аміногрупу, можна вводити як амід, що перетворюється за допомогою гідролізу *in vivo* у сполуку аміну.

"Захищені похідні" означають похідні інгібіторів, у яких реакційноздатна ділянка або ділянки блоковані захисними групами. Захищені похідні придатні для одержання інгібіторів або самі можуть бути активними як інгібітори. Вичерпний перелік придатних захисних груп може бути знайдений у T.W. Greene, *Protecting groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

"Кільце" і "кільцева система" означають карбоциклічну або гетероциклічну систему і включають ароматичну і неароматичну системи. Система може бути моноциклічною, біциклічною або поліциклічною. Крім того, для біциклічних і поліциклічних систем окремі кільця, які містять поліциклічне кільце, можуть являти собою конденсовані зв'язані одним загальним атомом або містчковим зв'язком кільця.

"Суб'єкт" і "пацієнт" включають людину, ссавців, що не належать до людини (наприклад, собак, кішок, кроликів, велику рогату худобу, коней, овець, коз, свиней, оленів і т. п.) і нессавців (наприклад, птахів і т. п.).

"Замісник, який перетворюється у водень *in vivo*", означає будь-яку групу, що перетворюється в атом водню ферментативними або хімічними способами, включаючи, але не обмежуючись ними, гідроліз і гідрогеноліз. Приклади включають гідролізовні групи, такі як ацильні групи, групи, що мають оксикарбонільну групу, амінокислотні залишки, пептидні залишки, *o*-нітрофенілсульфеніл, триметилсиліл, тетрагідропіраніл, дифенілфосфініл і т. п.

Приклади ацильних груп включають форміл, ацетил, трифторацетил і т. п. Приклади груп, які мають оксикарбонільну групу, включають етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл [(CH₃)₃C-OCO-], бензилоксикарбоніл, *p*-метоксибензилоксикарбоніл, вінілоксикарбоніл, β-(*p*-толуолсульфоніл)-етоксикарбоніл і т. п. Приклади придатних амінокислотних залишків включають безпосередньо амінокислотні залишки й амінокислотні залишки, що захищені захисною групою. Придатні амінокислотні залишки включають, але не обмежуються ними, залишки Gly (гліцин), Ala (аланін; CH₃CH(NH₂)CO-), Arg (аргінін), Asn (аспарагін), Asp (аспарагінова кислота), Cys (цистеїн), Glu (глутамінова кислота), His (гістидин), Ile (ізолейцин), Leu (лейцин; (CH₃)₂CHCH₂CH(NH₂)CO-), Lys (лізин), Met (метіонін), Phe (фенілаланін), Pro (пролін), Ser (серин), Thr (треонін), Trp (триптофан), Tyr (тирозин), Val (валін), Nva (норвалін), Hse (гомосерин), 4-Hyp (4-гідроксипролін), 5-Hyl (5-гідроксилізин), Orn (орнітин) і β-Ala. Приклади придатних захисних груп включають групи, звичайно використовувані в синтезі пептидів, включаючи ацильні групи (такі як форміл і ацетил), арилметилоксикарбонільні групи (такі як бензилоксикарбоніл і *p*-нітробензилоксикарбоніл), трет-бутоксикарбонільні групи [(CH₃)₃C-OCO-] і т. п. Придатні пептидні залишки включають пептидні залишки, які містять два з п'яти, і необов'язково два з трьох, із зазначених вище амінокислотних залишків. Приклади таких пептидних залишків включають, але не обмежуються ними, залишки таких пептидів, як Ala-Ala [CH₃CH(NH₂)CO-NHCH(CH₃)CO-], Gly-Phe, Nva-Nva, Ala-Phe, Gly-Gly, Gly-Gly-Gly, Ala-Met, Met-Met, Leu-Met і Ala-Leu. Залишки цих амінокислот або пептидів можуть бути присутніми у стереохімічних конфігураціях D-форми, L-форми або їх сумішей. Крім того, амінокислотний або пептидний залишок може мати асиметричний атом вуглецю. Приклади придатних амінокислотних залишків, які мають асиметричний атом вуглецю, включають залишки Ala, Leu, Phe, Trp, Nva, Val, Met, Ser, Lys, Thr і Tyr. Пептидні залишки, які мають асиметричний атом вуглецю, включають пептидні залишки, що мають один або декілька амінокислотних залишків, що їх складають, які мають асиметричний атом вуглецю. Приклади придатних захисних груп амінокислот включають групи, звичайно використовувані в пептидному синтезі, включаючи ацильні групи (такі як форміл і ацетил), арилметилоксикарбонільні групи (такі як бензилоксикарбоніл і *p*-нітробензилоксикарбоніл), трет-бутоксикарбонільні групи [(CH₃)₃C-OCO-] і т. п. Інші приклади замісників, "перетворюваних у водень *in vivo*", включають групи, що видаляються відновленням і піддаються гідрогенолізу. Приклади придатних груп, що видаляються відновленням і піддаються гідрогенолізу, включають, але не обмежуються ними,

арилсульфонільні групи (такі як о-толуолсульфоніл); метильні групи, заміщені фенілом або бензилокси (такі як бензил, тритил і бензилоксиметил); арилметоксикарбонільні групи (такі як бензилоксикарбоніл і о-метоксибензилоксикарбоніл); і галогеноетоксикарбонільні групи (такі як β, β, β -трихлоретоксикарбоніл і β -йодетоксикарбоніл).

5 "Заміщений або незаміщений" означає, що дана група може складатися тільки з водневих замісників через доступні валентності (незаміщений) або вона може додатково містити один або декілька неводневих замісників через доступні валентності (заміщений), які в іншому випадку не вказуються в назві даної групи. Наприклад, ізопропіл є прикладом групи етилену, яка заміщена - CH_3 . Як правило, неводневий замісник може являти собою будь-який замісник, що може бути зв'язаний з атомом даної групи, яка зазначена як заміщена. Приклади замісників включають, але не обмежуються ними, альдегідну, аліциклічну, аліфатичну, (C_{1-10}) алкільну, алкіленову, алкіліденову, амідну, аміно, аміноалкільну, ароматичну, арильну, біциклоалкільну, біциклоарильну, карбамоїльну, карбоциклільну, карбоксильну, карбонільну групу, циклоалкільну, циклоалкіленову, складноєфірну, галогенову, гетеробіциклоалкільну, оксо, гідрокси, імінокетоніву, кетоніву, нітро, оксаалкільну й оксоалкільну групи, кожна з яких також не обов'язково може бути заміщеною або незаміщеною. В одному конкретному варіанті здійснення приклади замісників включають, але не обмежуються ними, водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10}) алкокси, (C_{4-12}) арилокси, гетеро (C_{1-10}) арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфоніл, сульфаніл, (C_{1-10}) алкіл, галоген (C_{1-10}) алкіл, гідроксі (C_{1-10}) алкіл, карбоніл (C_{1-10}) алкіл, тіокарбоніл (C_{1-10}) алкіл, сульфоніл (C_{1-10}) алкіл, сульфініл (C_{1-10}) алкіл, (C_{1-10}) азаалкіл, іміно (C_{1-10}) алкіл, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкіл, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-10}) алкіл, арил (C_{1-10}) алкіл, гетеро (C_{1-10}) арил (C_{1-5}) алкіл, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкіл, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкіл, (C_{3-12}) циклоалкіл, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл, (C_{9-12}) біциклоалкіл, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкіл, (C_{4-12}) арил, гетеро (C_{1-10}) арил, (C_{9-12}) біциклоарил і гетеро (C_{4-12}) біциклоарил. Крім того, замісник не обов'язково самостійно заміщений іншим замісником. В одному конкретному варіанті здійснення приклади додаткового замісника включають, але не обмежуються ними, водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10}) алкокси, (C_{4-12}) арилокси, гетеро (C_{1-10}) арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфоніл, сульфініл, (C_{1-10}) алкіл, галоген (C_{1-10}) алкіл, гідроксі (C_{1-10}) алкіл, карбоніл (C_{1-10}) алкіл, тіокарбоніл (C_{1-10}) алкіл, сульфоніл (C_{1-10}) алкіл, сульфініл (C_{1-10}) алкіл, (C_{1-10}) азаалкіл, іміно (C_{1-10}) алкіл, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкіл, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-10}) алкіл, арил (C_{1-10}) алкіл, гетеро (C_{1-10}) арил (C_{1-5}) алкіл, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкіл, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкіл, (C_{3-12}) циклоалкіл, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл, (C_{9-12}) біциклоалкіл, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкіл, (C_{4-12}) арил, гетеро (C_{1-10}) арил, (C_{9-12}) біциклоарил і гетеро (C_{4-12}) біциклоарил.

30 "Сульфініл" означає радикал $-\text{SO}-$ і/або $-\text{SO}-\text{R}$, де R являє собою водень або інший замісник. Слід зазначити, що сульфінільний радикал може бути додатково заміщений різними замісниками з утворенням різних сульфінільних груп, включаючи сульфінільні кислоти, сульфінаміди, сульфінільні складні ефіри і сульфоксиди.

40 "Сульфоніл" означає радикал $-\text{SO}_2-$ і/або $-\text{SO}_2-\text{R}$, де R являє собою водень або інший замісник. Слід зазначити, що сульфонільний радикал може бути додатково заміщений різними замісниками з утворенням різних сульфонільних груп, включаючи сульфонові кислоти, сульфонаміди, сульфонатні складні ефіри і сульфони.

45 "Терапевтично ефективна кількість" означає ту кількість, яка, при введенні тварині для лікування захворювання, є достатньою для здійснення такого лікування захворювання.

"Тіо" означає заміну кисню сіркою і включає, але не обмежується ними, групи, що містять -SR, -S- і =S.

50 "Тіоалкіл" означає алкіл, як визначено вище, за винятком того, що один або декілька атомів вуглецю, які утворюють алкільний ланцюг, заміщені атомами сірки ($-\text{S}-$ або $-\text{S}-\text{R}$, де R являє собою водень або інший замісник). Наприклад, тіо (C_{1-10}) алкіл стосується ланцюга, який містить між 1 і 10 атомів вуглецю й один або декілька атомів сірки.

55 "Тіокарбоніл" означає радикал $-\text{C}(=\text{S})-$ і/або $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}$, де R являє собою водень або інший замісник. Слід зазначити, що тіокарбонільний радикал може бути додатково заміщений різними замісниками з утворенням різних тіокарбонільних груп, включаючи тіокислоти, тіоаміди, складні тіоефіри і тіокетони.

"Лікування" або "проведення лікування" означає будь-яке введення сполуки за даним винаходом і включає:

(1) профілактику виникнення захворювання у тварини, яка може бути схильна до захворювання, але у якої ще відсутня або не виявляється патологія або симптомологія захворювання,

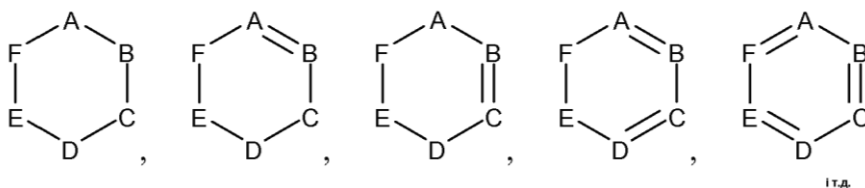
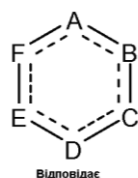
5 (2) інгібування захворювання у тварини, у якої наявна або виявляється патологія або симптомологія захворювання (тобто зупинення подальшого розвитку патології і/або симптомології), або

(3) пом'якшення захворювання у тварини, у якої наявна або виявляється патологія або симптомологія захворювання (тобто реверсію патології і/або симптомології).

10 Слід зазначити, відносно усіх визначень, представлених у даному документі, що визначення потрібно інтерпретувати як необмежені в тому розумінні, що крім зазначених можуть бути включені інші замісники. Таким чином, C₁алкіл вказує на те, що є один атом вуглецю, але не вказує на те, які на атомі вуглецю замісники. Таким чином, (C₁)алкіл включає метил (тобто -CH₃), а також -CRR'R", де кожний з R, R' і R" незалежно може являти собою водень або інший замісник, де атом, зв'язаний з вуглецем, являє собою гетероатом або ціано. Таким чином, 15 наприклад, усі з CF₃, CH₂OH і CH₂CN, є (C₁)алкілами. Аналогічно, такі терміни, як алкіламіно і т. п., включають діалкіламіно і т. п.

Мають на увазі, що сполука, що має формулу, яка представлена зі зв'язком у вигляді пунктирної лінії, включає формули, які необов'язково мають нуль, один або декілька подвійних зв'язків, як проілюстровано і показано нижче:

20



Крім того, мають на увазі, що атоми, які складають сполуки за даним винаходом, включають всі ізотопні форми таких атомів. Як використовують у даному документі, ізомери включають 25 атоми, які мають однакове атомне число, але відмінні масові числа. Як загальний приклад і не обмежуючись цим, ізомери водню включають тритій і дейтерій, а ізомери вуглецю включають ¹³C і ¹⁴C.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується сполук, які можна використовувати для інгібування мітоген-активованих протеїнкіназ (позначуваних в даному документі як MEK) і, зокрема, кінази 1 30 MAPK/ERK (позначуваної в даному документі як MEK1) і/або кінази 2 MAPK/ERK (позначуваної в даному документі як MEK2). Також даний винахід стосується фармацевтичних композицій, наборів і виробів, які містять такі сполуки. Крім того, даний винахід стосується способів і проміжних сполук, придатних для одержання сполук. Крім того, даний винахід стосується 35 способів застосування зазначених сполук. Слід зазначити, що сполуки за даним винаходом також можуть мати активність відносно інших членів того ж сімейства білків, і, таким чином, їх можна використовувати при хворобливих станах, пов'язаних з цими іншими членами сімейства.

MEK стосується сімейства ферментів-протеїнкіназ. Каскади мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK) еволюційно консервативні від дріжджів до людини і вони відповідають на 40 множині позаклітинних сигналів, індукуючих клітинне диференціювання і проліферацію. Каскад регульованої позаклітинними сигналами кінази (ERK) є одним із трьох основних каскадів передачі сигналу MAPK і є головним каскадом, який контролює проліферацію, міграцію, розподіл і диференціювання клітин (Schaeffer, H. J., and Weber, M. J. (1999) Mol. Cell. Biol. 19, 2435-2444). У цьому каскаді зв'язування GTP з білком Ras ініціює каскад із трьох протеїнкіназ, 45 що приводить до активації ERK за допомогою участі протеїнкіназ Raf-1 і MEK1/2. Кінази MEK1/2 являють собою треонін/тирозинкінази, що мають подвійну специфічність, які активують нижчерозташовану ERK-кіназу фосфорилуванням конкретних залишків треоніну і тирозину ERK, і самі активуються фосфорилуванням залишків серину MEK вищерозташованою RAF-кіназою.

MEK1 і MEK2 мають високу подібність амінокислотних послідовностей, зокрема в їх кіназних доменах, і обидві здатні фосфорилювати ERK (Zheng, C. F., and Guan, K. (1993) J. Biol. Chem. 268, 11435-11439).

Множина досліджень пов'язує каскад передачі сигналу RAF/MEK/ERK з ростом і виживанням множини різних пухлин людини, включаючи, але не обмежуючись ними, злоякісні пухлини товстого кишечника, підшлункової залози, яєчника і недрібноклітинний рак легені (розглянуто в: Sebolt-Leopold, J.S. and Herrera R. (2004) Nature Reviews: Cancer, 4, 937-947). З цих причин значний інтерес представляє розробка низькомолекулярних фармацевтичних інгібіторів цього каскаду.

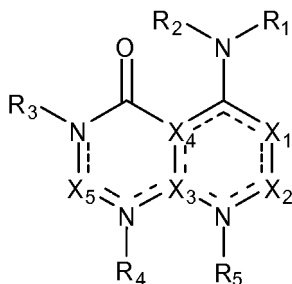
Слід зазначити, що сполуки за даним винаходом також можуть мати інгібіторну активність відносно інших членів сімейства протеїнкіназ і, таким чином, їх можна використовувати при хворобливих станах, пов'язаних з цими іншими членами сімейства.

Кристалічна структура MEK2

У Takeda San Diego, Inc. була розкрита кристалічна структура MEK2. Знання кристалічної структури використовували як орієнтир для розробки інгібіторів, представлених у даному документі. Загальна архітектура білків MEK нагадує консервативне укладання протеїнкінази з двох доменів, що складається з великого С-кінця, яке складається, головним чином, з домену у вигляді α -спіралі, і N-кінцевої частки меншого розміру, яка складається, головним чином, з β -шару. N-кінцева частка, головним чином, містить одну α -спіраль, названу контрольною або С-спіраллю, яка впливає на продуктивне зв'язування нуклеотидів в активному центрі, що розташований у щілині між двома доменами. Крім того, продуктивне зв'язування нуклеотидів і субстратів може залежати від активуючої петлі, або А-петлі, яка в активному стані знаходиться в подовженій конформації, але часто знаходиться в складеній неактивній конформації, яка щонайменше частково закриває активний центр. Фосфорилювання визначених залишків у А-петлі може сприяти стабілізації активної подовженої конформації. Загальні інгібіторні механізми для кіназ, як правило, націлені на структурні зміни в С-спіралі або А-петлі.

Інгібітори MEK1 і/або MEK2 і процеси їх одержання

В одному з аспектів, даний винахід стосується сполук, які придатні як інгібітори MEK. В одному варіанті здійснення інгібітори MEK за даним винаходом містять сполуку:



або її поліморф, сольват, складний ефір, таутомер, енантіомер, фармацевтично прийнятну або сіль проліки, де

кожний з X_1 і X_2 незалежно вибраний із групи, яка складається з CR_6R_7 , CO, CS і NR_8 ;

кожний з X_3 і X_4 незалежно вибраний із групи, яка складається з CR_7 і N;

X_5 вибраний із групи, яка складається з CR_6R_7 , CS і NR_8 ;

R_1 вибраний із групи, яка складається з (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним;

R_2 являє собою водень або замісник, перетворюваний *in vivo* у водень;

R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксіалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C₁₋₁₀)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, гідроксі(C₁₋₁₀)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

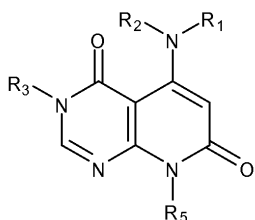
R_4 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10}) алкокси, (C_{4-12}) арилокси, гетеро (C_{1-10}) арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, амідо, (C_{1-10}) алкіламідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, амідо (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-10}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфаніл (C_{1-10}) алкілу, (C_{1-10}) азаалкілу, іміно (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-10}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) арил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_4 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_5 і R_4 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_5 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

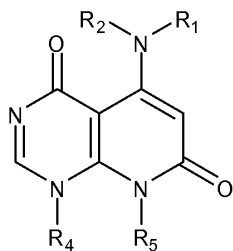
кожний з R_6 і R_7 незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{3-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_7 і R_5 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_7 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і

R_8 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10}) алкокси, (C_{4-12}) арилокси, гетеро (C_{1-10}) арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-10}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфаніл (C_{1-10}) алкілу, (C_{1-10}) азаалкілу, іміно (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) арил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_8 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

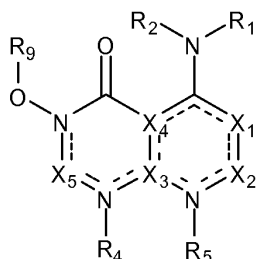
В іншому варіанті здійснення, інгібітори МЕК за даним винаходом містять:



В іншому варіанті здійснення, інгібітори МЕК за даним винаходом містять:



В іншому варіанті здійснення, інгібітори МЕК за даним винаходом містять:

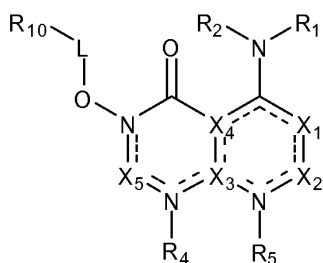


5

де

R₉ вибраний із групи, яка складається з водню, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

У наступному варіанті здійснення, інгібітори МЕК за даним винаходом містять:

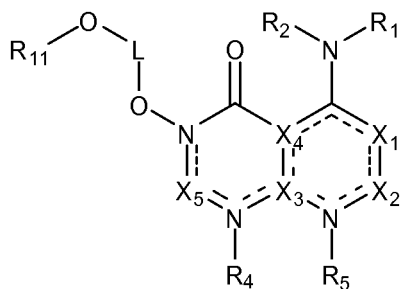


де

L відсутній або являє собою лінкер, який забезпечує розділення на 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів між атомами, з якими L зв'язаний, де атоми лінкера, які забезпечують розділення, вибрані з групи, яка складається з вуглецю, кисню, азоту і сірки; і

R₁₀ вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C₁₋₁₀)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфініл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

У наступному варіанті здійснення, інгібітори МЕК за даним винаходом містять:

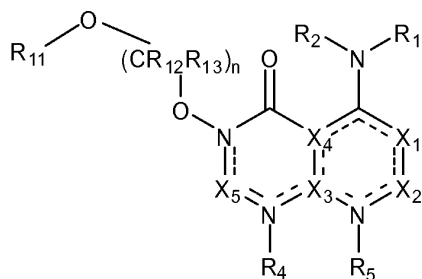


де

L відсутній або являє собою лінкер, який забезпечує розділення на 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів між атомами, з якими L зв'язаний, де атоми лінкера, які забезпечують розділення, вибрані з групи, яка складається з вуглецю, кисню, азоту і сірки; і

R₁₁ вибраний із групи, яка складається з водню, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

В іншому варіанті здійснення, інгібітори МЕК за даним винаходом містять:



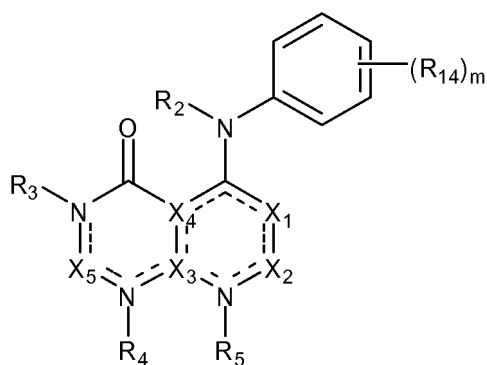
де

n вибрано з групи, яка складається з 1, 2, 3, 4, 5 і 6;

R₁₁ вибраний із групи, яка складається з водню, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним; і

кожен R₁₂ і R₁₃ незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C₁₋₁₀)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

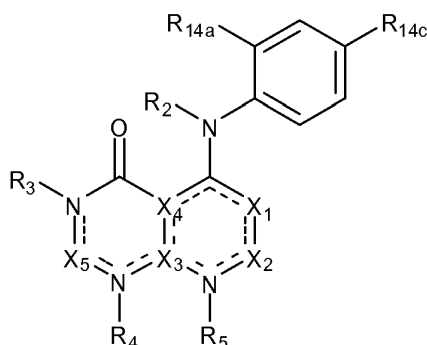
В іншому варіанті здійснення, інгібітори МЕК за даним винаходом містять:



де

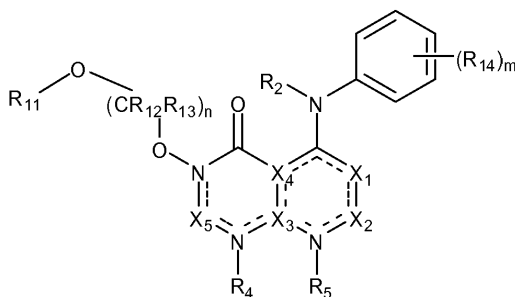
m вибрано з групи, яка складається з 0, 1, 2, 3, 4 і 5; і

- 5 кожен R₁₄ незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C₁₋₁₀)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або два R₁₄, узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце.
- 15 В іншому варіанті здійснення, інгібітори МЕК за даним винаходом містять:



де

- 20 кожний з R_{14a} і R_{14c} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C₁₋₁₀)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.
- 30 В іншому варіанті здійснення, інгібітори МЕК за даним винаходом містять:



де

m вибрано з групи, яка складається з 0, 1, 2, 3, 4 і 5;

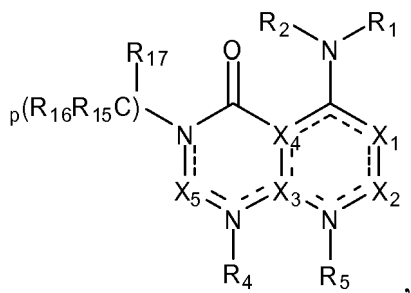
5 n вибрано з групи, яка складається з 1, 2, 3, 4, 5 і 6;

R₁₁ вибраний із групи, яка складається з водню, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним;

кожен R₁₂ і R₁₃ незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C₁₋₁₀)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним; і

кожен R₁₄ незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C₁₋₁₀)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або два R₁₄, узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце.

У наступному варіанті здійснення, інгібітори MEK за даним винаходом містять:



де

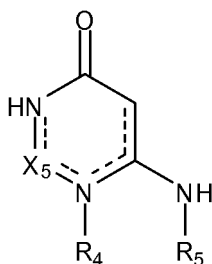
p вибрано з групи, яка складається з 1, 2, 3, 4 і 5;

кожен R₁₅ і R₁₆ незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C₁₋₁₀)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу,

гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним; і

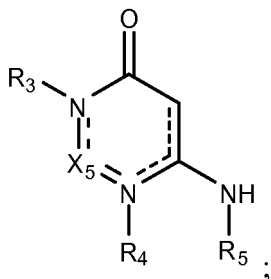
5 R₁₇ вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C₁₋₁₀)алкокси, (C₄₋₁₂)арилокси, гетеро(C₁₋₁₀)арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C₁₋₁₀)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, гідроксі(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₁₀)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₁₀)алкілу, сульфоніл(C₁₋₁₀)алкілу, сульфаніл(C₁₋₁₀)алкілу, (C₁₋₁₀)азаалкілу, (C₁₋₁₀)оксаалкілу, (C₁₋₁₀)оксоалкілу, іміно(C₁₋₁₀)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₁₀)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетеро(C₁₋₁₀)арил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₁₋₁₀)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

15 В іншому аспекті, даний винахід стосується способів одержання сполук, які придатні як інгібітори МЕК. В одному варіанті здійснення, способи включають стадії:
обробки сполуки формули



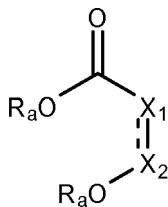
20

в умовах, при яких утворюється перший продукт реакції формули



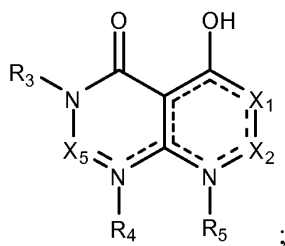
25

реакції першого продукту реакції зі сполукою формули



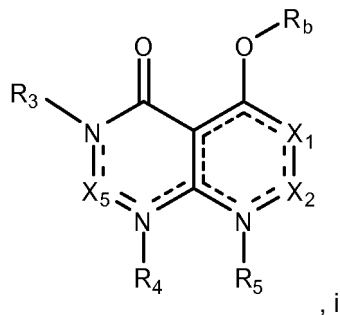
в умовах, при яких утворюється другий продукт реакції формули

30

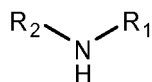


обробки другого продукту реакції в умовах, при яких утворюється третій продукт реакції формули

5

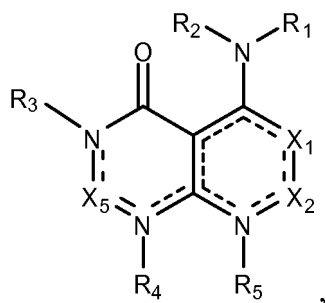


реакції третього продукту реакції зі сполукою формули



10

в умовах, при яких утворюється продукт формули



15

де

X являє собою галоген;

кожний з X₁ і X₂ незалежно вибраний із групи, яка складається з CR₆R₇, CO, CS і NR₈;

X₅ вибраний із групи, яка складається з CR₆R₇, CO, CS і NR₈;

20 кожен R_a незалежно являє собою заміщений або незаміщений (C₁₋₃)алкіл;

R_b, разом з O, з яким він зв'язаний, являє собою відхідну групу;

R₁ вибраний із групи, яка складається з (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним;

25 R₂ являє собою водень або замісник, перетворюваний *in vivo* у водень;

R₃ вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксialкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C₁₋₁₀)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C₁₋₁₀)алкілу, галоген(C₁₋₁₀)алкілу, гідроксі(C₁₋₁₀)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, карбоніл(C₁₋₃)алкілу, тіокарбоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфоніл(C₁₋₃)алкілу, сульфаніл(C₁₋₃)алкілу, аміно(C₁₋₁₀)алкілу, іміно(C₁₋₃)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетероарил(C₁₋₅)алкілу, (C₉₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋

$_{12}$ біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

R_4 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10})алкокси, (C_{4-12})арилокси, гетеро(C_{1-10})арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, амідо, (C_{1-10})алкіламідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, гідроксі(C_{1-10})алкілу, амідо(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-10})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-10})алкілу, сульфоніл(C_{1-10})алкілу, сульфініл(C_{1-10})алкілу, (C_{1-10})азаалкілу, іміно(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-10})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетеро(C_{1-10})арил(C_{1-5})алкілу, (C_{9-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{9-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_4 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

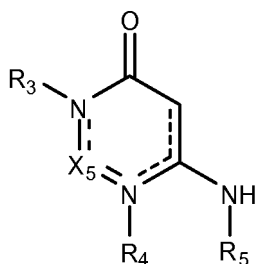
R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-3})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-3})алкілу, сульфоніл(C_{1-3})алкілу, сульфаніл(C_{1-3})алкілу, аміно(C_{1-10})алкілу, іміно(C_{1-3})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетероарил(C_{1-5})алкілу, (C_{9-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{3-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_5 і R_4 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_5 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

кожний з R_6 і R_7 незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-3})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-3})алкілу, сульфоніл(C_{1-3})алкілу, сульфаніл(C_{1-3})алкілу, аміно(C_{1-10})алкілу, іміно(C_{1-3})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетероарил(C_{1-5})алкілу, (C_{9-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{9-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_7 і R_5 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_7 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і

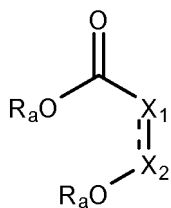
R_8 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10})алкокси, (C_{4-12})арилокси, гетеро(C_{1-10})арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, гідроксі(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-10})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-10})алкілу, сульфоніл(C_{1-10})алкілу, сульфаніл(C_{1-10})алкілу, (C_{1-10})азаалкілу, іміно(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-10})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетеро(C_{1-10})арил(C_{1-5})алкілу, (C_{9-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{9-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_8 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

В іншому варіанті здійснення способи включають стадії:

реакції сполуки формули

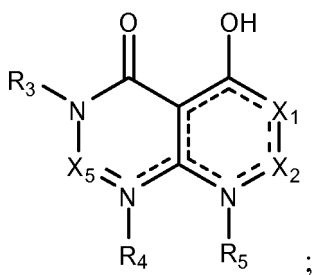


зі сполукою формули



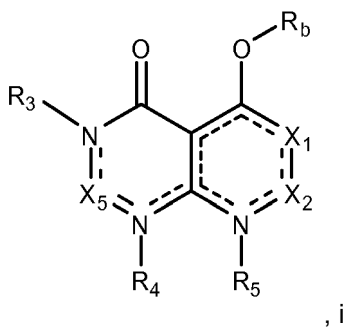
в умовах, при яких утворюється перший продукт реакції формули

5

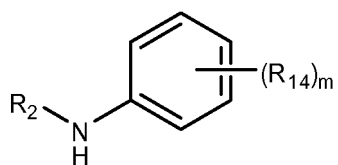


обробки першого продукту реакції в умовах, при яких утворюється другий продукт реакції формули

10

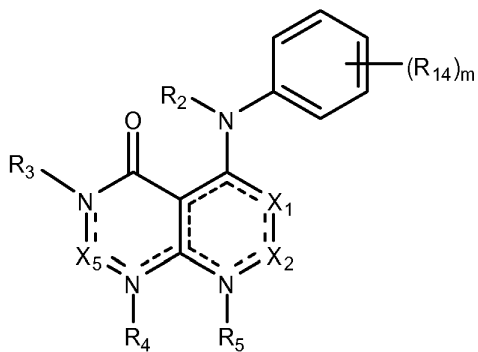


реакції другого продукту реакції зі сполукою формули



15

в умовах, при яких утворюється продукт формули



20

де

m вибрано з групи, яка складається з 0, 1, 2, 3, 4 і 5;

кожний з X_1 і X_2 незалежно вибраний із групи, яка складається з CR_6R_7 , CO, CS і NR_8 ;

X_5 вибраний із групи, яка складається з CR_6R_7 , CO, CS і NR_8 ;

5 кожен R_a незалежно являє собою заміщений або незаміщений (C_{1-3}) алкіл;

R_b , разом з O, з яким він зв'язаний, являє собою відхідну групу;

R_2 являє собою водень або замісник, перетворюваний *in vivo* у водень;

10 R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксіалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфініл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{3-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

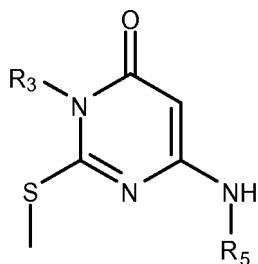
20 R_4 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10}) алкокси, (C_{4-12}) арилокси, гетеро (C_{1-10}) арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, амід, (C_{1-10}) алкіламіно, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, амід (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-10}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфаніл (C_{1-10}) алкілу, (C_{1-10}) азаалкілу, іміно (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-10}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) арил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_4 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

30 R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_5 і R_4 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_5 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

40 кожний з R_6 і R_7 незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{3-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_7 і R_5 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_7 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

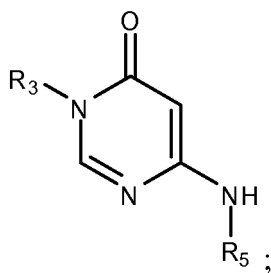
50 R_8 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10}) алкокси, (C_{4-12}) арилокси, гетеро (C_{1-10}) арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-10}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфініл (C_{1-10}) алкілу, (C_{1-10}) азаалкілу, іміно (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-10}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) арил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_8 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і

- кожен R_{14} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфініл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або два R_{14} , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце.
- В іншому варіанті здійснення, способи включають стадії:
- реакції сполуки формули



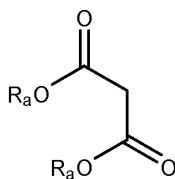
15

в умовах, при яких утворюється перший продукт реакції формули



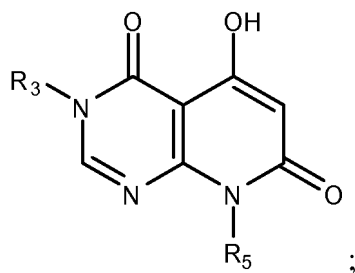
20

реакції першого продукту реакції зі сполукою формули



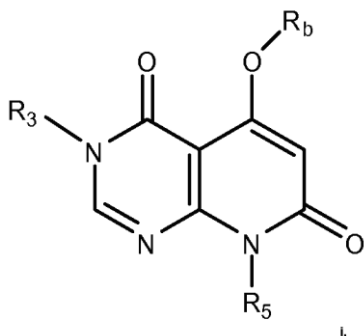
25

в умовах, при яких утворюється другий продукт реакції формули

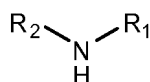


30

реакції другого продукту реакції з 4-метилбензол-1-сульфонілхлоридом в умовах, при яких утворюється третій продукт реакції формули

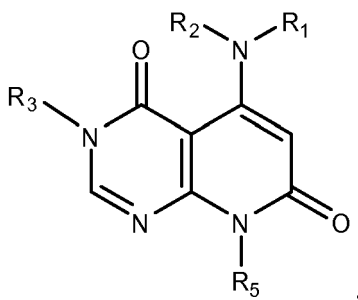


реакції третього продукту реакції зі сполукою формули



5

в умовах, при яких утворюється продукт формули



10

де кожен R_a незалежно являє собою заміщений або незаміщений (C_{1-3}) алкіл;

R_b , разом з O, з яким він зв'язаний, являє собою відхідну групу;

R_1 вибраний із групи, яка складається з (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним;

15

R_2 являє собою водень або замісник, перетворюваний *in vivo* у водень;

R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксіалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

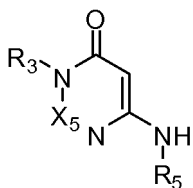
20

R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_5 і R_4 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_5 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

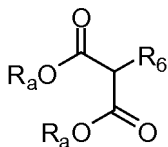
35

У наступному варіанті здійснення, способи включають стадії:

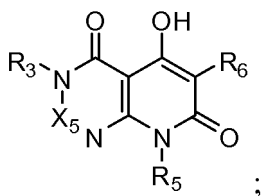
реакції сполуки формули



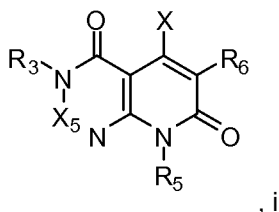
5 зі сполукою формули



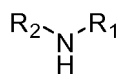
10 в умовах, при яких утворюється перший продукт реакції формули



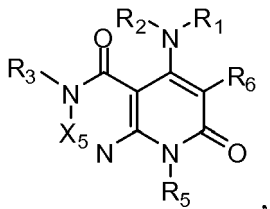
15 обробки першого продукту реакції в умовах, при яких утворюється другий продукт реакції формули



реакції другого продукту реакції зі сполукою формули



20 в умовах, при яких утворюється третій продукт реакції формули



25 де кожен Ra незалежно являє собою заміщений або незаміщений (C₁₋₃)алкіл;

R₁ вибраний із групи, яка складається з (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₉₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним;

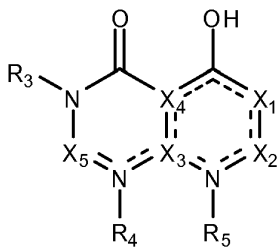
30 R₂ являє собою водень або замісник, перетворюваний *in vivo* у водень;

R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксіалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_5 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

R_6 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфініл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним; і X являє собою галоген.

В іншому аспекті, даний винахід стосується проміжних сполук, які придатні для одержання інгібіторів МЕК. В одному варіанті здійснення, проміжні сполуки містять



де кожний з X_1 і X_2 незалежно вибраний із групи, яка складається з CR_6R_7 , CO, CS і NR_8 ; кожний з X_3 і X_4 незалежно вибраний із групи, яка складається з CR_7 і N;

X_5 вибраний із групи, яка складається з CR_6R_7 , CS і NR_8 ;

R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксіалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

R_4 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10}) алкокси, (C_{4-12}) арилокси, гетеро (C_{1-10}) арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, амідо, (C_{1-10}) алкіламідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, амідо (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-10}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфаніл (C_{1-10}) алкілу, (C_{1-10}) азаалкілу, іміно (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-10}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_4 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

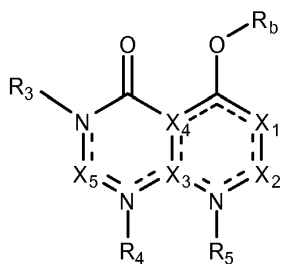
$_{10}$ арил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{3-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_4 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-3})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-3})алкілу, сульфоніл(C_{1-3})алкілу, сульфаніл(C_{1-3})алкілу, аміно(C_{1-10})алкілу, іміно(C_{1-3})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетероарил(C_{1-5})алкілу, (C_{9-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{9-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_5 і R_4 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_5 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

кожний з R_6 і R_7 незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-3})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-3})алкілу, сульфоніл(C_{1-3})алкілу, сульфаніл(C_{1-3})алкілу, аміно(C_{1-10})алкілу, іміно(C_{1-3})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетероарил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{9-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_7 і R_5 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_7 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і

R_8 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10})алкокси, (C_{4-12})арилокси, гетеро(C_{1-10})арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, гідроксі(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-10})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-10})алкілу, сульфоніл(C_{1-10})алкілу, сульфініл(C_{1-10})алкілу, (C_{1-10})азаалкілу, іміно(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-10})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетеро(C_{1-10})арил(C_{1-5})алкілу, (C_{9-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{3-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_8 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки містять



40

де

кожний з X_1 і X_2 незалежно вибраний із групи, яка складається з CR_6R_7 , CO, CS і NR_8 ;

кожний з X_3 і X_4 незалежно вибраний із групи, яка складається з CR_7 і N;

X_5 вибраний із групи, яка складається з CR_6R_7 , CS і NR_8 ;

45 R_b , разом з O, з яким він зв'язаний, являє собою відхідну групу;

R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксіалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, гідроксі(C_{1-10})алкілу, аміно(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-3})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-3})алкілу, сульфоніл(C_{1-3})алкілу, сульфініл(C_{1-3})алкілу, аміно(C_{1-10})алкілу, іміно(C_{1-3})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетероарил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

$_{12}$ біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

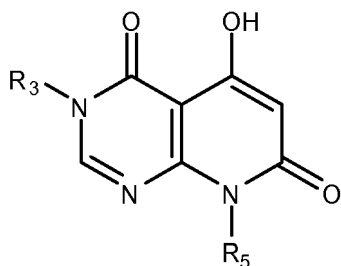
R_4 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10})алкокси, (C_{4-12})арилокси, гетеро(C_{1-10})арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, амідо, (C_{1-10})алкіламідо, іміно, сульфону, сульфанілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, гідроксі(C_{1-10})алкілу, амідо(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-10})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-10})алкілу, сульфоніл(C_{1-10})алкілу, сульфаніл(C_{1-10})алкілу, (C_{1-10})азаалкілу, іміно(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-10})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетеро(C_{1-10})арил(C_{1-5})алкілу, (C_{9-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{9-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_4 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфону, сульфінілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-3})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-3})алкілу, сульфоніл(C_{1-3})алкілу, сульфаніл(C_{1-3})алкілу, аміно(C_{1-10})алкілу, іміно(C_{1-3})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетероарил(C_{1-5})алкілу, (C_{9-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{9-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_5 і R_4 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_5 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

кожний з R_6 і R_7 незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфону, сульфінілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-3})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-3})алкілу, сульфоніл(C_{1-3})алкілу, сульфініл(C_{1-3})алкілу, аміно(C_{1-10})алкілу, іміно(C_{1-3})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетероарил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{3-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_7 і R_5 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_7 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і

R_8 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10})алкокси, (C_{4-12})арилокси, гетеро(C_{1-10})арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10})алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфону, сульфанілу, (C_{1-10})алкілу, галоген(C_{1-10})алкілу, гідроксі(C_{1-10})алкілу, карбоніл(C_{1-10})алкілу, тіокарбоніл(C_{1-10})алкілу, сульфоніл(C_{1-10})алкілу, сульфаніл(C_{1-10})алкілу, (C_{1-10})азаалкілу, іміно(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкіл(C_{1-10})алкілу, арил(C_{1-10})алкілу, гетеро(C_{1-10})арил(C_{1-5})алкілу, (C_{9-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{8-12})біциклоарил(C_{1-5})алкілу, гетеро(C_{1-10})алкілу, (C_{3-12})циклоалкілу, гетеро(C_{3-12})циклоалкілу, (C_{9-12})біциклоалкілу, гетеро(C_{3-12})біциклоалкілу, (C_{4-12})арилу, гетеро(C_{1-10})арилу, (C_{9-12})біциклоарилу і гетеро(C_{4-12})біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_8 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки містять



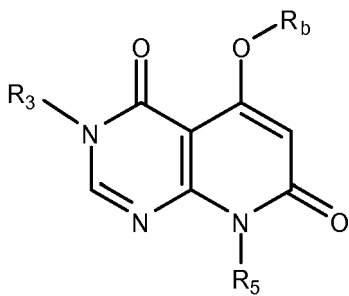
50

де

R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксіалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і

R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_5 і R_4 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_5 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

В іншому варіанті здійснення, проміжні сполуки містять



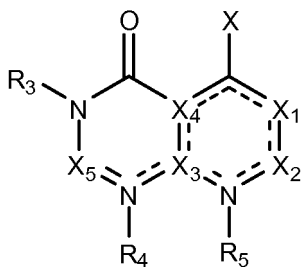
де

R_b , разом з O, з яким він зв'язаний, являє собою відхідну групу;

R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксіалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і

R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_5 і R_4 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_5 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

У наступному варіанті здійснення, проміжні сполуки містять



де

кожний з X_1 і X_2 незалежно вибраний із групи, яка складається з CR_6R_7 , CO, CS і NR_8 ;

5 кожний з X_3 і X_4 незалежно вибраний із групи, яка складається з CR_7 і N;

X_5 вибраний із групи, яка складається з CR_6R_7 , CS і NR_8 ;

R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксіалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_3 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

R_4 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10}) алкокси, (C_{4-12}) арилокси, гетеро (C_{1-10}) арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, амід, (C_{1-10}) алкіламідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, амід (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-10}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфаніл (C_{1-10}) алкілу, (C_{1-10}) азаалкілу, іміно (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-10}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) арил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{3-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R_4 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_5 і R_4 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_5 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

кожний з R_6 і R_7 незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, або R_7 і R_5 , узяті разом, утворюють заміщене або незаміщене кільце, за умови, що R_7 відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку;

R_8 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, (C_{1-10}) алкокси, (C_{4-12}) арилокси, гетеро (C_{1-10}) арилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-10}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфоніл (C_{1-10}) алкілу, сульфаніл (C_{1-10}) алкілу,

10)алкілу, (C₁₋₁₀)азаалкілу, іміно(C₁₋₁₀)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкіл(C₁₋₁₀)алкілу, арил(C₁₋₁₀)алкілу, гетеро(C₁₋₁₀)арил(C₁₋₅)алкілу, (C₃₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₈₋₁₂)біциклоарил(C₁₋₅)алкілу, гетеро(C₁₋₁₀)алкілу, (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₃₋₁₂)біциклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)біциклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу, гетеро(C₁₋₁₀)арилу, (C₉₋₁₂)біциклоарилу і гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним, за умови, що R₈ відсутній, коли атом, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і X являє собою галоген.

В одній модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення, X₁ являє собою -CR₆=. В іншій модифікації X₁ являє собою -CR₆= і R₆ являє собою галоген. В іншій модифікації, X₁ являє собою -CH=.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, X₂ являє собою CO. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, X₂ являє собою -CR₆=.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, X₃ являє собою C.

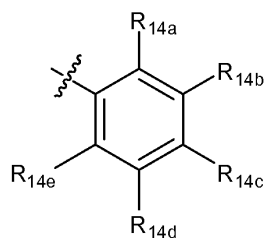
В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, X₄ являє собою C.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, X₅ являє собою -CR₆=. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, X₅ являє собою -CR₆= і R₆ являє собою галоген і, більш конкретно, фтор. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, X₅ являє собою -CR₆= і R₆ являє собою заміщений або незаміщений (C₁₋₅)алкіл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, X₅ являє собою -CR₆= і R₆ являє собою заміщений або незаміщений аміно. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, X₅ являє собою -CH=.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, L являє собою заміщений або незаміщений (C₁₋₁₀)алкілен. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, L являє собою заміщений або незаміщений (C₁₋₃)алкілен.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ вибраний із групи, яка складається з (C₃₋₁₂)циклоалкілу, гетеро(C₃₋₁₂)циклоалкілу, (C₄₋₁₂)арилу і гетеро(C₁₋₁₀)арилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ вибраний із групи, яка складається з (C₄₋₁₂)арилу і гетеро(C₁₋₁₀)арилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ являє собою заміщений або незаміщений (C₄₋₁₂)арил. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ являє собою заміщений або незаміщений феніл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ являє собою заміщений або незаміщений 2-галогенфеніл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ являє собою заміщений або незаміщений 2,4-дигалогенфеніл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ являє собою заміщений або незаміщений 4-ціанофеніл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ являє собою заміщений або незаміщений 2-галоген-4-ціанофеніл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ являє собою заміщений або незаміщений (C₉₋₁₂)біциклоарил. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ являє собою заміщений або незаміщений нафтил. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ являє собою заміщений або незаміщений гетеро(C₄₋₁₂)біциклоарил.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, ціано, тіо, алкокси, (C₁₋₃)алкілу, гідроксі(C₁₋₃)алкілу і (C₃₋₈)циклоалкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з водню, фтору, хлору, броду, йоду, ціано, метилтіо, метокси, трифторметокси, метилу, етилу, трифторметилу, етинілу, н-пропанолілу і циклопропілу. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁ містить:



де

кожний з R_{14a} , R_{14b} , R_{14c} , R_{14d} і R_{14e} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, тіо, алкокси, (C_{1-3}) алкілу і гідроксі (C_{1-3}) алкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, передбачена сполука або процес за будь-яким з пп. 1-14 і 19-42 формули, де R_2 являє собою водень.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_3 відсутній. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, гідрокси, (C_{1-10}) алкокси, аміноалкокси, (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, циклоаміно (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу і гетеро (C_{1-10}) арилу, кожен з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_3 являє собою заміщений або незаміщений гідроксіалкіл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_3 являє собою заміщений або незаміщений гідроксіалкокси. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_3 являє собою заміщений або незаміщений аміноалкіл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_3 являє собою заміщений або незаміщений арилалкіл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_3 являє собою заміщений або незаміщений (C_{1-10}) алкіл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_3 являє собою заміщений або незаміщений (C_{3-6}) циклоалкіл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_3 являє собою заміщений або незаміщений аміноалкокси. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_3 являє собою заміщений або незаміщений гетероциклоалкілалкіл.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_4 відсутній. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_4 вибраний із групи, яка складається з (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, амідо (C_{1-10}) алкілу, (C_{1-10}) алкілкарбамідо (C_{1-10}) алкілу і (C_{1-10}) алкіламідо (C_{1-10}) алкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_4 являє собою заміщений або незаміщений (C_{1-6}) алкіл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_4 являє собою заміщений або незаміщений аміноалкіл. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_4 являє собою заміщений або незаміщений (C_{1-6}) алкіламідо. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_4 являє собою заміщений або незаміщений гідроксі (C_{1-6}) алкіл.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, (C_{1-5}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу і (C_{3-12}) циклоалкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_5 вибраний із групи, яка складається з (C_{1-5}) алкілу, аміно (C_{1-5}) алкілу, карбоніл (C_{1-5}) алкілу, гідроксі (C_{1-5}) алкілалкокси (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу і (C_{3-8}) циклоалкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_5 вибраний із групи, яка складається з (C_{1-3}) алкілу, (C_{1-3}) алкіламіно (C_{1-3}) алкілу, ді (C_{1-3}) алкіламіно (C_{1-3}) алкілу, тетрагідрофураніл (C_{1-3}) алкілу, піролідіноіл (C_{1-3}) алкілу, тіазолідиніл (C_{1-3}) алкілу, гідроксил (C_{1-3}) алканонілу, (C_{1-3}) алкокси (C_{1-3}) алканонілу, (C_{1-5}) алкенілу, гідроксі (C_{1-3}) алкілу, N- (C_{1-3}) алкоксиацетамідо (C_{1-3}) алкілу, тетрагідро-2H-1,2-оксазіноніл (C_{1-3}) алкілу, N- (C_{1-3}) алкілсульфініл (C_{1-3}) алкоксиаміно (C_{1-3}) алкілу, N- (C_{1-3}) алкілсульфініл (C_{1-3}) алкіламіно (C_{1-3}) алкілу, (C_{1-3}) алкілсульфоніл (C_{1-3}) алкокси (C_{1-3}) алкілу, імідазолідиноніл (C_{1-3}) алкілу, дигідроксі (C_{1-5}) алкілу і ізоксазолідиноніл (C_{1-3}) алкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і

модифікацій, R_5 вибраний із групи, яка складається з метилу, етилу, пропілу, н-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, метиламінометилу, диметиламінометилу, тетрагідрофуранілметилу, тетрагідрофуранілетилу, піролідинолілметилу, тiazолідинілметилу, тiazолідинілетилу, гідроксилпропанонілу, метоксипропанонілу, бутенілу, гідроксибутанілу, N-метоксіяцетамідометилу, тетрагідро-2H-1,2-оксазинонілметилу, N-(метилсульфанілетоксі)амінометилу, N-(метилсульфінілпропіл)амінометилу, метилсульфонілетоксиметилу, імідазолідинонілетилу, дигідроксибутанілу і ізоксазолідинонілметилу. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_5 являє собою заміщений або незаміщений (C_{1-6}) алкіл.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_6 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, аміно і (C_{1-5}) алкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_6 являє собою галоген і, більш конкретно, хлор або фтор. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_6 являє собою заміщений або незаміщений (C_{1-5}) алкіл і, більш конкретно, метил.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_7 відсутній. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_7 вибраний із групи, яка складається з водню і заміщеного або незаміщеного (C_{1-5}) алкілу.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_8 відсутній.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_9 вибраний із групи, яка складається з водню, (C_{1-10}) алкокси, гідроксі (C_{1-10}) алкокси, (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу і гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-10}) алкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{10} вибраний із групи, яка складається з гідроксилу, аміно, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу і гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{11} вибраний із групи, яка складається з водню і заміщеного або незаміщеного (C_{1-5}) алкілу. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{11} являє собою водень.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, n вибрано з групи, яка складається з 1, 2 і 3. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, n дорівнює 1. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, n дорівнює 2.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, кожен R_{12} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, гідроксилу, (C_{1-5}) алкілу і гідроксі (C_{1-5}) алкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{12} являє собою водень. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{12} являє собою гідрокси.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, кожен R_{13} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, гідроксилу, (C_{1-5}) алкілу і гідроксі (C_{1-5}) алкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{13} являє собою водень.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{14} вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, карбонілу, (C_{1-5}) алкілу і (C_{3-12}) циклоалкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{14} являє собою водень. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{14} являє собою галоген.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{14a} вибраний із групи, яка складається з водню, галогену і заміщеного або незаміщеного (C_{1-5}) алкілу.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{14b} вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, карбонілу, алкокси, (C_{1-3}) алкілу і (C_{3-12}) циклоалкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{14c} вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, тіо, (C_{1-3}) алкілу і гідроксі (C_{1-3}) алкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{14d} вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, карбонілу, алкокси, (C₁₋₃)алкілу і (C₃₋₁₂)циклоалкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_{14e} вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, карбонілу, алкокси, (C₁₋₃)алкілу і (C₃₋₁₂)циклоалкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁₅ являє собою водень. В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁₅ являє собою гідрокси.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁₆ являє собою водень.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, р вибрано з групи, яка складається з 1, 2 і 3.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R₁₇ являє собою гідрокси.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_a являє собою етил.

В іншій модифікації кожного з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, R_b вибраний із групи, яка складається з галогену і тозилу.

Конкретні приклади сполук за даним винаходом включають, але не обмежуються ними:

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксietил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

метил-2-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)ацетат;

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,6,8-триметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(S)-6-хлор-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(S)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2-гідроксietил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксietил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

5-(2-фторфеніламіно)-3-(2-гідроксietил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксietил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6-фтор-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6-фтор-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

- (R)-N-(4-(3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-8-метил-4,7-діоксо-3,4,7,8-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-5-іламіно)-3-фторфеніл)метансульфонамід;
3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
- 5 3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетокси)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
- 10 (R)-3-(2,3-дигідроксипропокс)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
(R)-3-(2,3-дигідроксипропокс)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
(R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-6-хлор-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
- 15 6-хлор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
6-хлор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
- 20 5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-6-хлор-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
- 25 5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-6-хлор-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
3-(2-(диметиламіно)етил)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
- 30 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
(S)-3-(2,4-дигідроксибутил)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
- 35 6-хлор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
(S)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
3-бензил-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
- 40 3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
2-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
- 45 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,8-диметил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2,3,8-триметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(1H,8H)-діон;
3-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-1(4H)-іл)пропанамід;
- 50 N-(2-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-1(4H)-іл)етил)ацетамід;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-(2-гідроксіетил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(1H,8H)-діон;
- 55 2-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-1(4H)-іл)-N-метилацетамід;
1-етил-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(1H,8H)-діон;
3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;
- 60 (S)-5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(S)-3-(2,3-дигідроксипропокс)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

3-(2-аміноетокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

5 3-(3-амінопропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

3-(2-аміноетил)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-3-(піролідин-3-ілметил)піридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

10 (S)-5-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(S)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

15 (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діон;

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діон;

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетокси)-6,8-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діон;

20 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-6,8-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діон і

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-6,8-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діон.

25 Крім того, конкретні приклади сполук за даним винаходом включають, але не обмежуються ними:

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

30 (R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

35 (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6-фтор-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6-фтор-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон;

3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон і

40 (R)-3-(2,3-дигідроксипропокс)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон.

Слід зазначити, що сполуки за даним винаходом можуть знаходитися у формі їх фармацевтично прийнятної солі, біологічно гідролізованого складного ефіру, біологічно гідролізованого аміду, біологічно гідролізованого карбамату, сольовату, гідрату або проліків. Наприклад, сполука необов'язково містить замісник, що здатний перетворюватися *in vivo* в інший замісник, такий як водень.

Крім того, слід зазначити, що сполука може бути надана як суміш стереоізомерів, або сполука може бути надана як один стереоізомер.

В іншому з аспектів передбачена фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт сполуку згідно з будь-якими з зазначених вище варіантами здійснення і модифікаціями. В одній конкретній модифікації, композиція являє собою твердий склад, адаптований для перорального введення. В іншій конкретній модифікації, композиція являє собою рідкий склад, адаптований для перорального введення. В іншій конкретній модифікації, композиція являє собою таблетку. В іншій конкретній модифікації, композиція являє собою рідкий склад, адаптований для парентерального введення.

В іншому з аспектів передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій, де композиція адаптована для введення способом, вибраним із групи, яка складається з введення перорально, парентерально, внутрішньочеревинно, внутрішньовенно, внутрішньоатеріально, тренсдермально, сублінгвально, внутрішньом'язово, ректально, трансбукально, інтраназально,

за допомогою ліпосом, за допомогою інгаляції, вагінально, усередину ока, за допомогою місцевої доставки (наприклад, за допомогою катетера або стента), підшкірно, усередину жирової тканини, усередину суглоба і інтратекально.

В іншому з аспектів передбачений набір, який містить сполуку за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій; і інструкції, які містять одну або декілька форм інформації, вибраних із групи, яка складається з зазначення хворобливого стану, від якого слід вводити композицію, інформації про збереження композиції, інформації про дозування й інструкцій, що стосуються того, яким чином вводити композицію. В одній конкретній модифікації, набір містить сполуку у вигляді багаторазової дозованої форми.

В іншому з аспектів передбачений виріб, який містить сполуку за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій і пакувальні матеріали. В одному варіанті, пакувальний матеріал містить контейнер для збереження сполуки. В одній конкретній модифікації контейнер містить ярлик, на якому зазначене одне або декілька з хворобливого стану, від якого слід вводити сполуку, інформації про збереження, інформації про дозування і/або інструкцій, що стосуються того, як вводити сполуку. В іншій модифікації, виріб містить сполуку в багаторазовій дозованій формі.

В іншому аспекті, передбачений спосіб лікування, який включає введення суб'єкту сполуки за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій.

В іншому з аспектів передбачений спосіб інгібування мітоген-активованої протеїнкінази (МЕК), який включає контактування МЕК зі сполукою за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій.

В іншому з аспектів передбачений спосіб інгібування мітоген-активованої протеїнкінази (МЕК), який включає забезпечення наявності сполуки за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій у суб'єкта для інгібування МЕК *in vivo*. В іншому з аспектів передбачений спосіб інгібування мітоген-активованої протеїнкінази (МЕК), який включає введення суб'єкту першої сполуки, яка перетворюється *in vivo* у другу сполуку, де друга сполука інгібує МЕК *in vivo*, причому друга сполука являє собою сполуку за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій.

В іншому аспекті передбачений спосіб лікування хворобливого стану, при якому мітоген-активована протеїнкіназа (МЕК) має активність, яка робить внесок у патологію і/або симптомологію хворобливого стану, причому спосіб включає забезпечення наявності сполуки за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій у суб'єкта в кількості, терапевтично ефективній при хворобливому стані.

В іншому з аспектів, передбачений спосіб лікування хворобливого стану, при якому мітоген-активована протеїнкіназа (МЕК) має активність, яка робить внесок у патологію і/або симптомологію хворобливого стану, причому спосіб включає введення сполуки за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій суб'єкту, де сполука присутня у суб'єкта в кількості, терапевтично ефективній при хворобливому стані.

В іншому з аспектів, передбачений спосіб лікування хворобливого стану, при якому мітоген-активована протеїнкіназа (МЕК) має активність, яка робить внесок у патологію і/або симптомологію хворобливого стану, причому спосіб включає введення суб'єкту першої сполуки, яка перетворюється *in vivo* у другу сполуку, де друга сполука інгібує МЕК *in vivo*. Слід зазначити, що сполуки за даним винаходом можуть являти собою першу або другу сполуку.

В одному варіанті кожного з зазначених вище способів хворобливий стан вибраний із групи, яка складається зі злоякісних гіперпроліферативних порушень (наприклад, раку головного мозку, легені, плоскоклітинного раку, раку сечового міхура, шлунка, підшлункової залози, молочної залози, голови, шиї, ренального раку, раку нирки, яєчника, передміхурової залози, колоректального раку, епідермоїдного раку, раку стравоходу, яєчка, гінекологічного раку або раку щитовидної залози); незлоякісних гіперпроліферативних порушень (наприклад, доброякісної гіперплазії шкіри (наприклад, псоріазу), рестенозу і доброякісної гіпертрофії передміхурової залози (BPH)); панкреатиту; захворювань нирок; болю; профілактики імплантації бластоцита; лікування захворювань, пов'язаних з утворенням судин або ангиогенезом (наприклад, ангиогенез пухлини, гостре і хронічне запальне захворювання, таке як ревматоїдний артрит, атеросклероз, запальне захворювання кишечника, захворювання шкіри, такі як псоріаз, екзема і склеродермія, діабет, діабетична ретинопатія, ретролентальна фіброплазія, пов'язана зі старінням дегенерація жовтої плями, гемангіома, гліома, меланома, саркома Капоши і рак яєчника, молочної залози, легені, підшлункової залози, передміхурової залози, товстого кишечника і епідермоїдний рак); астми; хемотаксису нейтрофілів (наприклад, реперфузійного ушкодження при інфаркті міокарда й інсульті і запальному артриті); септичного шоку; опосередковуваних Т-клітинами захворювань, де може бути доцільною імунна супресія

(наприклад, профілактики відторгнення трансплантата, реакції "трансплантат проти хазяїна", червоного вовчака, розсіяного склерозу і ревматоїдного артриту); атеросклерозу; інгібування відповіді кератиноцитів на коктейлі з факторів росту; хронічного обструктивного захворювання легень (COPD) і інших захворювань.

5 В іншій модифікації кожного з зазначених вище способів мітоген-активована протеїнкіназа (MEK) являє собою MEK1. В іншій модифікації кожного з зазначених вище способів мітоген-активована протеїнкіназа (MEK) являє собою MEK2.

10 В іншому з аспектів передбачений спосіб інгібування регульованої позаклітинними сигналами кінази (ERK), який включає контактування ERK зі сполукою за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій.

В іншому з аспектів передбачений спосіб інгібування регульованої позаклітинними сигналами кінази (ERK), який включає забезпечення наявності сполуки за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій у суб'єкта для інгібування ERK *in vivo*.

15 В іншому з аспектів передбачений спосіб інгібування регульованої позаклітинними сигналами кінази (ERK), який включає введення суб'єкту першої сполуки, яка перетворюється *in vivo* у другу сполуку, де друга сполука інгібує ERK *in vivo*, причому друга сполука являє собою сполуку за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій.

20 В одній модифікації зазначених вище способів регульована позаклітинними сигналами кіназа (ERK) являє собою ERK1. В іншому варіанті зазначених вище способів регульована позаклітинними сигналами кіназа (ERK) являє собою ERK2.

В іншому з аспектів передбачений спосіб лікування хворобливого стану, при якому мутація в гені B-Raf приводить до патології і/або симптомології хворобливого стану, включаючи, наприклад, меланому, рак легені, рак товстого кишечника й інші типи пухлин.

25 В іншому з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій як лікарського засобу.

В іншому з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій для одержання лікарського засобу для інгібування мітоген-активованої протеїнкінази (MEK).

30 В іншому з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій для одержання лікарського засобу для лікування хворобливого стану, при якому мітоген-активована протеїнкіназа (MEK) має активність, яка робить внесок у патологію і/або симптомологію хворобливого стану.

35 В іншому з аспектів даний винахід стосується застосування сполуки за будь-яким з зазначених вище варіантів здійснення і модифікацій для одержання лікарського засобу для лікування гіперпроліферативних порушень; панкреатиту; хвороби нирок; болю; захворювань, що залучають імплантацію бластоцитів; захворювань, пов'язаних з утворенням судин або ангіогенезом; астми; хемотаксису нейтрофілів і септичного шоку.

Солі, гідрати і проліки інгібіторів MEK

40 Слід розуміти, що сполуки за даним винаходом можуть бути надані і їх необов'язково вводять у формі солей, гідратів і проліків, які перетворюються *in vivo* у сполуки за даним винаходом. Наприклад, в обсяг даного винаходу входить перетворення сполук за даним винаходом у форму їх фармацевтично прийнятних солей, утворених з різних органічних і неорганічних кислот і основ, способами, добре відомими в даній галузі, і застосування їх у цій формі.

45 Коли сполуки за даним винаходом мають форму вільної основи, сполуки можна одержувати як фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль реакцією форми вільної основи сполуки з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною кислотою, наприклад, гідрогалогенідами, такими як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид; іншими мінеральними кислотами і їх відповідними солями, такими як сульфат, нітрат, фосфат і т. д.; і алкіл- і моноарилсульфонатами, такими як етансульфонат, толуолсульфонат і бензолсульфонат; і іншими органічними кислотами і їх відповідними солями, такими як ацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, саліцилат і аскорбат. Інші кислотно-адитивні солі за даним винаходом включають, але не обмежуються ними: адипат, альгінат, аргінат, аспартат, бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, камфорат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, 50 хлорбензоат, циклопентанпропіонат, диінон, диінонфосфат, динітробензоат, додецилсульфат, фумарат, галактерат (з муцинової кислоти), галактоуронат, глюкогоптанат, глюконат, глутамат, гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептанат, гексанат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксіетансульфонат, йодид, ізетіонат, ізобутират, лактат, лактобінат, малат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, 60 моногідрофосфат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, памоат, пектинат,

персульфат, фенілацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат і фталат. Потрібно розуміти, що для цілей даного винаходу форми вільних основ, як правило, будуть декілька відрізнятися від їх відповідних форм солей по фізичних властивостях, таких як розчинність у полярних розчинниках, однак в іншому випадку солі є еквівалентними відповідним їм формам вільних основ.

Коли сполуки за даним винаходом мають форму вільної кислоти, можна одержувати фармацевтично прийнятну основно-адитивну сіль реакцій форми вільної кислоти сполуки з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою. Приклади таких основ являють собою гідроксиди лужних металів, включаючи гідроксиди калію, натрію і літію; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксиди барію і кальцію; алкоксиди лужних металів, наприклад, етанолат калію і пропанолат натрію; і різні органічні основи, такі як гідроксид амонію, піперидин, діетаноламін і N-метилглутамін. Також включені солі сполук за даним винаходом з алюмінієм. Інші солі з основами за даним винаходом включають, але не обмежуються ними: солі міді, тривалентного заліза, двовалентного заліза, літію, магнію, тривалентного марганцю, двовалентного марганцю, калію, натрію і цинку. Солі органічних основ включають, але не обмежуються ними, солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, які включають заміщені аміни, що зустрічаються в природі, циклічні аміни й основні іонообмінні смоли, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, хлорпрокаїн, холін, N,N'-дибензилетилендіамін (бензатин), дициклогексиламін, діетаноламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лідокаїн, лізин, меглумін, N-метил-D-глюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетаноламін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін і трис-(гідроксиметил)-метиламін (триметамін).

Слід розуміти, що форми вільних кислот, як правило, будуть декілька відрізнятися від відповідних форм солей по фізичних властивостях, таких як розчинність у полярних розчинниках, однак в іншому випадку для цілей даного винаходу солі еквівалентні відповідним їм формам вільних кислот. Сполуки за даним винаходом, що містять основні азотовмісні групи можуть бути кватернізованими за допомогою таких засобів, як (C₁₋₄)алкілгалогеніди, наприклад, метил-, етил-, ізопропіл- і трет-бутилхлориди, броміди і йодиди; ді(C₁₋₄)алкілсульфати, наприклад, диметил-, діетил- і діамілсульфати; (C₁₀₋₁₈)алкілгалогеніди, наприклад, децил-, додецил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлорид, броміди і йодиди; і арил(C₁₋₄)алкілгалогеніди, наприклад, бензилхлорид і фенетилбромід. Такі солі забезпечують одержання як розчинних у воді, так і розчинних в маслі сполук за даним винаходом.

N-оксиди сполук за даним винаходом можна одержувати способами, відомими середнім фахівцям у даній галузі. Наприклад, N-оксиди можна одержувати обробкою неокисленої форми сполуки окислювачем (наприклад, трифторпероцтовою кислотою, пермалеїноювою кислотою, пербензойною кислотою, пероцтовою кислотою, метаклорпероксибензойною кислотою або подібними до них) у придатному інертному органічному розчиннику (наприклад, галогенованому вуглеводні, такому як дихлорметан) при приблизно 0°C. Альтернативно, N-оксиди сполук можна одержувати з N-оксиду відповідного вихідного матеріалу.

Похідні сполук у формі проліків за даним винаходом можна одержувати модифікацією замісників сполук за даним винаходом, які потім перетворюються *in vivo* в інший замісник. Слід зазначити, що в багатьох випадках проліки самі також входять в обсяг діапазону сполук за даним винаходом. Наприклад, проліки можна одержувати реакцією сполуки з карбамілюючою речовиною (наприклад, 1,1-ацилоксіалкілкарбонохлоридатом, паранітрофенілкарбонатом або подібними до них) або ацилюючою речовиною. Додаткові приклади способів одержання проліків описані в Saulnier et al.(1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol.4, p.1985.

Також можна одержувати захищені похідні сполук за даним винаходом. Приклади способів, придатних для внесення захисних груп і їх видалення можуть бути знайдені в T.W. Greene, Protecting groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Сполуки за даним винаходом також можуть бути зручним чином одержані або утворені за допомогою процесу за винаходом як сольвати (наприклад, гідрати). Гідрати сполук за даним винаходом можна зручним чином одержувати перекристалізацією із суміші водний/органічний розчинник з використанням органічних розчинників, таких як діоксин, тетрагідрофуран або метанол.

Як використовують у даному документі, "фармацевтично прийнятна сіль" включає будь-яку сполуку за даним винаходом, яку використовують у формі її солі, особливо де сіль надає сполуці поліпшені фармакокінетичні властивості в порівнянні з вільною формою сполуки або іншою формою солі сполуки. Форма фармацевтично прийнятної солі також може початково надавати необхідні фармакокінетичні властивості сполуці, яких вона раніше не мала, і може

навіть позитивно впливати на фармакодинаміку сполуки відносно її терапевтичної активності в організмі. Прикладом фармакокінетичної властивості, на яку може бути здійснений позитивний вплив, є спосіб, яким сполука транспортується через клітинні мембрани, що у свою чергу може прямо і позитивно впливати на всмоктування, розподіл, біологічне перетворення і екскрецію сполуки. Хоча спосіб введення фармацевтичної композиції є важливим, і різні анатомічні, фізіологічні і патологічні фактори можуть впливати на біодоступність, розчинність сполуки звичайно залежить від властивостей її конкретної форми солі, яку використовують. Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що водний розчин сполуки буде забезпечувати найбільш швидке всмоктування сполуки в організмі суб'єкта, що підлягає лікуванню, у той час як розчини і суспензії ліпідів, а також твердої дозованої форми, приведуть до менш швидкого всмоктування сполуки.

Композиції, які містять інгібітори МЕК

Для сполук за даним винаходом можна використовувати широку множину композицій і способів введення. Такі композиції можуть включати, на доповнення до сполук за даним винаходом, загальноприйнятні фармацевтичні ексципієнти й інші загальноприйнятні фармацевтично неактивні засоби. Крім того, на доповнення до сполук за даним винаходом композиції можуть включати активні речовини. Ці додаткові речовини можуть включати додаткові сполуки за винаходом і/або один або декілька інших фармацевтично активних засобів.

Композиції можуть бути в газоподібній, рідкій, напіврідкій або твердій формі, вони можуть бути виготовлені способом, придатним для способу введення, що підлягає застосуванню. Для перорального введення, як правило, використовують капсули і таблетки. Для парентерального введення, як правило, використовують відновлення ліофілізованого порошку, одержаного, як описано в даному документі. Композиції, які містять сполуки за даним винаходом, можна вводити або додатково вводити перорально, парентерально, внутрішньочеревинно, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, трандермально, сублінгвально, внутрішньом'язово, ректально, трансбукально, інтраназально, у формі ліпосом, за допомогою інгаляції, вагінально, усередину ока, за допомогою місцевої доставки (наприклад, за допомогою катетера або стента), підшкірно, усередину жирової тканини, внутрішньосуглобово або інтратекально. Сполуки і/або композиції за винаходом також можна вводити або додатково вводити у формах з уповільненим вивільненням.

Інгібітори МЕК і композиції, що їх містять, можна вводити або додатково вводити у вигляді будь-якої загальноприйнятої дозованої форми. Спільне введення в контексті цього винаходу означає введення більше ніж одного лікарського засобу, один з яких включає інгібітор МЕК, у ході узгодженого введення для досягнення кращого клінічного результату. Спільне введення також може мати однакову тривалість у часі, тобто його проводять у ході періодів часу, які перекриваються.

Розчини або суспензії, використовувані для парентерального, внутрішкірного, підшкірного або місцевого застосування, необов'язково можуть включати один або декілька з наступних компонентів: стерильний розріджувач, такий як вода для ін'єкції, фізіологічний розчин, жирне масло, поліетиленгліколь, гліцерин, пропіленгліколь або інший синтетичний розчинник; протимікробні засоби, такі як бензиловий спирт і метилпарабени; антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота і бісульфіт натрію; хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА); буфери, такі як ацетати, цитрати і фосфати; засоби для корекції тоничності, такі як хлорид натрію або декстроза, і засоби для корекції кислотності або основності композиції, такі як лужні або подкисляючі засоби або буфери, такі як карбонати, бікарбонати, фосфати, хлористоводнева кислота й органічні кислоти, такі як оцтова і лимонна кислота. Препарати для парентерального застосування необов'язково можуть бути поміщені в ампули, одноразові шприци або флакони для однієї або декількох доз зі скла, пластмаси або іншого придатного матеріалу.

Коли сполуки за даним винаходом виявляють недостатню розчинність, можна використовувати способи солюбілізації сполук. Такі способи відомі фахівцям у даній галузі, і включають, але не обмежуються ними, застосування співрозчинників, таких як диметилсульфоксид (DMSO), застосування поверхнево-активних речовин, таких як TWEEN, або розчинення у водному бікарбонаті натрію. Також при одержанні ефективних фармацевтичних композицій можна використовувати похідні сполук, такі як проліки сполук.

При змішуванні або додаванні сполук за даним винаходом в композицію, може утворюватися розчин, суспензія, емульсія або подібні до них. Форма одержаної композиції буде залежати від ряду факторів, включаючи передбачуваний спосіб введення і розчинність сполуки

в вибраному носії або середовищі. Ефективну концентрацію, необхідну для пом'якшення захворювання, що піддається лікуванню, можна визначати емпірично.

Композиції за даним винаходом необов'язково надають для введення людині і тваринам в одиничних дозованих формах, таких як таблетки, капсули, пігулки, порошки, сухі порошки для інгаляторів, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії і пероральні розчини або суспензії, і емульсії типу "масло-у-воді", що містять придатні кількості сполук, зокрема їх фармацевтично прийнятних солей, переважно солей натрію. Фармацевтично терапевтично активні сполуки і їх похідні, як правило, виготовляють і вводять у вигляді одиничних дозованих форм або багаторазових дозованих форм. Одиничні дозовані форми, як використовують у даному документі, стосуються фізично дискретних елементів, придатних для людини і тварин і упакованих по окремоті, як відомо в даній галузі. Кожна одинична доза містить задану кількість терапевтично активної сполуки, достатню для досягнення терапевтичного ефекту, разом з необхідним фармацевтичним носієм, середовищем або розріджувачем. Приклади одиничних дозованих форм включають ампули і шприци, окремо упаковану таблетку або капсулу. Одиничні дозовані форми можна вводити вроздріб або по декілька. Багаторазова дозована форма являє собою множину ідентичних одиничних дозованих форм, упакованих в один контейнер для введення у вигляді окремої одиничної дозованої форми. Приклади багаторазових дозованих форм включають флакони, пляшечки з таблетками або капсулами або пляшечки з пінтою або галонами. Таким чином, багаторазова дозована форма являє собою кілька одиничних доз, які не відокремлюють при упаковуванні.

На доповнення до однієї або декількох сполук за даним винаходом, композиція може містити: розріджувач, такий як лактоза, сахароза, дикальцій фосфат або карбоксиметилцелюлоза; мастильну речовину, таку як стеарат магнію, стеарат кальцію і тальк; і зв'язувальну речовину, таку як крохмаль, природні камеді, такі як гуміарабік, желатин, глюкоза, меляса, полівінілпіролідон, целюлози і їх похідні, повідон, кросповідони й інші такі зв'язувальні речовини, відомі фахівцям у даній галузі. Рідкі композиції, що вводяться фармацевтично, можна одержувати, наприклад, розчиненням, диспергуванням або іншим змішуванням активної сполуки, як визначено вище, і необов'язкових фармацевтичних ад'ювантів у носії, наприклад, такому як вода, фізіологічний розчин, водний розчин декстрази, гліцерин, гліколі, етанол і т. п., з утворенням розчину або суспензії. Якщо бажано, фармацевтична композиція, що підлягає введенню, також може містити невеликі кількості допоміжних речовин, таких як змочувальні речовини, емульгатори або солюбілізуєчі речовини, рН-буферні речовини і т. п., наприклад, ацетат, цитрат натрію, похідні циклодекстрину, сорбітану монолаурат, триетаноламіну натрію ацетат, триетаноламіну олеат і інші такі речовини. Конкретні способи одержання таких дозованих форм відомі в даній галузі або будуть очевидні фахівцям у даній галузі; наприклад, див. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975. Композиція або склад, що підлягають введенню, будуть, у будь-якому випадку, містити достатню кількість інгібітору за даним винаходом для зниження активності МЕК *in vivo*, таким чином, для лікування хворобливого стану у суб'єкта.

Дозовані форми або композиції необов'язково можуть містити одну або декілька сполук за даним винаходом в діапазоні від 0,005% до 100% (мас./мас.) у балансі з додатковими речовинами, такими як речовини, описані в даному документі. Для перорального введення фармацевтично прийнятна композиція необов'язково може містити будь-який один або декілька зі звичайно використовуваних ексципієнтів, наприклад, таких як маніт, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, тальк, похідні целюлози, кроскармелоза натрію, глюкоза, сахароза, карбонат магнію, сахарин натрію, тальк, для фармацевтичного застосування. Такі композиції включають розчини, суспензії, таблетки, капсули, порошки, сухі порошки для інгаляторів і склади для уповільненого вивільнення, такі як, але не обмежуючись ними, імплантати і системи для мікроінкапсульованої доставки, і біологічно деградовні, біологічно сумісні полімери, такі як колаген, етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, складні поліортоефіри, полімолочна кислота й інші. Способи одержання цих сполук відомі фахівцям у даній галузі. Композиції необов'язково можуть містити 0,01%-100% (мас./мас.) одного або декількох інгібіторів МЕК, необов'язково 0,1-95% і необов'язково 1-95%.

Солі, переважно солі натрію, інгібіторів можна одержувати з носіями, що захищають сполуку від швидкої елімінації з організму, такі як склади або покриття для уповільненого вивільнення. Крім того, склади можуть включати інші активні сполуки для одержання необхідних поєднань властивостей.

Склади для перорального введення

Пероральні фармацевтичні дозовані форми можуть бути твердими, гелеподібними або рідкими. Приклади твердих дозованих форм включають, але не обмежуються ними, таблетки,

капсули, гранули і сипкі порошки. Більш конкретні приклади пероральних таблеток включають пресовані жувальні пастилки і таблетки, які можуть бути покриті розчинною в кишечнику оболонкою, покриті цукром або покриті плівкою. Приклади капсул включають тверді або м'які желатинові капсули. Гранули і порошки можуть бути надані в нешипучій або шипучій формах.

5 Усі з них можуть бути комбіновані з іншими інгредієнтами, відомими фахівцям у даній галузі.

У визначених варіантах здійснення, сполуки за даним винаходом надані у вигляді твердих дозованих форм, переважно капсул або таблеток. Таблетки, пігулки, капсули, коржі і т. п. необов'язково можуть містити один або декілька з наступних інгредієнтів або сполук подібного типу: зв'язувальна речовина; розріджувач; дезінтегруюча речовина; мастильна речовина;

10 речовина, яка сприяє ковзанню; підсолонджувач і смакова добавка.

Приклади зв'язувальних речовин, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, мікрокристалічну целюлозу, трагакантову камедь, розчин глюкози, гуміарабік, розчин желатину, сахарозу і крохмальну пасту.

15 Приклади мастильних речовин, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, тальк, крохмаль, стеарат магнію або кальцію, лікоподій і стеаринову кислоту. Приклади розріджувачів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, лактозу, сахарозу, крохмаль, каолін, сіль, маніт і дикальцію фосфат.

Приклади речовин, що сприяють ковзанню, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, колоїдний діоксид кремнію.

20 Приклади дезінтегруючих речовин, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, кроскармелозу натрію, натрію крохмалю гліколят, альгінову кислоту, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, бентоніт, метилцелюлозу, агар і карбоксиметилцелюлозу.

25 Приклади барвників, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, будь-який із схвалених сертифікованих розчинних у воді барвників FD і C, їх суміші; і нерозчинні у воді барвники FD і C, суспендовані на гідраті оксиду алюмінію.

Приклади підсолонджувачів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, сахарозу, лактозу, маніт і штучні підсолонджувачі, такі як цикламат і сахарин натрію, і будь-яку кількість висушених розпиленням смакових добавок.

30 Приклади смакових добавок, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, природні смакові добавки, екстраговані з рослин, таких як плоди, і синтетичні суміші сполук, що забезпечують приємне відчуття, такі як, але не обмежуючись ними, м'ята перцева і метилсаліцилат.

35 Приклади змочувальних речовин, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, моностеарат пропіленгліколю, сорбітану моноолеат, дітиленгліколю монолаурат і лауриловий ефір поліоксietилену.

Приклади протиблювотних покриттів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, жирні кислоти, жири, воски, шелак, аміачний шелак і фталати ацетату целюлози.

40 Приклади плівкових покриттів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, гідроксietилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу натрію, поліетиленгліколь 4000 і фталат ацетату целюлози.

Якщо бажаним є пероральне введення, у композиції необов'язково може бути надана сіль сполуки, яка захищає її від кислого середовища шлунка. Наприклад, композицію можна виготовляти в покритті, що розчиняється в кишечнику, яке зберігає цілісність у шлунку і вивільняє активну сполуку в кишечнику. Також композиції можуть бути виготовлені в сполученні з антацидом або іншим подібним інгредієнтом.

45 Коли одинична дозована форма являє собою капсулу, вона необов'язково додатково може містити рідкий носій, такий як жирне масло. Крім того, одиничні дозовані форми можуть необов'язково додатково містити різні інші матеріали, що модифікують фізичну форму дозованої одиниці, наприклад, покриття з цукру й інших розчинних у кишечнику засобів.

50 Сполуки за даним винаходом також можна вводити як компонент еліксиру, суспензії, сиропу, пластинки, рідини для обприскування, жувальної гумки або подібних до них. Сироп необов'язково може містити, на доповнення до активних сполук, сахарозу як підсолонджувач і визначені консерванти, пігменти і барвники і смакові добавки.

55 Сполуки за даним винаходом також можна змішувати з іншими активними матеріалами, що не перешкоджають необхідній дії, або з матеріалами, що доповнюють необхідну дію, такими як антациди, H₂-блокатори і діуретики. Наприклад, якщо сполуку застосовують для лікування астми або гіпертензії, її можна використовувати з іншими бронходилататорами й антигіпертензивними засобами, відповідно.

60

Приклади фармацевтично прийнятних носіїв, які можуть бути включені в таблетки, що містять сполуки за даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, зв'язувальні речовини, мастильні речовини, розріджувачі, дезінтегруючі речовини, барвники, смакові добавки і змочувальні речовини. Покриті розчинною в кишечнику оболонкою таблетки, завдяки розчинному в кишечнику покриттю, витримують дію кислоти шлунка і розчиняються або дезінтегрують у нейтральних або лужних умовах кишечника. Покриті цукром таблетки можуть являти собою пресовані таблетки, на які нанесені різні шари фармацевтично прийнятних речовин. Покриті плівкою таблетки можуть являти собою пресовані таблетки, які покриті полімерами або іншим придатним покриттям. Багаторазово пресовані таблетки можуть являти собою пресовані таблетки, одержані за допомогою більше ніж одного циклу пресування з використанням фармацевтично прийнятних речовин, згаданих раніше. Барвники також можна використовувати в таблетках. У таблетках можна використовувати смакові добавки і підсолоджувачі, і вони особливо придатні при створенні жувальних таблеток і пастилок.

Приклади рідких пероральних дозованих форм, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, водні розчини, емульсії, суспензії, розчини і/або суспензії, відновлені з нешипучих гранул, і шипучі препарати, відновлені із шипучих гранул.

Приклади водних розчинів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються ними, еліксири і сиропи. Як використовують у даному документі, еліксири належать до прозорих підсолоджених водно-спиртових препаратів. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв, які можна використовувати в еліксирах, включають, але не обмежуються ними, розчинники. Конкретні приклади розчинників, які можна використовувати, включають гліцерин, сорбіт, етиловий спирт і сироп. Як використовують у даному документі, сиропи належать до концентрованих водних розчинів цукру, наприклад, сахарози. Сиропи необов'язково можуть додатково містити консервант.

Емульсії належать до двофазових систем, в яких одна рідина диспергована у формі невеликих крапель в іншій рідині. Емульсії необов'язково можуть являти собою емульсії типу "масло-у-воді" або "вода-в-маслі". Приклади фармацевтично прийнятних носіїв, які можна використовувати в емульсіях, включають, але не обмежуються ними, неводні рідини, емульгатори і консерванти.

Приклади фармацевтично прийнятних речовин, які можна використовувати в нешипучих гранулах, що підлягають відновленню в рідку пероральну дозовану форму, включають розріджувачі, підсолоджувачі і змочувальні речовини.

Приклади фармацевтично прийнятних речовин, які можна використовувати в шипучих гранулах, що підлягають відновленню в рідку пероральну дозовану форму, включають органічні кислоти і джерело діоксиду вуглецю.

Барвники і смакові добавки необов'язково можна використовувати в усіх із зазначених вище дозованих форм.

Конкретні приклади консервантів, які можна використовувати, включають гліцерин, метил- і пропілпарабен, бензойну кислоту, бензоат натрію і спирт.

Конкретні приклади неводних рідин, які можна використовувати в емульсіях, включають мінеральне масло і бавовняну олію.

Конкретні приклади емульгаторів, які можна використовувати, включають желатин, гуміарабік, трагакант, бентоніт і поверхнево-активні речовини, такі як поліоксіетилену сорбітану моноолеат.

Конкретні приклади суспендувальних речовин, які можна використовувати, включають карбоксиметилцелюлозу натрію, пектин, трагакант, вігум і гуміарабік. Розріджувачі включають лактозу і сахарозу. Підсолоджувачі включають сахарозу, сиропи, гліцерин і штучні підсолоджувачі, такі як цикламат і сахарин натрію.

Конкретні приклади змочувальних речовин, які можна використовувати, включають пропіленгліколю моностеарат, сорбітану моноолеат, діетиленгліколю монолаурат і лауриловий ефір поліоксіетилену.

Конкретні приклади органічних кислот, які можна використовувати, включають лимонну і виннокам'яну кислоту.

Джерела діоксиду вуглецю, які можна використовувати в шипучих композиціях, включають бікарбонат натрію і карбонат натрію. Барвники включають будь-який зі схвалених сертифікованих розчинних у воді пігментів FD і C, і їх суміші.

Конкретні приклади смакових добавок, які можна використовувати, включають природні смакові добавки, екстраговані з рослин, таких як плоди, і синтетичні суміші сполук, що забезпечують приємне смакове відчуття.

Для твердої дозованої форми, розчин або суспензія, наприклад, у пропіленкарбонаті, рослинних оліях або тригліцеридах, переважно інкапсульовані в желатинову капсулу. Такі розчини і їх одержання і інкапсульовання описані в патентах США №№ 4328245; 4409239 і 4410545. Для рідкої дозованої форми, розчин, наприклад, у поліетиленгліколі, можна розбавляти достатньою кількістю фармацевтично прийнятного рідкого носія, наприклад, води, для легкого дозування для введення.

Альтернативно, рідкі або напівтверді пероральні сполуки можна одержувати розчиненням або диспергуванням активної сполуки або солі в рослинних оліях, гліколях, тригліцеридах, складних ефірах пропіленгліколю (наприклад, пропіленкарбонаті) і інших таких носіях, і інкапсульованням цих розчинів або суспензій в оболонки твердих або м'яких желатинових капсул. Інші придатні сполуки включають сполуки, зазначені в патентах США №№ 28819 і 4358603.

Ін'єктовані склади, розчини й емульсії

Даний винахід також стосується композицій, призначених для введення сполук за даним винаходом за допомогою парентерального введення, як правило, яке характеризується підшкірною, внутрішньом'язовою або внутрішньовенною ін'єкцією. Ін'єктовані сполуки можна одержувати в будь-якій загальноприйнятій формі, наприклад як рідкі розчини або суспензії, тверді форми, придатні для розчинення або суспендування в рідині перед ін'єкцією, або як емульсії.

Приклади ексципієнтів, які можна використовувати разом з ін'єктованими сполуками за даним винаходом, включають, але не обмежуються ними, воду, фізіологічний розчин, декстрозу, гліцерин або етанол. Ін'єктовані композиції також необов'язково можуть містити невеликі кількості нетоксичних допоміжних речовин, таких як змочувальні речовини або емульгатори, рН-буферні засоби, стабілізатори, засоби, що підвищують розчинність, і інші такі засоби, наприклад, такі як ацетат натрію, сорбітану монолаурат, триетаноламіну олеат і циклодекстрини. Також у даному документі передбачена імплантація системи з уповільненим вивільненням або безупинним вивільненням, так щоб підтримувався постійний рівень дози (див., наприклад, патент США № 3710795). Процентна кількість активної сполуки, що міститься в таких парентеральних композиціях, у високій мірі залежить від її конкретного типу, а також від активності сполуки і потреб суб'єкта.

Парентеральне введення сполук включає внутрішньовенне, підшкірне і внутрішньом'язове введення. Препарати для парентерального введення включають стерильні розчини, готові для ін'єкції, стерильні сухі розчинні продукти, такі як ліофілізовані порошки, описані в даному документі, готові для комбінування з розчинником безпосередньо перед застосуванням, включаючи підшкірні таблетки, стерильні суспензії, готові для ін'єкції, стерильні сухі нерозчинні продукти, готові для комбінування з носієм безпосередньо перед застосуванням, і стерильні емульсії. Розчини можуть бути або водними, або неводними.

При внутрішньовенному введенні, приклади придатних носіїв включають, але не обмежуються ними, фізіологічний розчин або фосфатно-сольовий буфер (PBS), і розчини, що містять загусники і солюбілізатори, такі як глюкоза, поліетиленгліколь і поліпропіленгліколь і їх суміші.

Приклади фармацевтично прийнятих носіїв, які необов'язково можна використовувати в парентеральних препаратах, включають, але не обмежуються ними, водні носії, неводні носії, протимікробні засоби, ізотонічні засоби, буфери, антиоксиданти, місцеві анестетики, суспендувальні і диспергувальні засоби, емульгатори, комплексоутворювальні або хелатуючі агенти й інші фармацевтично прийнятні речовини.

Приклади водних носіїв, які необов'язково можна використовувати, включають хлорид натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, ізотонічний розчин декстрози для ін'єкцій, стерильну воду для ін'єкцій, декстрозний і лактатний розчин Рінгера для ін'єкцій.

Приклади неводних парентеральних середовищ, які необов'язково можна використовувати, включають жирні олії рослинного походження, бавовняну олію, кукурудзяну олію, кунжутну олію й арахісову олію.

У парентеральні препарати можна додавати протимікробні засоби в бактеріостатичних або фунгістатичних концентраціях, зокрема, коли препарати упаковані в контейнери для багаторазового дозування і, таким чином, призначені для зберігання і витягання множини аліквот. Приклади протимікробних засобів, які можна використовувати, включають феноли або крезолі, ртутні препарати, бензиловий спирт, хлорбутанол, складні ефіри метил- і пропіл-п-гідроксибензойної кислоти, тимеросал, хлорид бензалконію і хлорид бензетонію.

Приклади ізотонічних засобів, які можна використовувати, включають хлорид натрію і декстрозу. Приклади буферів, які можна використовувати, включають фосфат і цитрат.

Приклади антиоксидантів, які можна використовувати, включають бісульфат натрію. Приклади місцевих анестетиків, які можна використовувати, включають гідрохлорид прокаїну. Приклади суспендувальних і диспергувальних засобів, які можна використовувати, включають карбоксиметилцелюлозу натрію, гідроксипропілметилцелюлозу і полівінілпіролідон. Приклади емульгаторів, які можна використовувати, включають полісорбат 80 (TWEEN 80). Комплексоутворювальний або хелатуючий агент для іонів металів включає ЕДТА.

Фармацевтичні носії також необов'язково можуть включати етиловий спирт, поліетиленгліколь і пропіленгліколь для середовищ, що змішуються з водою, і гідроксид натрію, хлористоводневу кислоту, лимонну кислоту або молочну кислоту для доведення рН.

Концентрацію інгібітору в парентеральному складі можна доводити так, щоб при ін'єкції вводилася фармацевтично ефективна кількість, достатня для забезпечення необхідного фармакологічного ефекту. Точна концентрація інгібітору і/або дозування, що підлягає застосуванню, буде в остаточному підсумку залежати від віку, маси і стану пацієнта або тварини, як відомо в даній галузі.

Одиничні дозовані парентеральні препарати можуть бути упаковані в ампулу, флакон або шприц з голкою. Усі препарати для парентерального введення повинні бути стерильними, як відомо і застосовується на практиці в даній галузі.

Ін'єктовані препарати можуть бути призначені для місцевого і системного введення. Як правило, терапевтично ефективне дозування складають, щоб воно містило концентрацію щонайменше від приблизно 0,1% мас./мас. до приблизно 90% мас./мас. або більше, переважно більше ніж 1% мас./мас. інгібітору МЕК, що підлягає введенню в тканину(и). Інгібітор можна вводити за один раз, або його можна вводити у вигляді декількох менших доз, що підлягають введенню через проміжки часу. Зрозуміло, що точне дозування і тривалість лікування будуть залежати від ділянки, у яку парентерально вводять композицію, носія й інших параметрів, які можуть бути визначені емпірично з використанням відомих протоколів тестування або за допомогою екстраполяції з даних тестів *in vivo* або *in vitro*. Слід зазначити, що концентрації і дозування також можуть варіювати залежно від віку індивіда, що піддається лікуванню. Крім того, зрозуміло, що для будь-якого конкретного суб'єкта з часом може бути необхідна корекція конкретних режимів дозування залежно від потреб індивіда і професійної думки особи, яка здійснює введення або спостерігає за введенням складів. Таким чином, діапазони концентрацій, зазначені в даному документі, призначені для ілюстрації і не призначені для обмеження обсягу або застосування на практиці заявлених складів.

Інгібітор МЕК необов'язково може бути суспендований у мікронізовану або іншу придатну форму або він може бути перетворений для одержання більш розчинного активного продукту або для одержання проліків. Форма одержаної суміші залежить від ряду факторів, включаючи передбачуваний спосіб введення і розчинність сполуки в вибраному носії або середовищі. Ефективна концентрація є достатньою для пом'якшення симптомів хворобливого стану і її можна емпірично визначити.

Ліофілізовані порошки

Сполуки за даним винаходом також можна одержувати у вигляді ліофілізованих порошків, які можна відновлювати для введення у вигляді розчинів, емульсій і інших сумішей. Ліофілізовані порошки також можуть бути одержані у формі твердих речовин або гелів.

Стерильний ліофілізований порошок можна одержувати розчиненням сполуки у фосфатно-натрієвому буферному розчині, який містить декстрозу або інший придатний ексципієнт. Наступна стерильна фільтрація розчину, а потім ліофілізація в стандартних умовах, відомих фахівцям у даній галузі, забезпечують необхідний склад. У короткому викладі, ліофілізований порошок необов'язково можна одержувати розчиненням декстрази, сорбіту, фруктози, кукурудзяного сиропу, ксиліту, гліцерину, глюкози, сахарози або іншої придатної речовини, у кількості приблизно 1-20%, переважно приблизно від 5 до 15%, у придатному буфері, такому як цитрат, фосфат натрію або калію або інший такий буфер, відомий фахівцям у даній галузі, звичайно при нейтральних значеннях рН. Потім до одержаної суміші додають інгібітор МЕК, переважно при температурі вище кімнатної, більш переважно при приблизно 30-35°C, і перемішують до його розчинення. Одержану суміш розбавляють додаванням більшої кількості буфера до необхідної концентрації. Одержану суміш піддають стерильній фільтрації або обробляють для видалення твердих частинок і для забезпечення стерильності, і розподіляють у флакони для ліофілізації. Кожен флакон може містити одиничну дозу або багаторазові дози інгібітору.

Місцеве введення

Сполуки за даним винаходом також можна вводити як суміші для місцевого застосування. Суміші для місцевого застосування можна використовувати для місцевого і системного

введення. Одержана суміш може являти собою розчин, суспензію, емульсії або подібні до них, і їх виготовляють як креми, гелі, мазі, емульсії, розчини, еліксири, лосьйони, суспензії, настойки, пасти, піни, аерозолі, засоби для промивання, спреї, супозиторії, пов'язки, шкірні пластирі або будь-які інші склади, придатні для місцевого введення.

5 Інгібітори МЕК можуть бути виготовлені як аерозолі для місцевого застосування, наприклад, за допомогою інгаляції (див., патенти США №№ 4044126, 4414209 і 4364923, у яких описані аерозолі для доставки стероїду, придатного для лікування запальних захворювань, зокрема астми). Ці сполуки для введення в дихальні шляхи можуть мати форму аерозолі або розчину для пристрою для розпилення, або форму дрібноподрібненого порошку для інсуфляції, окремо
10 або в сполученні з інертним носієм, таким як лактоза. У такому випадку, частинки складу, як правило, будуть мати діаметр менше 50 мікрметрів, переважно менше 10 мікрметрів.

Також інгібітори можуть бути виготовлені для локального або місцевого застосування, наприклад, для місцевого застосування на шкіру або слизові оболонки, наприклад, очі, у формі гелів, кремів і лосьйонів, і для нанесення на око або для інтрацистернального або
15 внутрішньохребетного застосування. Місцеве введення призначене для трансдермальної доставки, а також для введення в очі або слизові оболонки, або для інгаляційної терапії. Також можна вводити назальні розчини інгібітору МЕК окремо або в сполученні з іншими фармацевтично прийнятними ексципієнтами.

Склади для інших способів введення

20 Залежно від хворобливого стану, що підлягає лікуванню, також можна використовувати інші способи введення, такі як місцеве нанесення, трансдермальні пластири і ректальне введення. Наприклад, фармацевтичні дозовані форми для ректального введення являють собою ректальні супозиторії, капсули і таблетки для системного ефекту. Ректальні супозиторії застосовують у даному документі для позначення твердих тіл для поміщення в пряму кишку, які
25 розплавляються або зм'якшуються при температурі організму, вивільняючи один або декілька фармакологічно або терапевтично активних інгредієнтів. Фармацевтично прийнятні речовини, використовувані в ректальних супозиторіях, являють собою основи або носії і речовини для підвищення температури плавлення. Приклади основ включають масло какао (масло theobroma), гліцерин-желатин, карбовакс, (поліоксіетиленгліколь) і відповідні суміші моно-, ди- і тригліцеридів жирних кислот. Можна використовувати сполучення різних основ. Засоби для підвищення температури плавлення супозиторіїв включають спермацет і віск. Ректальні супозиторії можна одержувати або способом пресування, або способом формування. Типова маса ректальних супозиторіїв складає приблизно від 2 до 3 г. Таблетки і капсули для ректального введення можна виготовляти з використанням тієї ж фармацевтично прийнятної
30 речовини і тих же способів, що і для сполук для перорального введення.

Приклади складів

Нижче представлені конкретні приклади пероральних, внутрішньовенних складів і складів таблеток, які не обов'язково можна використовувати для сполук за даним винаходом. Слід
40 зазначити, що ці склади можуть варіювати, залежно від конкретної використовуваної сполуки і показання, при якому склад мають намір застосовувати.

ПЕРОРАЛЬНИЙ СКЛАД

Сполука за даним винаходом	10-100 мг
Моногідрат лимонної кислоти	105 мг
Гідроксид натрію	18 мг
Смакова добавка	
Вода	до 100 мл

ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ СКЛАД

Сполука за даним винаходом	0,1-10 мг
Моногідрат	кількість, необхідна для
декстрази	забезпечення
	ізотонічності

Моногідрат лимонної кислоти	1,05 мг
Гідроксид натрію	0,18 мг
Вода для ін'єкцій	до 1,0 мл

СКЛАД ТАБЛЕТКИ

Сполука за даним винаходом	1%
Мікрокристалічна целюлоза	73%
Стеаринова кислота	25%

Колоїдний діоксид кремнію 1%

Набори, що містять інгібітори МЕК

Також винахід стосується наборів і інших виробів для лікування захворювань, пов'язаних з МЕК. Слід зазначити, що захворювання охоплюють усі стани, при яких МЕК має активність, яка приводить до патології і /або симптомології стану.

5 В одному варіанті здійснення, передбачений набір, що містить композицію, яка містить щонайменше один інгібітор за даним винаходом разом з інструкціями. В інструкціях може бути зазначений хворобливий стан, при якому слід вводити композицію, інформація про збереження, інформація про дозування і/або інструкції, які стосуються способу введення композиції. Також набір може містити пакувальні матеріали. Пакувальний матеріал може містити контейнер для зберігання композиції. Також набір необов'язково може містити додаткові компоненти, такі як шприци для введення композиції. Набір може містити композицію в дозованій формі для

10 однократного або багаторазового введення.
В іншому варіанті здійснення передбачений виріб, що містить композицію, яка містить щонайменше один інгібітор МЕК за даним винаходом в сполученні з пакувальними матеріалами. Пакувальний матеріал може містити контейнер для зберігання композиції. Контейнер необов'язково може містити ярлик, на якому зазначений хворобливий стан, при якому слід вводити композицію, інформація про збереження, інформація про дозування і/або інструкції, що стосуються способу введення композиції. Також набір необов'язково може містити додаткові компоненти, такі як шприци для введення композиції. Набір може містити композицію в дозованій формі для однократного або багаторазового введення.

20 Слід зазначити, що пакувальний матеріал, використовуваний у наборах і виробках за даним винаходом, може утворювати множину розділених контейнерів, таких як розділена пляшечка або розділений пакет з фольги. Контейнер може мати будь-яку загальноприйнятну форму або зовнішній вигляд, як відомо в даній галузі, і він виготовлений з фармацевтично прийнятного матеріалу, наприклад, він являє собою папір або картонну коробку, скляну або пластмасову пляшечку або ємність, повторно герметизований пакет (наприклад, щоб у ньому знаходилося "поповнення" таблеток для поміщення в інший контейнер) або блістерну упаковку з окремими дозами для видавлювання з упаковки відповідно до терапевтичної схеми. Використовуваний контейнер буде залежати від конкретної даної дозованої форми, наприклад загальноприйнятну картонну коробку, як правило, не використовують для зберігання рідкої суспензії. Є можливим, щоб для постачання одиничної дозованої форми можна було використовувати більше одного контейнера разом в одній упаковці. Наприклад, таблетки можуть знаходитися в пляшечці, яка, у свою чергу, знаходиться в коробці. Як правило, набір включає вказівки по введенню окремих компонентів. Форма набору є особливо переважною, коли окремі компоненти переважно вводять у різних дозованих формах (наприклад, пероральній, місцевій, трансдермальній і парентеральній), вводять з різними інтервалами дозування або коли бажаним є титрування лікарем, який призначає лікування, окремих компонентів сполучення.

Одним конкретним прикладом набору за даним винаходом є так звана блістерна упаковка. Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості і їх широко використовують для
40 упакування фармацевтичних одиничних дозованих форм (таблетки, капсули і т. п.). Блістерні упаковки, як правило, складаються з листа з відносно твердого матеріалу, покритого плівкою з переважно прозорого пластмасового матеріалу. У ході процесу упакування в пластмасовій плівці утворюються поглиблення. Поглиблення мають розмір і форму окремих таблеток або капсул, що підлягають упакуванню, або вони можуть мати розмір і форму, щоб у них
45 вміщувалася множина таблеток і/або капсул, що підлягають упакуванню. Далі, таблетки або капсули поміщають у поглиблення відповідним чином і лист відносно твердого матеріалу прикріплюють до пластмасової плівки з боку плівки, який є протилежним напрямку, у якому були утворені поглиблення. В результаті, таблетки або капсули по окремоті закривають або разом закривають, якщо бажано, у поглибленнях між пластмасовою плівкою і листом. Переважно
50 міцність листа є такої, що таблетки або капсули можна витягати з блістерної упаковки, надавлюючи на поглиблення, за допомогою чого в листі в місці поглиблення утворюється отвір. Потім таблетку або капсулу можна витягати через зазначений отвір. Іншим конкретним варіантом здійснення набору є розподільний пристрій, призначений для розподілу добових доз по одній для їх передбачуваного застосування. Переважно, розподільний пристрій обладнаний
55 запам'ятовувачим пристроєм, що додатково сприяє додержанню режиму лікування. Прикладом такого запам'ятовуючого пристрою є механічний лічильник, який вказує кількість добових доз, що були розподілені. Іншим прикладом такого запам'ятовуючого пристрою є діючий від акумулятора запам'ятовуючий мікрочип, з'єднаний з рідкокристалічним пристроєм для

виведення інформації, або звуковий нагадувальний сигнал, який, наприклад, зчитує дату, коли остання добова доза була прийнята і/або нагадує, коли слід приймати наступну дозу.

Дозування, хазяїн і безпека

Сполуки за даним винаходом є стабільними і їх можна безпечно застосовувати. Зокрема, сполуки за даним винаходом придатні як інгібітори МЕК для множини суб'єктів (наприклад, людини, ссавців, що не належать до людини, і нессавців). Оптимальна доза може варіювати залежно від таких умов, наприклад, як тип суб'єкта, маса тіла суб'єкта, спосіб введення і конкретні властивості конкретної застосовуваної сполуки. Як правило, добова доза для перорального введення дорослому (маса тіла приблизно 60 кг) складає приблизно від 1 до 1000 мг, приблизно від 3 до 300 мг або приблизно від 10 до 200 мг. Буде зрозуміло, що добову дозу можна вводити у вигляді однократного введення або багаторазовими (наприклад, 2 або 3) порціями на добу.

Комбінована терапія

Широка множина лікарських засобів може мати терапевтичний адитивний або синергічний ефект з інгібіторами МЕК за даним винаходом. Такі лікарські засоби можуть адитивно або синергічно разом з інгібіторами МЕК інгібувати небажаний клітинний ріст, такий як неадекватний клітинний ріст, який приводить до небажаних доброякісних станів або росту пухлини.

В одному варіанті здійснення передбачений спосіб лікування клітинно-проліферативного хворобливого стану, який включає введення в клітини сполуки за даним винаходом в сполученні з антипроліферативним засобом, де в клітини вводять сполуку за даним винаходом до, одночасно і/або після того, як у клітини вводять антипроліферативний засіб, що позначається в даному документі як комбінована терапія. Слід зазначити, що введення одного засобу перед іншим позначають у даному документі як послідовну терапію, навіть якщо засоби також вводять разом. Слід зазначити, що комбінована терапія охоплює випадки, коли засоби вводять до або один після одного (послідовна терапія), а також коли засоби вводять одночасно.

Приклади лікарських засобів, які можна застосовувати в сполученні з інгібіторами МЕК, включають, але не обмежуються ними, засоби проти злоякісної пухлини, алкілюючі засоби, антибіотичні засоби, антиметаболічні засоби, гормональні засоби, рослинні засоби і біологічні засоби. Алкілюючі засоби являють собою поліфункціональні сполуки, які мають здатність заміщати алкільними групами іони водню. Приклади алкілюючих засобів включають, але не обмежуються ними, бісхлоретилами́ни (азотисті іприти, наприклад, хлорамбуцил, циклофосфамід, іфосфамід, мехлоретамін, мелфалан, ураму́стин), азириди́ни (наприклад, тіотепу), алкілалконсульфонати (наприклад, бусульфан), нітрососечовину (наприклад, карму́стин, лому́стин, стрептозоци́н), некласичні алкілюючі засоби (алтрета́мін, дакарба́зин і прока́рба́зин), сполуки платини (карбопла́стин і цисплатин). Ці сполуки реагують з фосфатною, аміно, гідроксильною, сульфгідрильною, карбоксильною і імідазольною групами. У фізіологічних умовах, ці лікарські засоби іонізуються й утворюють позитивно заряджений іон, який зв'язується зі сприятливими до нього нуклеїновими кислотами і білками, що приводить до зупинення клітинного циклу і/або клітинної загибелі. Комбінована терапія, що включає інгібітор МЕК і алкілюючий засіб, може мати терапевтичні синергічні ефекти на злоякісну пухлину і знижувати побічні дії, пов'язані з цими хімотерапевтичними засобами.

Антибіотичні засоби являють собою групу лікарських засобів, які одержують способом, подібним з антибіотиками як модифікації природних продуктів. Приклади антибіотичних засобів включають, але не обмежуються ними, антрацикліни (наприклад доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин і антрацендіон), мітоміцин С, блеоміцин, дактиномицин, плікатомицин.

Ці антибіотичні засоби перешкоджають клітинному росту за допомогою націлювання на різні компоненти клітин. Наприклад, вважають, що антрацикліни, головним чином, перешкоджають дії ДНК-топоізомерази II в областях транскрипційно активної ДНК, що приводить до розрізання ланцюгів ДНК. Головним чином, вважають, що блеоміцин хелатує залізо й утворює активований комплекс, який потім зв'язується з основами ДНК, що приводить до розрізання ланцюгів і загибелі клітини. Комбінована терапія, яка включає інгібітор МЕК і антибіотичний засіб, може мати терапевтичні синергічні ефекти на злоякісну пухлину і знижувати побічні ефекти, пов'язані з цими хімотерапевтичними засобами.

Антиметаболічні засоби являють собою групу лікарських засобів, які перешкоджають метаболічним процесам, життєво важливим для фізіології і проліферації злоякісних клітин. Активно проліферуючі злоякісні клітини вимагають постійного синтезу великих кількостей нуклеїнових кислот, білків, ліпідів і інших життєво важливих компонентів клітин. Багато антиметаболітів інгібують синтез пуринових або піримідинових нуклеозидів або інгібують ферменти реплікації ДНК. Деякі антиметаболіти також перешкоджають синтезу рибонуклеозидів, а також метаболізму РНК і/або амінокислот і синтезу білків. Перешкоджаючи

синтезу життєво важливих компонентів клітин, антиметаболіти можуть сповільнювати або зупиняти ріст злоякісних клітин. Приклади антиметаболічних засобів включають, але не обмежуються ними, фторурацил (5-FU), флоксуридин (5-FUdR), метотрексат, лейковорин, гідроксисечовину, тіогуанін (6-TG), меркаптопурин (6-MP), цитарабін, пентостатин, флударабін

5 фосфат, кладрибін (2-CDA), аспарагіназу і гемцитабін. Комбінована терапія, яка включає інгібітор MEK і антиметаболічний засіб, може здійснювати терапевтичні синергічні ефекти на злоякісну пухлину і знижувати побічні ефекти, пов'язані з цими хіміотерапевтичними засобами.

Гормональні засоби являють собою групу лікарських засобів, які регулюють ріст і розвиток їх органів-мішеней. Більшість гормональних засобів являють собою статеві стероїди і їх похідні й аналогів, такі як естрогени, андрогени і прогестини. Ці гормональні засоби можуть служити як антагоністи рецепторів статевих стероїдів і для пригнічення експресії рецепторів і транскрипції життєво важливих генів. Прикладами таких гормональних засобів є синтетичні естрогени (наприклад, діетилстибестрол), антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, флуоксиместерон і ралоксифен), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, нілутамід, флутамід),

10 інгібітори ароматази (наприклад, аміноглютетимід, анастрозол і тетразол), кетоконазол, гозерелін ацетат, леупролід, магестролу ацетат і міфепристон. Комбінована терапія, яка включає інгібітор MEK і гормональний засіб, може мати терапевтичні синергічні ефекти на злоякісну пухлину і знижувати побічні ефекти, пов'язані з цими хіміотерапевтичними засобами.

Рослинні засоби являють собою групу лікарських засобів, що одержані з рослин або модифіковані, виходячи з молекулярної структури цих засобів. Приклади рослинних засобів включають, але не обмежуються ними, алкалоїди барвінку (наприклад, вінкристин, вінбластин, віндезин, вінзолідин і вінорелбін), подофілотоксини (наприклад, етопозид (VP-16) і теніпозид (VM-26)), таксани (наприклад, паклітаксел і доцетаксел). Ці рослинні засоби, як правило, діють як антимітотичні засоби, що зв'язуються з тубуліном і інгібують мітоз. Вважають, що подофілотоксини, такі як етопозид, перешкоджають синтезу ДНК за допомогою взаємодії з топоізомеразою II, що приводить до розривання ланцюгів ДНК. Комбінована терапія, яка включає інгібітор MEK і рослинний засіб, може здійснювати терапевтичні синергічні ефекти на злоякісну пухлину і знижувати побічні ефекти, пов'язані з цими хіміотерапевтичними засобами.

Біологічні засоби являють собою групу біомолекул, які приводять до регресії злоякісної пухлини/пухлини при застосуванні окремо або в сполученні з хіміотерапією і/або променевою терапією. Приклади біологічних засобів включають, але не обмежуються ними, імуномодулюючі білки, такі як цитокіни, моноклональні антитіла проти пухлинних антигенів, гени пухлинних супресорів і вакцини проти злоякісної пухлини. Комбінована терапія, яка включає інгібітор MEK і біологічний засіб, може здійснювати терапевтичні синергічні ефекти на злоякісну пухлину,

20 підсилювати імунну відповідь пацієнта на туморогенні сигнали і знижувати потенційні побічні ефекти, пов'язані з цим хіміотерапевтичним засобом.

Цитокіни мають виражену імуномодулюючу активність. Деякі цитокіни, такі як інтерлейкін-2 (IL-2, альдеслейкін) і інтерферон показали протипухлинну активність і були схвалені для лікування пацієнтів з метастазуючим нирковоклітинним раком і метастазуючою злоякісною меланою. IL-2 являє собою Т-клітинний фактор росту, який є центральним для опосередкованої Т-клітинами імунної відповіді. Вважають, що селективні протипухлинні ефекти IL-2 на деяких пацієнтів є результатом клітинно-опосередкованої імунної відповіді, що відрізняє між своїм і чужим. Приклади інтерлейкінів, які можна використовувати разом з інгібітором MEK, включають, але не обмежуються ними, інтерлейкін 2 (IL-2), інтерлейкін 4 (IL-4) і

25 інтерлейкін 12 (IL-12).

Інтерферон включає більше 23 родинних підтипів з активністю, що перекривається, усі з підтипів IFN знаходяться в обсязі даного винаходу. IFN показав активність проти множини солідних і гематологічних злоякісних пухлин, причому останні виявилися особливо чутливими.

Інші цитокіни, які можна застосовувати разом з інгібітором MEK, включають цитокіни, що здійснюють виражені ефекти на гемопоєз і імунні функції.

Приклади таких цитокінів включають, але не обмежуються ними, еритропоєтин, гранулоцитарний CSF (філграстин) і гранулоцитарно-макрофагальний CSF (сарграмостим). Ці цитокіни можна використовувати разом з інгібітором MEK для зниження індукованої хіміотерапією токсичності на мієлопоєз.

Також для інгібування аномального росту клітин разом з інгібітором MEK можна застосовувати інші імуномодулюючі засоби, відмінні від цитокінів. Приклади таких імуномодулюючих засобів включають, але не обмежуються ними, бацилу Кальметта-Герена, левамизол і октреотид, октапептид тривалої дії, який імітує ефекти гормону соматостатину, що зустрічається в природі.

Моноклональні антитіла проти пухлинних антигенів являють собою антитіла, одержані проти антигенів, експресованих пухлинами, переважно пухлиноспецифічних антигенів. Наприклад, моноклональне антитіло HERCEPTIN® (Trastuzumab) спрямоване проти рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2), що надекспресується при деяких пухлинах

5 молочної залози, включаючи метастазуючий рак молочної залози. Надекспресія білка HER2 асоційована з більш агресивним захворюванням і більш поганим прогнозом у клініці. HERCEPTIN® застосовують як окремий засіб для лікування пацієнтів з метастазуючим раком молочної залози, при якому надекспресується білок HER2. Комбінована терапія, яка включає інгібітор MEK і HERCEPTIN®, може здійснювати терапевтичні синергічні ефекти на пухлині,

10 особливо на метастазуючі злоякісні пухлини.

Іншим прикладом моноклональних антитіл проти пухлинних антигенів є RITUXAN® (Rituximab), що спрямований проти CD20 на клітинах лімфоми і селективно елімінує нормальні і злоякісні CD20⁺ пре-B і зрілі B-клітини. RITUXAN® застосовують як окремий засіб для лікування пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною низькодиференційованою або фолікулярною,

15 CD20+, B-клітинною неходжкінською лімфомою. Комбінована терапія, яка включає інгібітор MEK і RITUXAN®, може здійснювати терапевтичні синергічні ефекти не тільки на лімфому, але також на інші форми або типи злоякісних пухлин. Гени пухлинних супресорів являють собою гени, які функціонують, інгібуючи цикли росту і поділу клітин, таким чином, перешкоджаючи розвитку новоутворення. Мутації в генах пухлинних супресорів приводять до того, що клітина ігнорує

20 один або декілька з компонентів мережі інгібіторних сигналів, долаючи контрольні точки клітинного циклу, що приводить до більш високої швидкості контрольованого росту клітин - злоякісної пухлини. Приклади генів пухлинних супресорів включають, але не обмежуються ними, DPC-4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 і BRCA2.

DPC-4 залучений у рак підшлункової залози і бере участь у цитоплазматичному каскаді, який інгібує поділ клітин. NF-1 кодує білок, що інгібує Ras, цитоплазматичний інгібіторний білок. NF-1 залучений у нейрофіброму і феохромоцитому нервової системи і мієлоїдний лейкоз. NF-2 кодує ядерний білок, який залучений у менінгіому, шваному і епендимому нервової системи. RB кодує білок pRB, ядерний білок, який являє собою основний інгібітор клітинного циклу. RB залучений у ретинобластому, а також рак кістки, сечового міхура, дрібноклітинний рак легень і

30 рак молочної залози. P53 кодує білок p53, який регулює поділ клітин і може індукувати апоптоз. Мутація і/або неактивність p53 виявляється при широкому діапазоні пухлин. WT1 залучений у пухлину Вільмса в нирці. BRCA1 залучений у рак молочної залози і яєчника, а BRCA2 залучений у рак молочної залози. Ген пухлинного супресора може бути перенесений у пухлинні клітини, де вони виконують його функції супресії пухлини. Комбінована терапія, яка включає

35 інгібітор MEK і пухлинний супресор, може здійснювати терапевтичні синергічні ефекти на пацієнтів, що страждають на різні форми злоякісних пухлин.

Вакцини проти злоякісної пухлини являють собою групу засобів, які індукують специфічну імунну відповідь організму на пухлини. Більшість вакцин проти злоякісної пухлини, що знаходяться в дослідженні і розробці і клінічних випробуваннях, являють собою асоційовані з

40 пухлиною антигени (TAA). TAA являють собою структури (тобто білки, ферменти або вуглеводи), які присутні на пухлинних клітинах і відносно відсутні або знижені на нормальних клітинах. Завдяки тому, що вони фактично унікальні для пухлинної клітини, TAA забезпечують мішені для імунної системи для розпізнавання і забезпечення їх деструкції. Приклад TAA включає, але не обмежуються ними, гангліозиди (GM2), простатоспецифічний антиген (PSA),

45 альфа-фетопротейн (AFP), карциноембріональний антиген (CEA) (продукований раком товстого кишечника й інших аденокарцином, наприклад, раком молочної залози, легені, шлунка і підшлункової залози), меланома-асоційовані антигени (MART-1, gp100, MAGE 1,3-тирозидаза), фрагменти вірусу папіломи E6 і E7, цільні клітини або частини/лізати аутологічних пухлинних клітин або алогенних пухлинних клітин.

Для посилення імунної відповіді на TAA можна використовувати ад'ювант. Приклади ад'ювантів включають, але не обмежуються ними, бацилу Кальметта-Герена (BCG), ліпополісахариди ендотоксинів, гемоціанін лімфи равлика (GKLH), інтерлейкін-2 (IL-2), гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF) і цитоксан, хіміотерапевтичний засіб, який, як вважають, при введенні в низьких дозах знижує індуковану

50 пухлиною супресію.

Додаткові приклади лікарських засобів, які можна застосовувати в сполученні з інгібіторами MEK, включають, але не обмежуються ними, інгібітори передачі сигналу PI3/Akt. Приклади інгібіторів PI3/Akt, які можна застосовувати в сполученні з інгібіторами MEK, включають, але не обмежуються ними, інгібітори рецептора епідермального фактора росту людини (HER2).

60 Приклади інгібіторів HER2 включають, але не обмежуються ними, Herceptin® (Trastuzumab) і

Tykerb® (Lapatinib). Tykerb®, низькомолекулярна сполука, яку можна водити перорально, інгібує тирозинкіназні компоненти рецепторів ErbB1 і ErbB2. Стимуляція ErbB1 і ErbB2 асоційована з проліферацією клітин і з множиною процесів, залучених у прогресію, інвазію і метастазування пухлини. Надекспресія цих рецепторів описана для множини пухлин людини і вона асоційована з поганим прогнозом і зниженою загальною виживаністю.

Додаткові приклади лікарських засобів, які можна застосовувати в сполученні з інгібіторами МЕК, включають, але не обмежуються ними, інгібітори деацетилази гістонів (HDAC). Приклади інгібіторів HDAC, які можна застосовувати в сполученні з інгібіторами МЕК, включають, але не обмежуються ними, субероїланілідгідроксамову кислоту (SAHA).

ПРИКЛАДИ

Одержання інгібіторів МЕК

Для синтезу сполук за даним винаходом можуть бути розроблені різні способи. Репрезентативні способи синтезу цих сполук надані в розділі "Приклади". Однак слід зазначити, що сполуки за даним винаходом також можна синтезувати іншими способами синтезу, які можуть бути розроблені.

Добре зрозуміло, що визначені сполуки за даним винаходом мають атоми зі зв'язками з іншими атомами, які надають конкретну стереохімію сполучі (наприклад, хіральні центри). Зрозуміло, що синтез сполук за даним винаходом може приводити до утворення сумішей різних стереоізомерів (тобто енантіомерів і діастереомерів). Якщо конкретна стереохімія не зазначена, мається на увазі, що наведена сполука включає всі різні можливі стереоізомери.

У даній галузі відомі різні способи розділення сумішей різних стереоізомерів. Наприклад, рацемічну суміш сполуки можна піддавати реакції з оптично активною поділяючою речовиною з утворенням пари діастереоізомерних сполук. Потім діастереомери можна розділяти для виділення оптично чистих енантіомерів. Також для розділення енантіомерів можна використовувати комплекси, що піддаються дисоціації (наприклад, кристалічні діастереоізомерні солі). Діастереомери, як правило, мають досить відмінні фізичні властивості (наприклад, температури плавлення, температури кипіння, розчинності, реакційну здатність і т. д.) і їх можна легко розділити з урахуванням цих відмінностей. Наприклад, діастереомери, як правило, можна розділити хроматографією або способами розділення/розрізнення на основі відмінностей у розчинності. Більш докладний опис способів, які можна використовувати для виділення стереоізомерів сполук з їх рацемічної суміші, може бути знайдений в Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

Сполуки за даним винаходом також можна одержувати у вигляді фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі реакцією форми вільної основи сполуки з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною кислотою. Альтернативно, фармацевтично прийнятну основно-адитивну сіль сполуки можна одержувати реакцією форми вільної кислоти сполуки з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою. Неорганічні й органічні кислоти і основи, придатні для одержання фармацевтично прийнятних солей сполук, зазначені в розділі "Визначення" даної заявки. Альтернативно, форми солей сполук можна одержувати з використанням солей вихідних матеріалів або проміжних сполук.

Форми вільної кислоти або вільної основи сполук можна одержувати з відповідної форми основно-адитивної солі або кислотно-адитивної солі. Наприклад, сполуку у формі кислотно-адитивної солі можна перетворювати у відповідну вільну основу за допомогою обробки придатною основою (наприклад, розчином гідроксиду амонію, гідроксидом натрію і т. п.). Сполуку у формі основно-адитивної солі можна перетворювати у відповідну вільну кислоту обробкою придатною кислотою (наприклад, хлористоводневою кислотою і т. д.).

N-оксиди сполук за даним винаходом можна одержувати способами, відомими середнім фахівцям у даній галузі. Наприклад, N-оксиди можна одержувати обробкою неокисленої форми сполуки окислювачем (наприклад, трифторпероцтовою кислотою, пермалеїноювою кислотою, пербензойною кислотою, пероцтовою кислотою, мета-хлорпероксибензойною кислотою або подібними до них) у придатному інертному органічному розчиннику (наприклад, галогенованому вуглеводні, такому як дихлорметан) при приблизно 0°C. Альтернативно, N-оксиди сполук можна одержувати з N-оксиду відповідної вихідної речовини.

Сполуки в неокисленій формі можна одержувати з N-оксидів сполук обробкою відновником (наприклад, сіркою, діоксидом сірки, трифенілфосфіном, боргідридом літію, боргідридом натрію, трихлоридом, трибромідом фосфору або подібними до них) у придатному інертному органічному розчиннику (наприклад, ацетонітрилі, етанолі, водному діоксані або подібних до них) при від 0 до 80°C.

Похідні проліки сполук можна одержувати способами, відомими середнім фахівцям у даній галузі (наприклад, для більш докладного опису, див. Saulnier et al.(1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol.4, p.1985). Наприклад, відповідні проліки можна одержувати реакцією не перетвореної сполуки з придатною карбамілюючою речовиною (наприклад, 1,1-

5 ацилоксіалкілкарбонхлоридатом, пара-нітрофенілкарбонатом або подібними до них).
Захищені похідні сполук можна одержувати способами, відомими середнім фахівцям у даній галузі. Докладний опис способів, придатних для внесення захисних груп і їх видалення, може бути знайдений в T. W. Greene, Protecting groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

10 Сполуки за даним винаходом можуть бути зручним чином одержані або утворені в ході процесу за винаходом, у формі сольватів (наприклад, гідратів). Гідрати сполук за даним винаходом можуть бути зручним чином одержані перекристалізацією із суміші водний/органічний розчинник з використанням органічних розчинників, таких як діоксин, тетрагідрофуран або метанол.

15 Сполуки за даним винаходом також можна одержувати у формі їх окремих стереоізомерів реакцією рацемічної суміші сполуки з оптично активною поділяючою речовиною з утворенням пари діастереоізомерних сполук, розділенням діастереоізомерів і виділенням оптично чистого енантіомера. Незважаючи на те, що розділення енантіомерів можна проводити з використанням ковалентних діастереоізомерних похідних сполук, переважними є дисоційовані комплекси
20 (наприклад, кристалічні діастереоізомерні солі). Діастереомери, як правило, мають достатньо відмінні фізичні властивості (наприклад, температури плавлення, температури кипіння, розчинності, реакційну здатність і т. д.) і їх можна легко розділити з урахуванням цих відмінностей. Діастереомери, можна розділити хроматографією або, переважно, способами розділення/розрізнення на основі відмінностей у розчинності. Потім оптично чистий енантіомер виділяють, разом з поділяючою речовиною, будь-яким застосовним на практиці способом, який
25 не приведе до рацемізації. Більш докладний опис способів, які можна використовувати для виділення стереоізомерів сполук з їх рацемічної суміші, можуть бути знайдені в Jean Jacques Andre Collet, Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

30 Як використовують у даному документі символи й умовні позначення, використовувані в цих процесах, схемах і прикладах, відповідають символам і умовним позначенням, використовуваним у сучасній науковій літературі, наприклад, Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry. Як правило, для позначення амінокислотних залишків використовують стандартні однобуквені або трибуквені скорочення, які, як
35 передбачається, мають L-конфігурацію, якщо немає інших вказівок. Якщо немає інших вказівок, усі вихідні речовини одержували від комерційних постачальників і використовували без подальшого очищення. Конкретно, у прикладах і протягом опису можуть бути використані наступні скорочення:

мкл (мікролітри)	Ac (ацетил)
atm (атмосфер)	ATP (аденозинтрифосфатаза)
BOC (трет-бутилоксикарбоніл)	BOP (хлорид біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти)
BSA (бичачий сироватковий альбумін)	CBZ (бензилоксикарбоніл)
CDI (1,1-карбонілдіімідазол)	DCC (дициклогексилкарбодіілід)
DCE (дихлоретан)	DCM (дихлорметан)
DMAP (4-диметиламінопіридин)	DME (1,2-диметоксіетан)
DMF (N,N-диметилформамід)	DMPU (N,N'-диметилпропіленсечовина)
DMSO (диметилсульфоксид)	EDCI (гідрохлорид етилкарбодііміду)
EDTA (етилендіамінтетраоцтова кислота)	Et (етил)
Et ₂ O (діетиловий ефір)	EtOAc (етилацетат)
Fmoc (9-флуоренілметоксикарбоніл)	g (грам)
год. (години)	HOAc або AcOH (оцтова кислота)
HOBT (1-гідроксибензотриазол)	HOSu (N-гідроксисукцинімід)
HPLC (високоєфективна рідинна хроматографія)	Hz (Герц)
i.v. (внутрішньовенний)	IBCF (ізобутилхлорформіат)
i-PrOH (ізопропанол)	L (літри)
M (молярний)	mCPBA (мета-хлорпербензойна кислота)
Me (метил)	MeOH (метанол)

мг (міліграм)	МГц (мегагерц)
хв. (хвилини)	мл (мілілітри)
мМ (мілімолярний)	ммоль (мілімоль)
моль (моль)	МОРС (морфолінпропансульфонова кислота)
mp (температура плавлення)	NaOAc (ацетат натрію)
OMe (метокси)	psi (фунти на квадратний дюйм)
RP (обернена фаза)	RT (температура навколишнього середовища)
SPA (Аналіз збігу сцинтиляції)	TBAF (фторид тетра- <i>n</i> -бутиламонію)
TBS (трет-бутилдиметилсиліл)	tBu (трет-бутил)
TEA (триетиламін)	TFA (трифтороцтова кислота)
TFAA (ангідрид трифтороцтової кислоти)	THF (тетрагідрофуран)
TIPS (триізопропілсиліл)	TLC (тонкошарова хроматографія)
TMS (триметилсиліл)	TMSE (2-(триметилсиліл)етил)
Tr (час утримання)	

Усі згадування простого ефіру або Et₂O стосуються діетилового ефіру; і розсіл стосується насиченого водного розчину NaCl. Якщо немає інших вказівок, усі температури виражені в °C (градуси Цельсія). Якщо немає інших вказівок, усі реакції проводять в інертній атмосфері при к.т.

5 Спектри ¹H ЯМР реєстрували на Bruker Avance 400. Хімічні зсуви виражають у частинах на мільйон (ppm). Константи взаємодії представлені в герцах (Гц). Структури розщеплення описують удавану множинність і позначені як с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет), ушир. (уширений).

10 Спектри мас (MS) низького розрізнення і дані про чистоту сполуки одержували на єдиній квадрупольній системі Waters ZQ LC/MS, обладнаній джерелом для електророзпилювальної іонізації (ESI), УФ-детектором (220 і 254 нм), і випарним детектором розсіювання світла (ELSD). Тонкошарову хроматографію проводили на 0,25-мм планшетах із силікагелем E. Merck (60F-254), візуалізували за допомогою УФ-випромінювання, 5% розчину фосфомолібденової кислоти, нінгідрину або *p*-анісальдегіду в етанолі. Колонкову флеш-хроматографію проводили на

15 силікагелі (розмір 230-400, Merck).

Вихідні матеріали і реагенти, використовувані для одержання цих сполук, або доступні від комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), або їх можна одержувати способами, добре відомими фахівцю в даній галузі, відповідно до способів, описаних у таких стандартних посиланнях, як

20 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols.1-17, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols.1-5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1989; Organic Reactions, vols.1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley i Sons, New York, NY; і Larock: Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989. Повні описи всіх документів, цитованих у даній

25 заявці, включені в цей документ як посилання.

Схеми синтезу сполук за даним винаходом

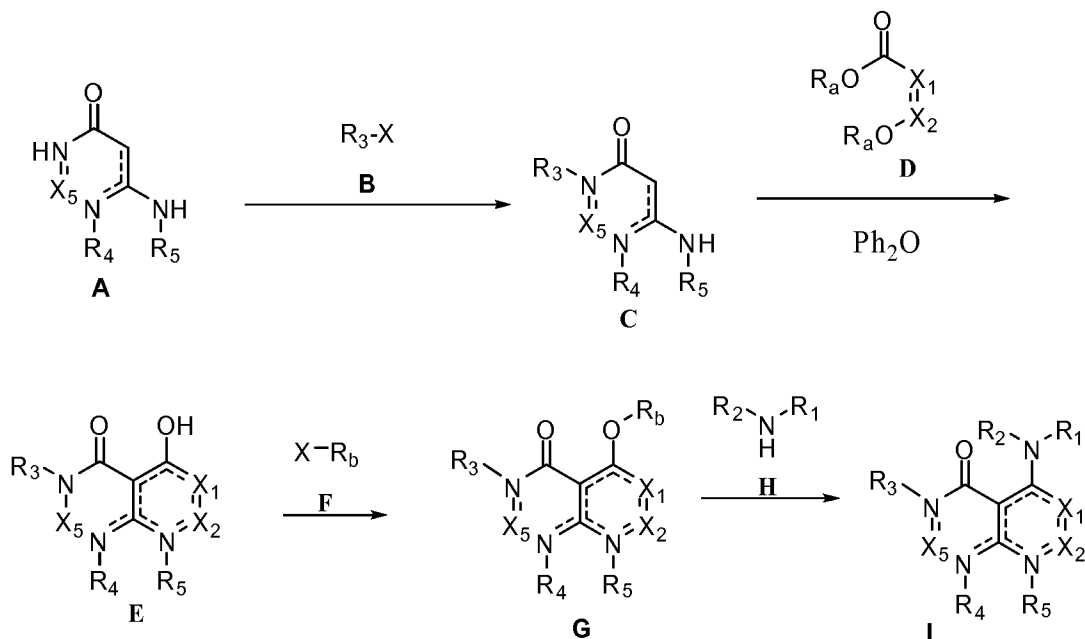
Сполуки за даним винаходом можна синтезувати відповідно до схем реакцій, представлених нижче. Фахівцями в даній галузі можуть бути легко розроблені інші схеми реакцій. Також варто розуміти, що з метою оптимізації виходу реакцій можна варіювати множину різних розчинників,

30 температур і інших умов реакції.

У реакціях, описаних надалі в даному документі, може бути необхідним захистити реакційноздатні функціональні групи, наприклад гідрокси-, аміно-, іміно-, тіо- або карбоксигрупи, де вони є бажаними в кінцевому продукті, для запобігання їх небажаній участі в реакціях. Загальноприйняті захисні групи можна використовувати згідно зі стандартною практикою,

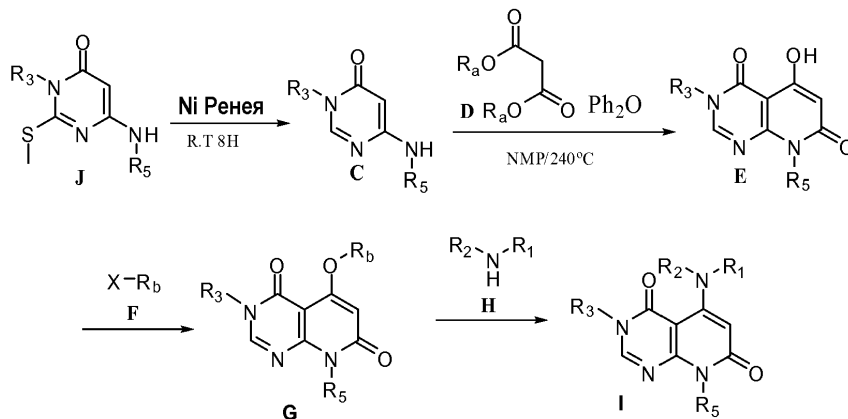
35 наприклад, див. T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

Схема 1



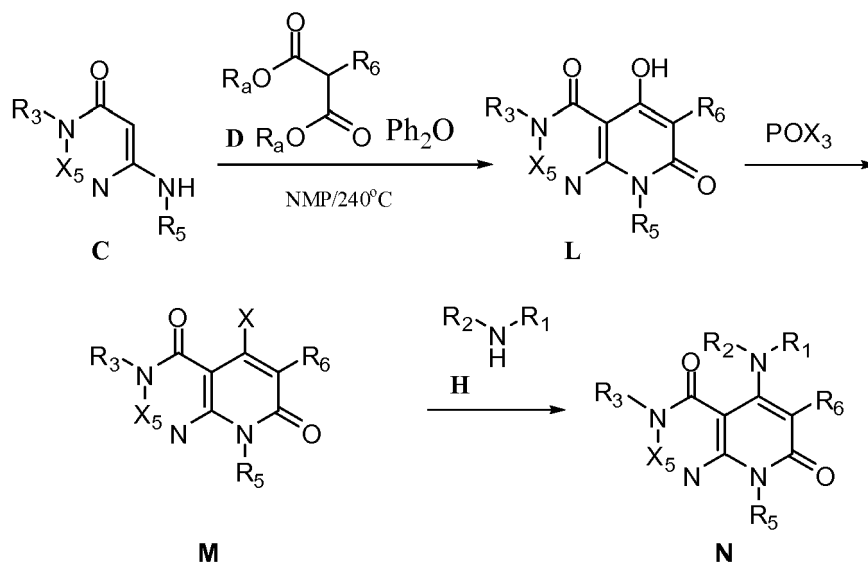
Основний спосіб синтезу для одержання сполук за даним винаходом представлений на Схемі 1. Сполуку **C** піддають циклізації (наприклад, у реакції з обробкою мікрохвилями) зі сполукою **D** з утворенням сполуки **E**. Реакція сполуки **E** зі сполукою **F**, де X являє собою галоген (наприклад, Cl , Br або I) і $-OR_b$ являє собою відхідну групу, (наприклад, R_b =галоген або тозил), дає сполуку **G**. Реакція заміщення між сполукою **G** і сполукою **H** приводить до сполуки **I**. У конкретних варіантах здійснення, R_1 сполуки **F** являє собою заміщений або незаміщений арил (наприклад, феніл).

Схема 2



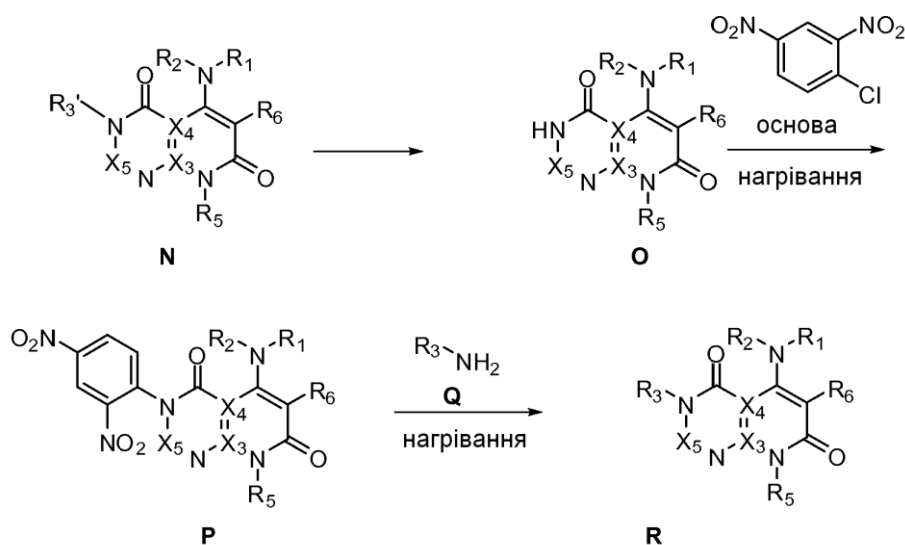
Сполуки за даним винаходом також можна одержувати, як показано на Схемі 2. Десульфуризація сполуки **J** за допомогою нікелю Ренея дає сполуку **C** ($X_5=CH$; $R_4=H$), яку потім піддають циклізації (наприклад, у реакції з обробкою мікрохвильовим випромінюванням) зі сполукою **D** з утворенням сполуки **E** ($X_1=CH$; $X_2=CO$; $X_5=CH$; $R_4=H$). Реакція сполуки **E** зі сполукою **F** дає сполуку **G** ($X_1=CH$; $X_2=CO$; $X_5=CH$; $R_4=H$). Реакція заміщення сполуки **G** зі сполукою **H** дає сполуку **I** ($X_1=CH$; $X_2=CO$; $X_5=CH$; $R_4=H$).

Схема 3



Основний спосіб синтезу для одержання сполук за даним винаходом представлений на Схемі 3. Сполуку **C** піддають циклізації (наприклад, у реакції з обробкою мікрохвильовим випромінюванням або в умовах нагрівання) зі сполукою **D** з утворенням сполуки **L** (R_6 =алкіл). Реакція сполуки **L** з POX_3 , (наприклад, X являє собою Cl або Br) дає сполуку **M**. Реакція заміщення між сполукою **M** і сполукою **H** дає сполуку **N**. У конкретних варіантах здійснення, R_1 сполуки **N** являє собою заміщений або незаміщений арил.

Схема 4



Коли R_3' являє собою захисну групу (наприклад, PMB), зі сполуки **N** можна видаляти захисну групу R_3' з одержанням сполуки **O**, яка при нагріванні з 1-хлор-2,4-динітробензолом у присутності основи, такої як Cs_2CO_3 , K_2CO_3 або подібних до них, дає сполуку **P**. Потім сполуку **P** можна обробляти первинним аміном **Q** в умовах нагрівання з утворенням сполуки **R**.

Хіральні компоненти можна розділяти й очищати з використанням будь-якого з множини способів, відомих фахівцям у даній галузі. Наприклад, хіральні компоненти можна очищати з використанням надкритичної рідинної хроматографії (SFC). В одному конкретному варіанті аналізу за допомогою хіральної аналітичної SFC/MS проводять з використанням аналітичної системи SFC Berger (AutoChem, Newark, DE), яка складається з модуля для контролю рідини зі з двоєним насосом Berger SFC з насосом для надкритичної рідини Berger FCM 1100/1200 і насоса для модифікуючої рідини FCM 1200, печі Berger TCM 2000, і автоматичним пристроєм для забору зразків Alcott 718. Об'єднана система може контролюватися програмним забезпеченням BI-SFC Chemstation версії 3/4. Детекцію можна проводити за допомогою детектора Waters ZQ 2000, що діє в позитивному режимі з інтерфейсом ESI і діапазоном сканування 200-800 Да з 0,5 секунд на зображення. Хроматографічне розділення можна

проводити на колонці ChiralPak AD-H, ChiralPak AS-H, ChiralCel OD-H, або ChiralCel OJ-H (5μ, 4,6×250 мм; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA) з від 10 до 40% метанолом як модифікатором і з ацетатом амонію (10 мМ) або без нього. Можна використовувати будь-яку з множини швидкостей потоку, включаючи, наприклад, 1,5 або 3,5 мл/хв., з тиском на вході, встановленим на 100 бар. Крім того, можна використовувати множину умов ін'єкції зразка, включаючи, наприклад, ін'єкції зразка або 5, або 10 мкл у метанолі при концентрації 0,1 мг/мл.

В іншій модифікації препаративні хіральні розділення проводять з використанням системи для очищення Berger MultiGram II SFC. Наприклад, зразки можна поміщати в колонку ChiralPak AD (21×250 мм, 10 μ). У конкретних модифікаціях, швидкість потоку для розділення може складати 70 мл/хв., об'єм ін'єкції може складати аж до 2 мл, і тиск на вході може бути встановлений на 130 бар. Для підвищення ефективності можна застосовувати послідовні ін'єкції.

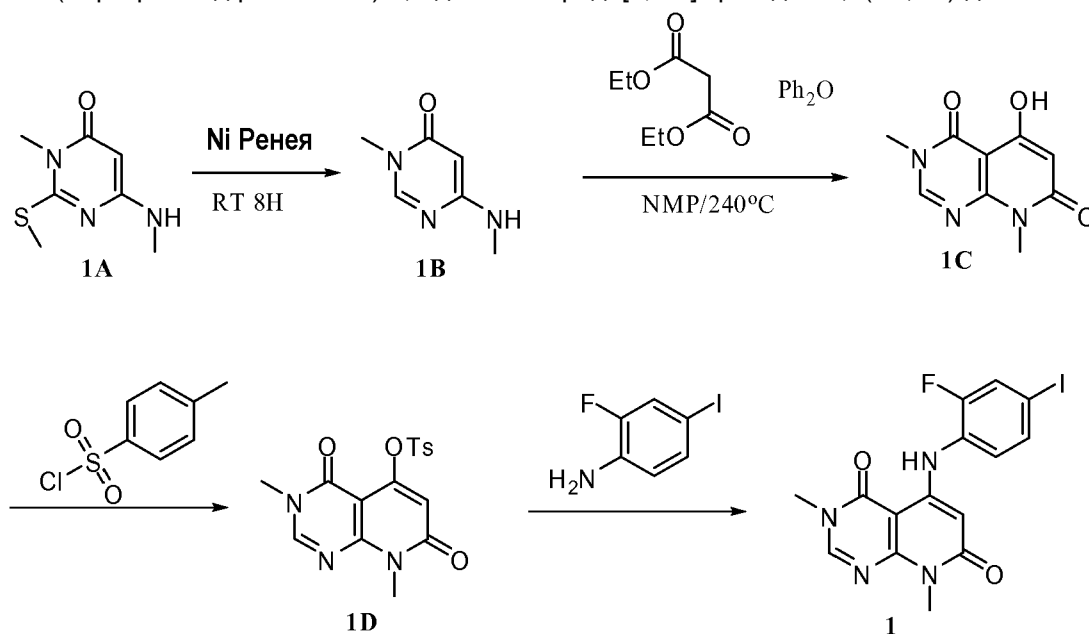
У кожному із зазначених способів або схем різні замісники можна вибирати з різних замісників, в іншому випадку зазначених у даному документі. Описи синтезу конкретних сполук за даним винаходом на основі зазначеної вище схеми реакції зазначені в даному документі далі.

Приклади інгібіторів МЕК

Даний винахід далі проілюстрований, але не обмежується цим, наступними прикладами, які описують синтез конкретних сполук відповідно до винаходу.

Приклад 1

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Як представлено на схемі 1,3-метил-6-(метиламіно)-2-(метилтіо)піримідин-4(3H)-он (сполука 1A; 650 мг, 0,35 ммоль, 1 екв.) суспендували в метанолі (5 мл). Додавали великий надлишок нікелю Ренея, суспендованого у воді (приблизно 5 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі з одержанням сполуки 1B. Продукт підтверджували за допомогою LC-MS. Суміш фільтрували і тверду речовину промивали декілька разів метанолом. Потім фільтрат видаляли у вакуумі й осад очищали флеш-хроматографією з 1:10 MeOH:DCM з одержанням 3-метил-6-(метиламіно)піримідин-4(3H)-ону (сполука 1B) у вигляді жовтої/зеленої твердої речовини (380 мг, 86%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 2,78 (с, 3H), 3,35 (с, 3H), 5,22 (ушир.с, 1H), 8,10 (ушир.с, 1H); [M+H], обчислене для C₅H₇N₃O, 126; виявлено 126.

3-Метил-6-(метиламіно)піримідин-4(3H)-он (сполука 1B; 400 мг, 2,88 ммоль, 1 екв.), діетилмалонат (873 мкл, 5,76 ммоль, 2 екв.) і феніловий ефір (915 мкл, 5,76 ммоль, 2 екв.) розчиняли в 1-метил-2-піролідиноні (2 мл, 20 ммоль). Суміш поміщали в мікрохвильовий реактор при 240°C протягом 30 хвилин з одержанням 5-гідрокси-3,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (сполука 1C). Продукт підтверджували за допомогою LC-MS і виділяли за допомогою ВЕРХ з одержанням 125 мг (21%) сполуки 1C. [M+H], обчислено для C₉H₉N₃O₃, 208; виявлено 208.

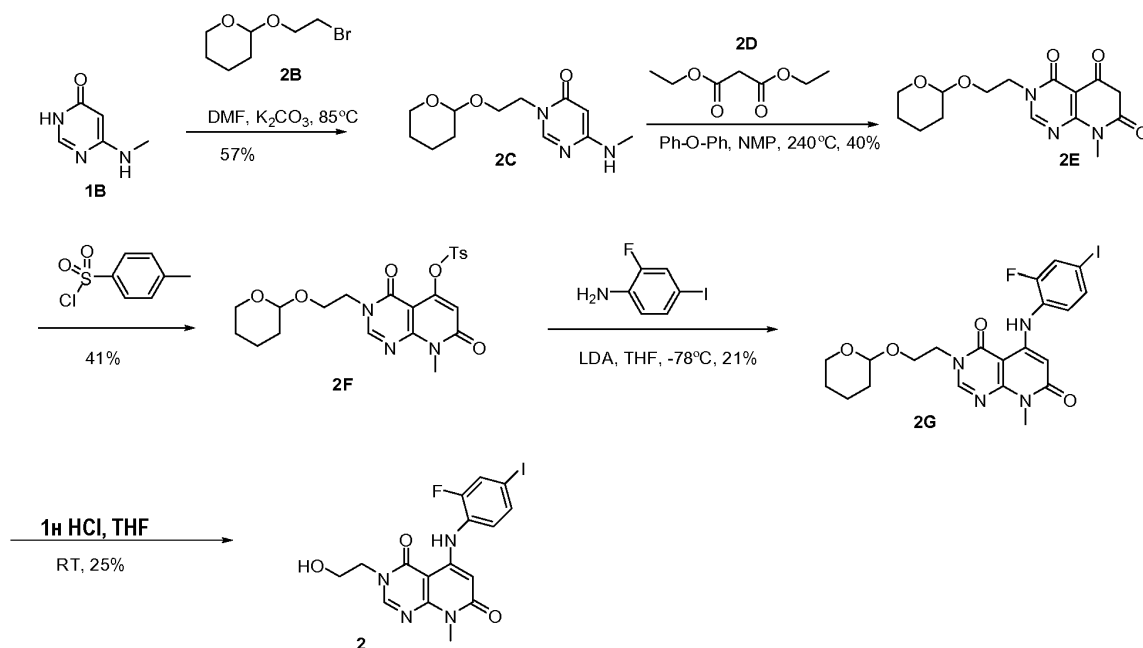
5-Гідрокси-3,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 1C, 125 мг, 0,60 ммоль, 1 екв.), п-толуолсульфонілхлорид (138 мг, 0,72 ммоль, 1,2 екв.) і триетиламін (126 мкл,

0,90 ммоль, 1,5 екв.) розчиняли в ацетонітрилі (2 мл). Суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником (масляна баня при 110°C) протягом 3 годин з одержанням 3,8-диметил-4,7-діоксо-3,4,7,8-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-5-іл-4-метилбензолсульфонату (сполука 1D). Продукт підтверджували за допомогою LC-MS. Розчинник видаляли у вакуумі і неочищений продукт 3,8-диметил-4,7-діоксо-3,4,7,8-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-5-іл-4-метилбензолсульфонату використовували в наступній реакції.

3,8-Диметил-4,7-діоксо-3,4,7,8-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-5-іл-4-метилбензолсульфонат (сполука 1D, 80 мг 60% чистої речовини) і 2-фтор-4-йоданілін (300 мг, великий надлишок) нагрівали при 125°C протягом 2 годин з одержанням 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (приклад 1). Продукт підтверджували за допомогою LC-MS і виділяли за допомогою ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (17 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 3,57 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 5,76 (с, 1H), 7,30 (т, J=8,34 Гц, 1H), 7,61 (дт, J=8,34, 1,01 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=9,85, 1,77 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H); [M+H], обчислене для C₁₅H₁₂FIN₄O₂, 427; виявлено 427.

Приклад 2

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Суміш 6-(метиламіно)піримідин-4(3H)-ону (сполука 1B, 0,5 г, 4 ммоль, 1 екв.), 2-(2-брометокси)тетрагідро-2H-пірану (сполука 2B, 0,836 г, 4 ммоль, 1 екв.) і K₂CO₃ (0,5 г, 3,62 ммоль) у DMF (15 мл) нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання до 85°C протягом 90 хвилин. DMF видаляли у вакуумі й осад очищали флеш-хроматографією з використанням 0-5% CH₃OH/CH₂Cl₂ протягом 30 хвилин. Сполуку 2C одержували у вигляді безбарвної в'язкої рідини (0,8 г, 57%). [M+H], обчислене для C₁₂H₁₉N₃O₃, 254; виявлено 254.

Сполуку 2C (0,8 г, 3,16 ммоль, 1 екв.) і діетилмалонат (сполука 2D, 1,01 г, 7,32 ммоль, 2 екв.) змішували в дифеніловому ефірі (2 мл) і додавали краплю NMP. Суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання до 240°C протягом 30 хвилин. Сполуку 2E (0,41 г, 40%) виділяли у вигляді білої твердої речовини флеш-хроматографією з використанням 0-5% CH₃OH/CH₂Cl₂ протягом 30 хвилин. [M+H], обчислене для C₁₅H₁₉N₃O₅, 322; виявлено 322.

Сполуку 2E (0,41 г, 1,28 ммоль, 1 екв.) і п-толуолсульфонілхлорид (0,267 г, 1,40 ммоль, 1,1 екв.) розчиняли в CH₃CN (5 мл). Додавали триетиламін (0,2 мл). Потім суміш нагрівали при 120°C протягом 30 хвилин. CH₃CN видаляли у вакуумі і неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням 0-5% CH₃OH/CH₂Cl₂ протягом 30 хвилин з одержанням сполуки 2F (250 мг, 41%) у вигляді білої твердої речовини. [M+H], обчислене для C₂₂H₂₅N₃O₇S, 476; виявлено 476.

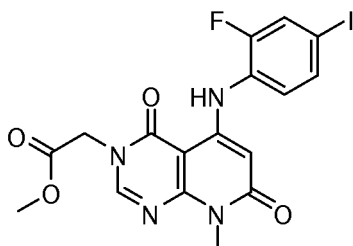
Сполуку 2F (0,25 г, 0,53 ммоль, 1 екв.) і 2-фтор-4-йоданілін (0,125 г, 0,53 ммоль, 1 екв.) змішували в THF (2 мл). Розчин охолоджували до -78°C і додавали 1,8 M LDA (0,877 мл, 3 екв.). Суміш тримали при -78°C протягом 30 хвилин, а потім перемішували при кімнатній температурі

протягом 2 год. Розчинник видаляли і неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням 0-5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ протягом 30 хвилин. Сполуку 2G (60 мг, 21%) виділяли у вигляді білої твердої речовини. $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 541; виявлено 541.

До розчину сполуки 2G (60 мг, 0,11 ммоль) у THF (3 мл) додавали 1н HCl (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Приклад 2 (12,6 мг, 25%) очищали препаративною ВЕРХ. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_3) δ 8,17 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,25 (т, $J=8,08$ Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,11 (т, $J=5,04$ Гц, 2H), 4,00 (т, $J=5,04$ Гц, 2H), 3,54 (с, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FIN}_4\text{O}_3$, 457; виявлено 457.

Приклад 3

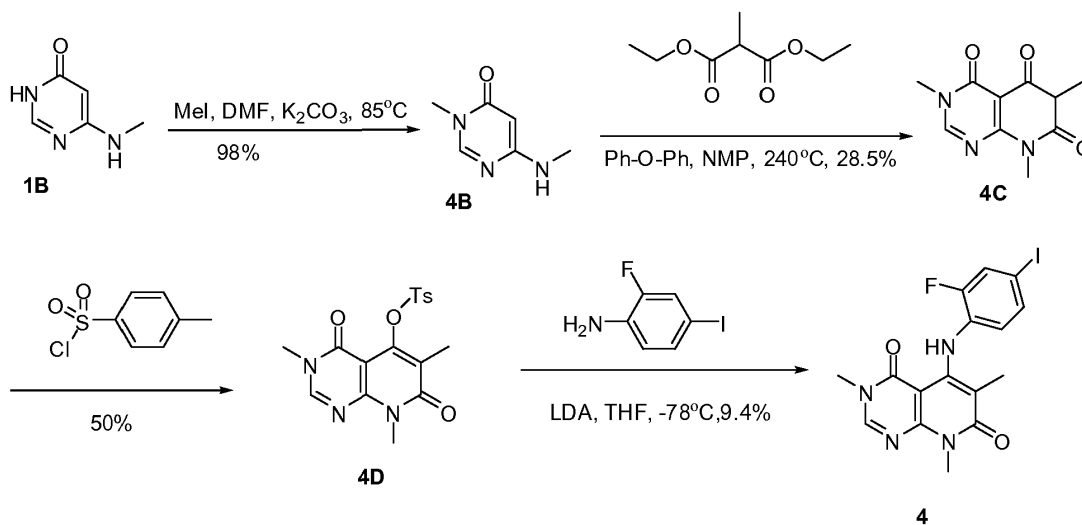
метил-2-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)ацетат



Зазначену в заголовку сполуку синтезували з використанням способу, аналогічного способу, описаному для прикладу 2. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,47 (с, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,28 (т, $J=8,32$ Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,84 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,66 (с, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 485; виявлено 485.

Приклад 4

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,6,8-триметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



6-(Метиламіно)піримідин-4(3H)-он (0,2 г, 1,6 ммоль, 1 екв.) і 2,0 М йодметан (0,8 мл, 1,6 ммоль, 1 екв.), K_2CO_3 (0,1 г, 0,72 ммоль) змішували в DMF (5 мл). Реакційну суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання до 85°C протягом 90 хвилин. DMF видаляли у вакуумі й осад очищали препаративною ВЕРХ. Сполуку 4B одержували у вигляді безбарвної в'язкої рідини (0,22 г, 98%). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$, 140; виявлено 140. Сполуку 4B (0,22 г, 1,58 ммоль, 1 екв.) і 2-метилдіетилмалонат (0,275 г, 1,58 ммоль, 1 екв.) змішували в дифеніловому ефірі (2 мл) і додавали краплю NMP. Суміш нагрівали при 240°C протягом 30 хвилин з використанням мікрохвильового випромінювання. Очищення препаративною ВЕРХ дало сполуку 4C (0,1 г, 28,5%) у вигляді білої твердої речовини. $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, 222; виявлено 222.

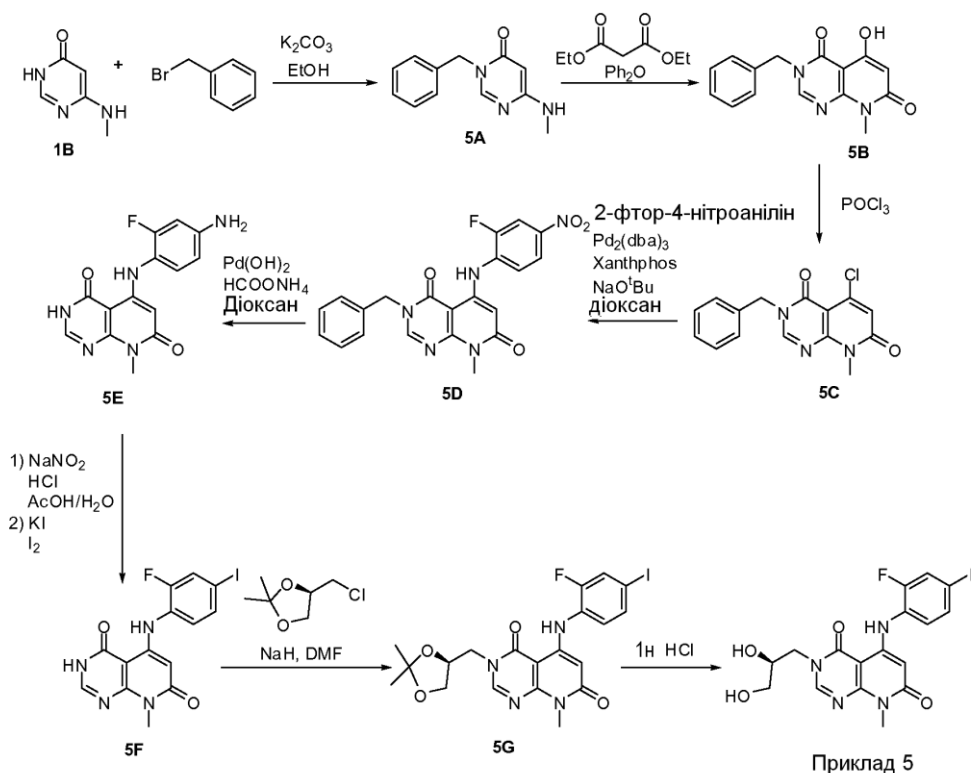
Сполуку 4C (0,02 г, 0,09 ммоль, 1 екв.) і п-толуолсульфонілхлорид (18,9 мг, 0,1 ммоль, 1,1 екв.) розчиняли в CH_3CN (2 мл), додавали триетиламін (3 краплі). Суміш нагрівали при 120°C протягом 30 хвилин. CH_3CN видаляли у вакуумі і неочищену речовину очищали препаративною

ВЕРХ з одержанням сполуки 4D (17 мг, 50%) у вигляді білої твердої речовини. [M+H], обчислене для $C_{17}H_{17}N_3O_5S$, 376; виявлено 376.

Сполуку 4D (10 мг, 0,027 ммоль, 1 екв.) і 2-фтор-4-йоданілін (6,3 мг, 0,027 ммоль, 1 екв.) змішували в THF (2 мл). Розчин охолоджували до -78°C і додавали 1,8 М LDA (0,04 мл, 3 екв.). Суміш тримали при -78°C протягом 30 хвилин, а потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. THF видаляли і неочищену речовину очищали препаративною ВЕРХ одержанням прикладу 4 (1,1 мг, 9,4%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d_1) δ 8,11 (с, 1H), 7,34 (м, 2H), 6,48 (т, $J=8,56$ Гц, 1H), 3,74 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 1,78 (с, 1H). [M+H], обчислене для $C_{16}H_{14}FIN_4O_2$, 441; виявлено 441.

Приклад 5

(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



3-Бензил-6-(метиламіно)піримідин-4(3H)-он (сполука 5A): 6-(метиламіно)піримідин-4(3H)-он (сполука 1B; 3 г, 24 ммоль, 1 екв.), бензилбромід (5,7 мл, 48 ммоль, 2 екв.) і карбонат калію (6,96 г, 50,4 ммоль, 2,1 екв.) перемішували в етанолі (30 мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі й осад очищали хроматографією на силікагелі з одержанням 2,25 г зазначеної в заголовку сполуки (43%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн. 2,64 (д, $J=4,29$ Гц, 3H), 4,92-5,01 (м, 2H), 6,96 (кв, $J=4,63$ Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 3H), 7,30-7,37 (м, 2H), 8,24 (с, 1H). [M+H], обчислене для $C_{12}H_{13}N_3O$, 216; виявлено 216.

3-Бензил-5-гідрокси-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 5B): 3-бензил-6-(метиламіно)піримідин-4(3H)-он (сполука 5A) (2 г, 9,3 ммоль, 1 екв.) і діетилмалонат (2 мл, 14,5 ммоль, 1,55 екв.) нагрівали у феніловому ефірі (3 мл, 19 ммоль, 2 екв.) при 240°C у мікрохвильовому реакторі протягом 6 годин. При охолодженні утворювався осад, який фільтрували і промивали простим ефіром з одержанням 1,5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (57%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ч/млн. 3,51 (с, 3H), 5,20 (с, 2H), 5,72 (с, 1H), 7,31 (ушир.с, 1H), 7,38 (д, $J=3,03$ Гц, 4H), 8,93 (с, 1H), 11,61 (с, 1H). [M+H], обчислене для $C_{15}H_{13}N_3O_3$, 284; виявлено 284.

3-Бензил-5-хлор-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 5C): 3-бензил-5-гідрокси-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (1,1 г, 3,88 ммоль) розчиняли в надлишку POCl_3 (5 мл) і піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при 70°C протягом 30 хвилин. POCl_3 видаляли у вакуумі й осад розчиняли в DCM, потім швидко промивали насиченим розчином бікарбонату натрію доти, поки не спостерігали нейтральні значення pH.

Органічний шар сушили над MgSO_4 і випарювали до сухого стану з одержанням 1,5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді червонувато-коричневої твердої речовини (94%). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$, 302; виявлено 302.

3-Бензил-5-(2-фтор-4-нітрофеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон

5 (сполука 5D): 3-бензил-5-хлор-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (950 мг, 3,15 ммоль, 1 екв.), 2-фтор-4-нітроанілін (540 мг, 3,46 ммоль, 1,1 екв.), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (58 мг, 0,06 ммоль, 0,02 екв.), 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен (36 мг, 0,06 ммоль, 0,02 екв.) і трет-бутоксид натрію (453 мг, 4,7 ммоль, 1,5 екв.) змішували в дегазованому безводному діоксані (7 мл) і піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при 100°C протягом 30 хвилин. При охолодженні утворювався осад, який фільтрували і промивали холодним діоксаном (3 мл) з одержанням 910 мг зазначеної в заголовку сполуки (69%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн. 3,55 (с, 3H), 5,23 (с, 2H), 6,14 (с, 1H), 7,29-7,41 (м, 5H), 7,81-7,94 (м, 1H), 8,14 (д, $J=10,86$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=11,12$ Гц, 1H), 8,96 (с, 1H), 11,23 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_4$, 422; виявлено 422.

15 5-(4-Аміно-2-фторфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 5E): 3-бензил-5-(2-фтор-4-нітрофеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (900 мг, 2,1 ммоль), гідроксид паладію (20% на вуглєці, 500 мг) і форміат амонію (500 мг, 7,93 ммоль, 3,7 екв.) перемішували в діоксані (10 мл) при 90°C протягом 4 годин. Суспензію фільтрували і тверду речовину кип'ятили зі зворотним холодильником у DMF (20 мл) протягом 1 години, а потім фільтрували. Це повторювали 3 рази. Фільтрати об'єднували і випарювали з одержанням 420 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (65%). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 3,56 (ушир.с, 3H), 5,38 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,54 (т, $J=1,89$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=8,46$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_2$, 302; виявлено 302.

25 5-(4-Аміно-2-фторфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 5F): 5-(4-аміно-2-фторфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (580 мг, 1,9 ммоль, 1 екв.) розчиняли в суміші 1:1 оцтової кислоти і води (10 мл) при 0°C . Додавали нітрит натрію (133 мг, 1,9 ммоль, 1 екв.) у воді (200 мкл) і розчин перемішували протягом 20 хвилин. Крапельно додавали йодид калію (1,59 г, 9,6 ммоль, 5 екв.) і йод (20 мг, каталізатор) у воді (4 мл) і реакційній суміші дозволяли нагріватися до RT, а потім перемішували протягом ночі. Розчин розбавляли водою (100 мл) і екстрагували в 10% метанол/DCM. Органічні речовини сушили над сульфатом магнію і випарювали й одержане масло розтирали з метанолом з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини, яку фільтрували з виходом 266 мг (29%). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FIN}_4\text{O}_2$, 413; виявлено 413.

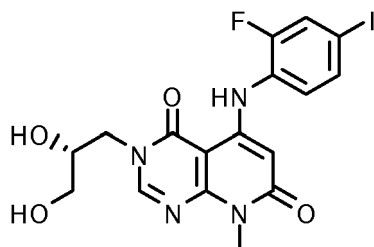
(S)-3-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-

35 метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 5G): гідрид натрію (89 мг, 4,7 ммоль, 5 екв.) перемішували в безводному DMF (1 мл) протягом 10 хвилин. Додавали 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (400 мг, 0,94 ммоль, 1 екв.) у безводному DMF (400 мкл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали (R)-4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (260 мкл, 1,88 ммоль, 2 екв.) і суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при 150°C протягом 35 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й осад очищали за допомогою HPLC. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 1,37 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,85 (дд, $J=8,97$, 5,68 Гц, 1H), 4,13 (дд, $J=13,89$, 7,07 Гц, 1H), 4,20 (дд, $J=8,72$, 6,69 Гц, 1H), 4,38 (дд, $J=13,89$, 3,03 Гц, 1H), 4,50-4,59 (м, 1H), 5,81 (с, 1H), 7,36 (т, $J=8,21$ Гц, 1H), 7,62-7,74 (м, 2H), 8,49 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 527; виявлено 527.

45 (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (приклад 5): Сполуку 5G (неочищена, ~0,12 ммоль) розчиняли в H_2O (1 мл) і THF (1 мл). Додавали 1н HCl (1 мл) і розчин перемішували при RT протягом 1 години. Після випарювання у вакуумі осад очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (22 мг, 37%, дві стадії). ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 3,34 (с, 3H), 3,79 (дд, $J=13,26$, 8,72 Гц, 2H), 3,93-4,00 (м, 2H), 4,43 (дд, $J=13,01$, 2,91 Гц, 2H), 5,75 (с, 1H), 7,30 (т, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,21$, 1,89 Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=10,23$, 1,89 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 487; виявлено 487.

Приклад 6

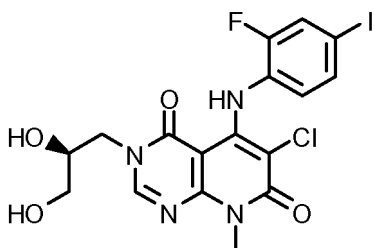
(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, наведеним для синтезу прикладу 5, з використанням вихідної речовини (S)-4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану для алкілювання сполуки 5F. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 3,65 (с, 3H), 3,75-3,85 (м, 2H), 3,90-4,02 (м, 2H), 4,43 (дд, $J=13,14$, 2,78 Гц, 2H), 5,75 (с, 1H), 7,30 (т, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,59$, 1,52 Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=9,85$, 1,77 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 487; виявлено 487.

Приклад 7

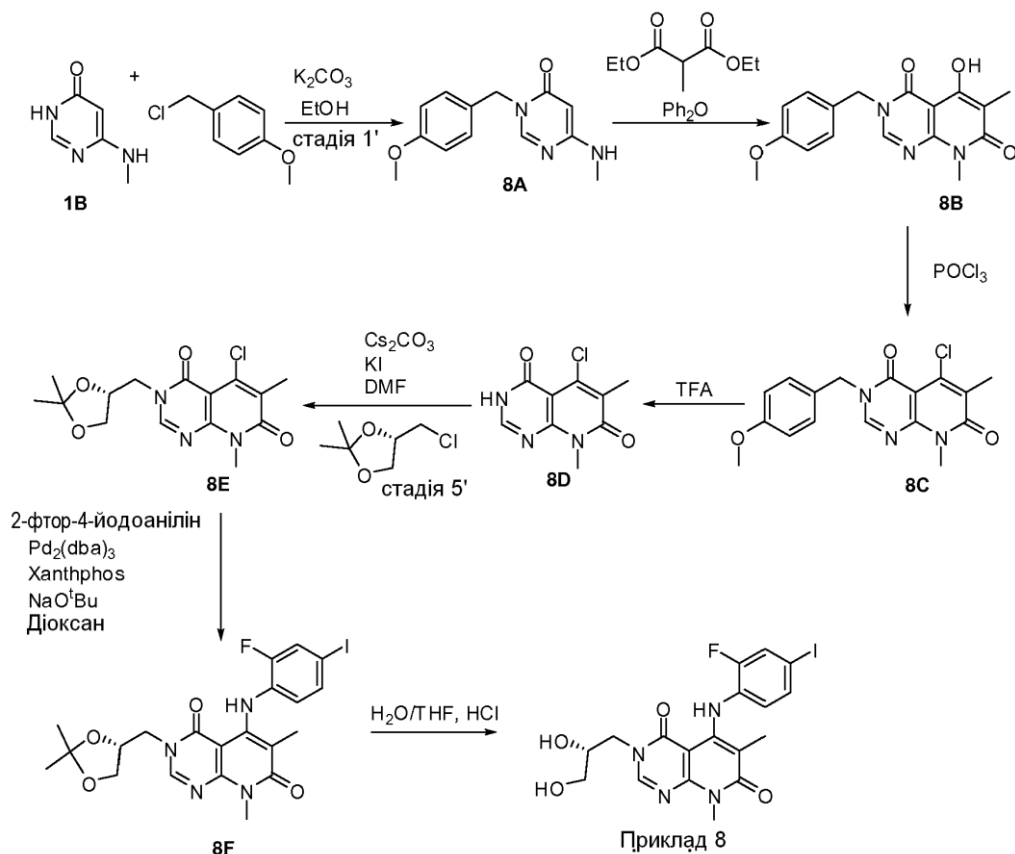
(5)-6-хлор-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 5G) (60 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) і N-хлорсукцинімід (15 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.) перемішували в DMF (2 мл) при RT протягом 1 години. Продукт очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 85 мг ясно-жовтого масла. Масло відбирали в H_2O (2 мл) і THF (2 мл). Додавали 1н HCl (1 мол) і розчин перемішували при RT протягом 2 годин. Розчин нейтралізовували триетиламіном і очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 6 мг зазначеної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 3,33 (с, 3H), 3,77 (дд, $J=13,26$, 8,72 Гц, 2H), 3,92-4,00 (м, 2H), 4,45 (дд, $J=13,01$, 2,91 Гц, 2H), 7,26 (т, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=8,21$, 1,89 Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=10,23$, 1,89 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFIN}_4\text{O}_4$, 521; виявлено 521.

Приклад 8

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



3-(4-Метоксибензил)-6-(метиламіно)піримідин-4(3Н)-он (сполука 8А): 6-(метиламіно)піримідин-4(3Н)-он (100 г, 800 ммоль, 1 екв.), R-метоксибензилхлорид (124,8 г, 800 ммоль, 1 екв.), йодид калію (13,3 г, 80 ммоль, 0,1 екв.) і карбонат цезію (260 г, 800 ммоль, 1 екв.) перемішували при RT у безводному DMF (1 л) протягом 8 годин. DMF видаляли у вакуумі й осад перемішували протягом ночі в суміші 20% метанол/DCM. Тверду речовину видаляли фільтрацією і промивали сумішшю 20% метанол/DCM. Розчинник видаляли у вакуумі й одержаний осад відбирали DCM, а потім промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і випарювали з одержанням 102 г зазначеної в заголовку сполуки (59%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 2,63 (д, J=4,29 Гц, 3Н), 3,72 (с, 3Н), 4,87 (с, 2Н), 6,88 (д, J=8,84 Гц, 2Н), 7,25 (д, J=8,59 Гц, 2Н), 8,22 (с, 1Н). [M+H]⁺, обчислене для C₁₃H₁₅N₃O₂, 246; виявлено 246.

5-Гідрокси-3-(4-метоксибензил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діон (сполука 8В): 3-(4-метоксибензил)-6-(метиламіно)піримідин-4(3Н)-он (14,8 г, 60,2 ммоль, 1 екв., сполука 8А) і діетилметилмалонат (61,6 мл, 361 ммоль, 6 екв.) змішували у феніловому ефірі (25 мл) і нагрівали при 240°C протягом 2 діб. Розчину дозволяли остудитися до RT і залишали стояти протягом ночі. Утворений жовтувато-коричневий осад збирали і промивали простим ефіром з одержанням 15,2 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (78%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 1,89 (с, 3Н) 3,55 (с, 3Н) 3,74 (с, 3Н) 5,14 (с, 2Н) 6,93 (д, J=8,59 Гц, 2Н) 7,37 (д, J=8,59 Гц, 2Н) 8,89 (с, 1Н) 11,82 (с, 1Н). [M+H]⁺, обчислене для C₁₇H₁₇N₃O₄, 328; виявлено 328.

5-Хлор-3-(4-метоксибензил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діон (сполука 8С): 5-гідрокси-3-(4-метоксибензил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діон (10 г, 30,6 ммоль, сполука 8В) суспендували в оксихлориді фосфору (28 мл, 306 ммоль) і нагрівали при 80°C протягом 5 годин. Розчин випарювали у вакуумі, і осад відбирали в DCM і промивали насиченим розчином бікарбонату натрію доти, поки не спостерігали нейтральні значення рН. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і випарювали до сухого стану. Осад очищали хроматографією на діоксиді кремнію з використанням 1% метанолу в DCM як елюенту з одержанням 9,28 г зазначеної в заголовку сполуки (89%). [M+H]⁺, обчислене для C₁₇H₁₆ClN₃O₃, 346; виявлено 346.

5-Хлор-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діон (сполука 8D): 5-хлор-3-(4-метоксибензил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діон (8,75 г, 23,9 ммоль, сполука

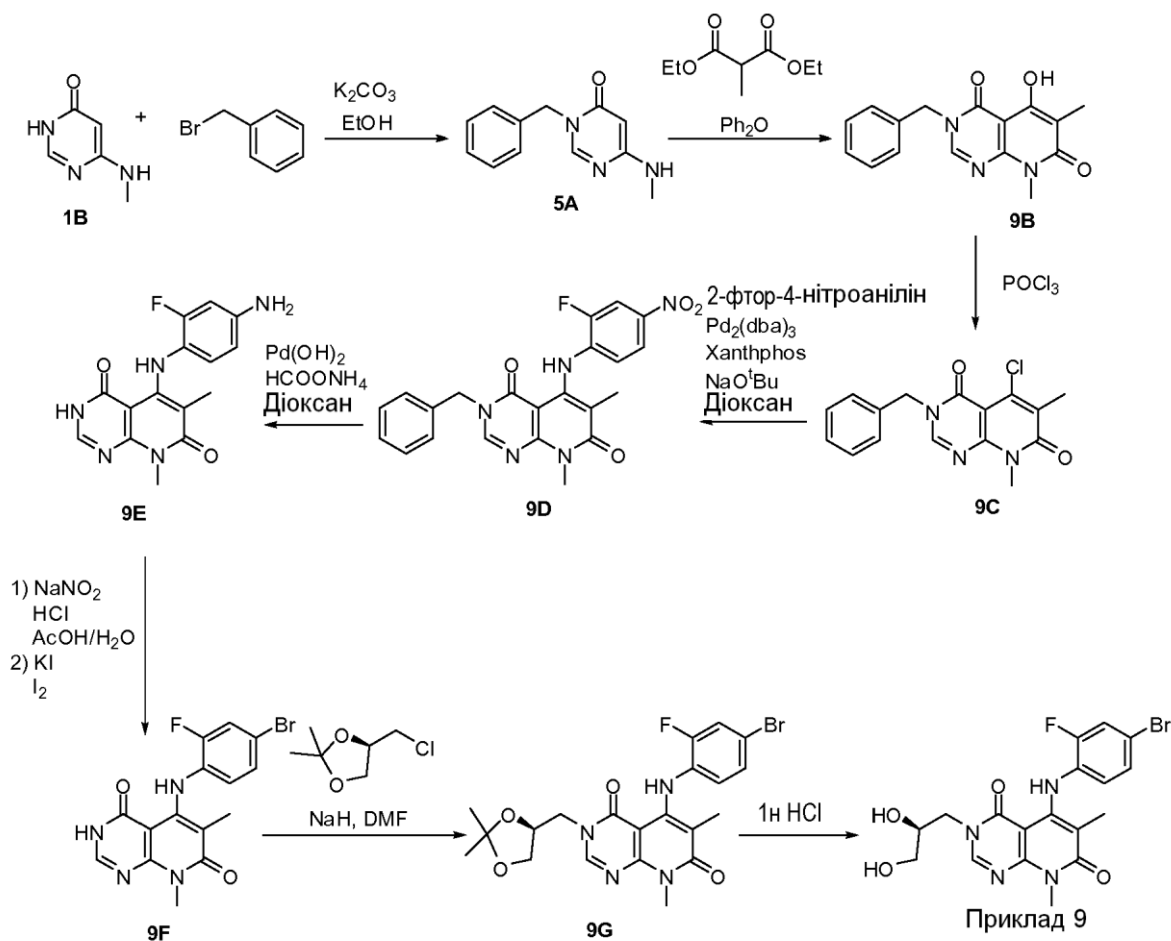
8С) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (15 мл) і піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при 150°C протягом 1 години. TFA випарювали у вакуумі й осад безупинно кип'ятили з толуолом (2×20 мл), а потім DCM (2×20 мл) з одержанням 9,24 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді неочищеного матеріалу, який використовували без подальшого очищення. [M+H], обчислене для $C_9H_8ClN_3O_2$, 226; виявлено 226.

(R)-5-хлор-3-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 8E): 5-хлор-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (8,3 г, 36,8 ммоль, 1 екв., сполука 8D), карбонат цезію (47,9 г, 147,5 ммоль, 4 екв.) і йодид калію (30 мг, каталізатор) перемішували в безводному DMF (180 мл, 0,4 М), що містить молекулярні сита 4А (2,49 г) в атмосфері N_2 . Через 15 хвилин додавали (S)-4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (25,1 мл, 184 ммоль, 5 екв.) і суміш перемішували при 120°C протягом 12 годин. Додавали DCM (150 мл) і органічний шар промивали водою (150 мл), сушили над сульфатом магнію і випарювали. Осад очищали хроматографією на діоксиді кремнію з використанням 0-70% суміші EtOAc/гексан як елюенту з одержанням 4,8 г продукту. [M+H], обчислене для $C_{15}H_{18}ClN_3O_4$, 340; виявлено 340.

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (приклад 8): (R)-5-хлор-3-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (9,2 г, 27,1 ммоль, 1 екв., сполука 8E), 2-фтор-4-йоданілін (12,9 г, 54,2 ммоль, 2 екв.), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (1,99 г, 2,17 ммоль, 0,08 екв.), 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен (1,25 г, 2,17 ммоль, 0,08 екв.) і трет-бутоксид натрію (7,81 г, 81,4 ммоль, 3 екв.) нагрівали в дегазованому безводному 1,4-діоксані (80 мл) при 100°C протягом 1 години. При охолодженні розчин фільтрували і тверду речовину промивали за допомогою DCM. Фільтрат випарювали у вакуумі й осад (неочищена сполука 8F) відбирали в H_2O (20 мл) і THF (20 мл). Додавали 1н HCl (15 мл) і розчин нагрівали при 70°C протягом 30 хвилин. При охолодженні осаджувалася не зовсім біла тверда речовина, яку збирали фільтрацією, промивали водою і сушили. Тверду речовину очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 4,2 г зазначеної в заголовку сполуки (31%) у вигляді білої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ч/млн. 1,63 (с, 3H), 3,38 (т, J=6,06 Гц, 1H), 3,41-3,51 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,62-3,68 (м, 1H), 3,75 (ушир.с, 1H), 4,81 (т, J=5,56 Гц, 1H), 5,11 (д, J=5,31 Гц, 1H), 6,60 (т, J=8,72 Гц, 1H), 7,45 (д, J=9,60 Гц, 1H), 7,66 (д, J=10,61 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 10,16 (с, 1H). [M+H], обчислене для $C_{18}H_{18}FIN_4O_4$, 501; виявлено 501.

Приклад 9

(S)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



3-Бензил-6-(метиламіно)піримідин-4(3H)-он (сполука 5A): 6-(метиламіно)піримідин-4(3H)-он (сполука 1B) (3 г, 24 ммоль, 1 екв.), бензилбромід (5,7 мл, 48 ммоль, 2 екв.) і карбонат калію (6,96 г, 50,4 ммоль, 2,1 екв.) перемішували в етанолі (30 мл) при RT протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі й осад очищали хроматографією на силікагелі з одержанням 2,25 г зазначеної в заголовку сполуки (43%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 2,64 (д, J=4,29 Гц, 3H), 4,92-5,01 (м, 2H), 6,96 (кв, J=4,63 Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 3H), 7,30-7,37 (м, 2H), 8,24 (с, 1H). [M+H]⁺, обчислене для C₁₂H₁₃N₃O, 216; виявлено 216.

3-Бензил-5-гідрокси-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 9B): 3-бензил-6-(метиламіно)піримідин-4(3H)-он (сполука 5A) (10 г, 46,5 ммоль, 1 екв.) і діетилметилмалонат (16 мл, 93 ммоль, 2 екв.) нагрівали у феніловому ефірі (20 мл, 127 ммоль) при 240°C протягом 3 годин. Розчин охолоджували і додавали діетиловий ефір (100 мл). Утворювався осад, який фільтрували і промивали простим ефіром з одержанням 10,5 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини (76%). [M+H]⁺, обчислене для C₁₆H₁₅N₃O₃, 298; виявлено 298.

3-Бензил-5-хлор-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 9C): 3-бензил-5-гідрокси-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (5,5 г, 18,5 ммоль) розчиняли в надлишку POCl₃ (50 мл) і нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 1 години. POCl₃ видаляли у вакуумі й осад розчиняли в DCM, а потім швидко промивали насиченим розчином бікарбонату натрію доти, поки не спостерігали нейтральні значення pH. Органічний шар сушили над MgSO₄ і випарювали до сухого стану з одержанням 7,3 г зазначеної в заголовку сполуки у вигляді нечистої червонувато-коричневої твердої речовини. [M+H]⁺, обчислене для C₁₆H₁₄ClN₃O₂, 315; виявлено 315.

3-Бензил-5-(2-фтор-4-нітрофеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 9D): 3-бензил-5-хлор-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (7 г, 22,2 ммоль, 1 екв.), 2-фтор-4-нітроанілін (53,8 мг, 24,4 ммоль, 1,1 екв.), трис(добензиліденацетон)-дипаладій(0) (407 мг, 0,44 ммоль, 0,02 екв.), 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен (257 мг, 0,44 ммоль, 0,02 екв.) і трет-бутоксид натрію (3,2 г, 0,33 ммоль, 1,5 екв.) змішували в дегазованому безводному діоксані (50 мл) і піддавали впливу мікрохвильового випромінювання

при 115°C протягом 40 хвилин. При охолодженні додавали діетиловий ефір (50 мл). Утворювався осад, який фільтрували і промивали простим ефіром з одержанням 4,1 г зазначеної в заголовку сполуки (42%). [M+H], обчислене для C₂₂H₁₈FN₅O₄, 436; виявлено 436.

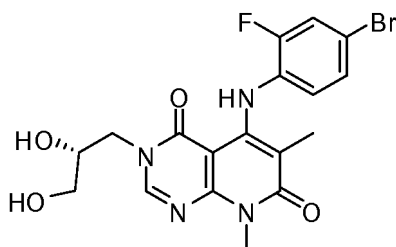
5-(4-Аміно-2-фторфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 9E): 3-бензил-5-(2-фтор-4-нітрофеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (4,1 мг, 9,42 ммоль), гідроксид паладію (20% на вуглецї, 4 г) і форміат амонію (4 г, 63,4 ммоль) перемішували в діоксані (200 мл) при 90°C протягом 4 годин у закритій посудині під тиском. Суспензію фільтрували і тверду речовину кип'ятили зі зворотним холодильником у DMF (20 мл) протягом 1 години, а потім фільтрували. Це повторювали 3 рази. Фільтрати об'єднували і випарювали. Осад розчиняли в DMF (50 мл) і додавали реагент для видалення паладію Quadrapure (20 г), і суміш перемішували при 60°C протягом ночі. Суміш фільтрували і випарювали, додавали простий ефір і утворювався осад. Цю тверду речовину фільтрували з одержанням 2 г зазначеної в заголовку сполуки (67%). [M+H], обчислене для C₁₅H₁₄FN₅O₂, 316; виявлено 316.

5-(4-Бром-2-фторфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 9F): 5-(4-аміно-2-фторфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (1,15 г, 3,65 ммоль, 1 екв.) розчиняли в суміші 1:1 оцтової кислоти і води (50 мл) при 0°C. Повільно додавали концентровану HCl (1,6 мл) у воді (2 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин. Додавали нітрит натрію (252 мг, 3,65 ммоль, 1 екв.) у воді (800 мкл) і розчин перемішували протягом 20 хвилин. Додавали бромід міді(І) (2,62 г, 18,2 ммоль, 5 екв.) і реакційній суміші дозволяли нагрітися до RT, а потім перемішували протягом 1 години при 90°C. Після охолодження суміш випарювали у вакуумі. Осад очищали хроматографією на діоксиді кремнію з елюванням 10% метанолом у DCM з одержанням 754 мг зазначеної в заголовку сполуки (54%). [M+H], обчислене для C₁₅H₁₂BrFN₄O₂, 380; виявлено 380.

(S)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (приклад 9): гідрид натрію (25 мг, 1,32 ммоль, 5 екв.) перемішували в безводному DMF (200 мкл) протягом 10 хвилин. Додавали 5-(4-аміно-2-фторфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (250 мг, 0,66 ммоль, 1 екв.) у безводному DMF (100 мкл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали (R)-4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (180 мкл, 1,32 ммоль, 5 екв.) і суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при 150°C протягом 45 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі. Осад (неочищена сполука 9G) відбирали в H₂O (1 мл) і THF (1 мл). Додавали 1н HCl (1 мл) і розчин перемішували при RT протягом 1 години. Після випарювання у вакуумі осад очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 23 мг зазначеної в заголовку сполуки (7%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ч/млн. 1,74 (с, 3H), 3,52-3,66 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,82 (дд, J=13,64, 8,34 Гц, 1H), 3,94-4,00 (м, 1H), 4,28 (дд, J=13,52, 3,16 Гц, 1H), 6,74 (т, J=8,72 Гц, 1H), 7,16 (д, J=9,09 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=10,23, 2,15 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 10,13 (с, 1H). [M+H], обчислене для C₁₈H₁₈BrFN₄O₄, 454; виявлено 454.

Приклад 10

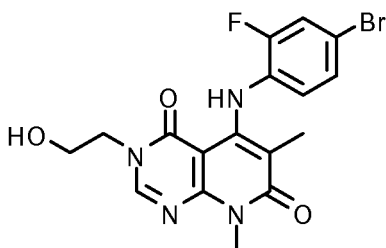
(R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, використовуваним для синтезу прикладу 9, за допомогою реакції (S)-4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолану зі сполукою 9F з наступним гідролізом за допомогою 1н HCl. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 1,71 (с, 3H), 3,44-3,51 (м, 1H), 3,59 (д, J=5,31 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,76-3,82 (м, 1H), 3,91-4,01 (м, 1H), 4,41 (дд, J=13,64, 3,28 Гц, 1H), 6,77 (т, J=8,59 Гц, 1H), 7,26 (д, J=9,09 Гц, 1H), 7,39 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H). [M+H], обчислене для C₁₈H₁₈BrFN₄O₄, 454; виявлено 454.

Приклад 11

5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



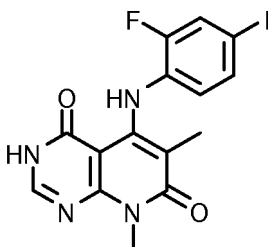
5

Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, використовуваним для прикладу 9, за допомогою реакції 2-брометанолу зі сполукою 9F. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 1,70 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,82 (т, $J=5,05$ Гц, 2H), 4,13 (т, $J=5,05$ Гц, 2H), 4,53 (с, 1H), 6,78 (т, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=8,21$, 1,39 Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=10,48$, 2,15 Гц, 1H), 10,27 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrFN}_4\text{O}_3$, 424; виявлено 424.

10

Приклад 12

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



15

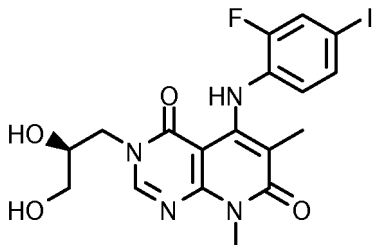
Зазначену в заголовку сполуку синтезували зі сполуки 9E (1,74 г, 5,5 ммоль), яку спочатку розчиняли в суміші 1:1 оцтової кислоти і води (10 мл) при 0°C. Повільно додавали концентровану HCl (1,2 мл) у воді (2 мл) і суміш перемішували протягом 20 хвилин. Додавали нітрит натрію (381 мг, 5,5 ммоль, 1 екв.) у воді (800 мкл) і розчин перемішували протягом 20 хвилин. Додавали йодид калію (4,58 г, 27,6 ммоль, 5 екв.) і йод (20 мг, каталізатор), і реакційній суміші дозволяли нагрітися до RT, а потім перемішували протягом 1 години при 90°C. Після охолодження суміш випарювали у вакуумі. Осад очищали хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи 10% метанолом у DCM з одержанням 1,21 г зазначеної в заголовку сполуки (51%). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FIN}_4\text{O}_2$, 427; виявлено 427.

20

25

Приклад 13

(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



30

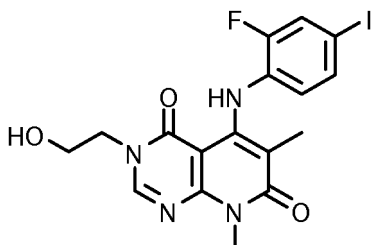
Гідрид натрію (67 мг, 3,5 ммоль, 5 екв.) перемішували в безводному DMF (500 мкл) протягом 10 хвилин. Додавали 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (300 мг, 0,70 ммоль, 1 екв., приклад 12) у безводному DMF (300 мкл) і суміш перемішували протягом 10 хвилин. Додавали (R)-4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (180 мкл, 1,32 ммоль, 5 екв.) і суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при 135°C протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі. Осад відбирали в H_2O (1 мл) і THF (1 мл). Додавали 1N HCl (1 мл) і розчин перемішували при RT протягом 1 години. Після випарювання у вакуумі осад

35

очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 88 мг (25%) зазначеної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч/млн. 1,64 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 3,18 (д, $J=5,31$ Гц, 1H), 3,32-3,42 (м, 1H), 3,63-3,70 (м, 1H), 3,70-3,82 (м, 1H), 4,24-4,38 (м, 1H), 4,78 (т, $J=5,56$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J=5,56$ Гц, 1H), 6,62 (т, $J=8,72$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=7,71$, 2,15 Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=10,61$, 2,02 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 10,16 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 501; виявлено 501.

Приклад 14

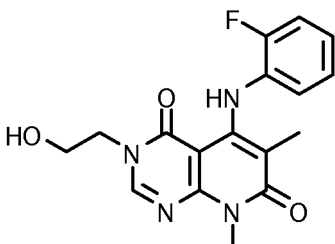
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували способом, наведеним для сполуки 9G, реакцією 2-брометанолу зі сполукою прикладу 12, з наступним очищенням за допомогою ВЕРХ. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 1,71 (с, 3H), 3,09-3,16 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,78-3,86 (м, 2H), 4,13 (т, $J=4,93$ Гц, 2H), 6,62 (т, $J=8,46$ Гц, 1H), 7,43 (дд, $J=8,34$, 1,01 Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=10,23$, 1,89 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_3$, 471; виявлено 471.

Приклад 15

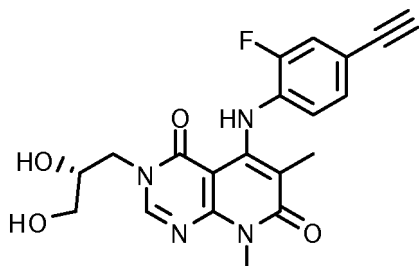
5-(2-фторфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді дейодованого побічного продукту з реакційної суміші прикладу 14. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 1,68 (с, 3H), 3,45-3,51 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,78-3,89 (м, 2H), 4,13 (т, $J=5,18$ Гц, 2H), 6,81-6,95 (м, 1H), 6,96-7,20 (м, 3H), 8,38 (с, 1H), 10,32 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$, 345; виявлено 345.

Приклад 16

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон

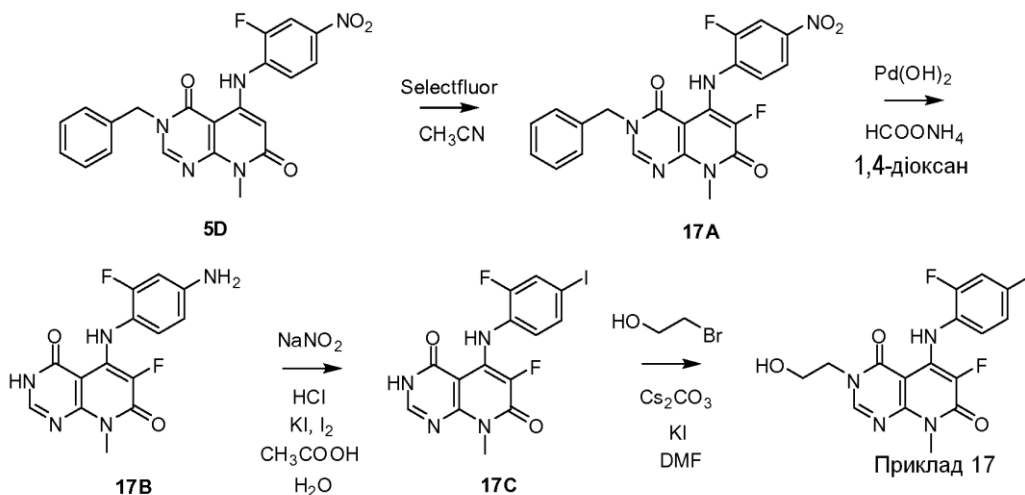


(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (200 мг, 0,4 ммоль, приклад 8), триметилсілілацетилен (66 мкл, 0,6 ммоль), триетиламін (84 мкл, 0,6 ммоль), йодид міді (14 мг, каталізатор) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (14 мг, 0,02 ммоль) змішували в THF (2 мл). Суміш піддавали впливу мікрохвильового випромінювання при 120°C протягом 20 хвилин. Розчинник

видаляли у вакуумі й осад розчиняли в метанолі. Додавали карбонат калію (50 мг) і розчин перемішували при RT протягом 1 години. Після фільтрації і випарювання осад очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 119 мг зазначеної в заголовку сполуки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн. 1,79 (с, 3H), 3,11 (с, 1H), 3,54-3,66 (м, 3H), 3,82-3,90 (м, 1H), 3,94-4,02 (м, 1H), 4,30 (д, J=14,15, 3,79 Гц, 1H), 6,67 (т, J=8,46 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,21, 0,88 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 8,27 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4$, 399; виявлено 399.

Приклад 17

6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



До суміші 3-бензил-5-(2-фтор-4-нітрофеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (42 мг, 0,1 ммоль, 1 екв., сполука 5D) в ацетонітрилі (1 мл) додавали Selectfluor (35 мг, 0,1 ммоль, 1 екв.). Реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням при 82°C протягом 10 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі й осад очищали флеш-хроматографією за допомогою 1:9 MeOH:DCM з одержанням необхідного продукту 17A (10 мг, вихід 23%). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$, 440; виявлено 440.

До суміші 3-бензил-6-фтор-5-(2-фтор-4-нітрофеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону 17A (1,1 г, 2,5 ммоль, 1 екв.) і гідроксиду паладію на вуглиці (20% мас., 1,29 г) у 1,4-діоксані (30 мл) у закритій пробірці додавали формиат амонію (1,19 г, 18,8 ммоль, 7,5 екв.). Реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 1 години. Після охолодження тверду речовину відфільтровували і нагрівали в DMF при 90°C протягом 30 хвилин для вивільнення більшої кількості продукту. Цей процес повторювали доти, поки DMF вже не містив більше продукту. Потім в об'єднаний розчин, що містить продукт, додавали QuadraPure TU (1 г) і суміш нагрівали при 60°C протягом 3 годин. Після охолодження тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням необхідного продукту 17B (541 мг, вихід 68%). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$, 320; виявлено 320.

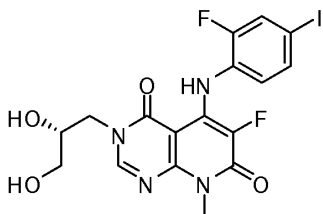
До суміші 5-(4-аміно-2-фторфеніламіно)-6-фтор-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону 17B (529 мг, 1,66 ммоль, 1 екв.) в оцтовій кислоті (5 мл) і воді (5 мл) додавали розчин концентрованої хлористоводневої кислоти (0,7 мл) у воді (0,9 мл) при 0°C. Потім крапельно додавали нітрит натрію (116 мг, 1,66 ммоль, 1 екв.) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C. Швидко додавали йодид калію (1,4 г, 8,3 ммоль, 5 екв.) і йод (17 мг) у воді, і реакційній суміші дозволяли нагрітися до температури навколишнього середовища, з наступним нагріванням при 70°C протягом 30 хвилин. Потім суміш екстрагували 5%:5%:90% MeOH:DCM:H₂O і органічний шар концентрували у вакуумі. Осад розтирали в метанолі й очищали флеш-хроматографією за допомогою 5:95 MeOH:DCM з одержанням необхідного продукту 17C (186 мг, вихід 26%). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_2\text{IN}_4\text{O}_2$, 431; виявлено 431.

До суміші 6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону 17C (60 мг, 0,14 ммоль, 1 екв.) і йодиду калію (39 мг) у DMF (3 мл) додавали карбонат цезію (135 мг, 0,42 ммоль, 3 екв.). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин. Потім додавали 2-брометанол (0,1 мл, 1,4 ммоль, 10 екв.) і реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням при 140°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат очищали за допомогою попередньої LC/MS (30-55% CH_3CN у H_2O) з одержанням 6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (приклад 17) у вигляді не зовсім

білої твердої речовини (25 мг, вихід 38%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн. 3,59 (с, 3H) 3,67 (дд, $J=2,53$, 1,26 Гц, 2H) 4,05 (т, $J=5,05$ Гц, 2H) 4,98 (ушир.с, 1H) 6,99 (тд, $J=8,65$, 5,43 Гц, 1H) 7,53 (дд, $J=8,34$, 0,76 Гц, 1H) 7,68 (дд, $J=10,36$, 1,77 Гц, 1H) 8,55 (с, 1H) 10,22 (д, $J=2,27$ Гц, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{IN}_4\text{O}_3$, 475; виявлено 475.

5 Приклад 18

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон

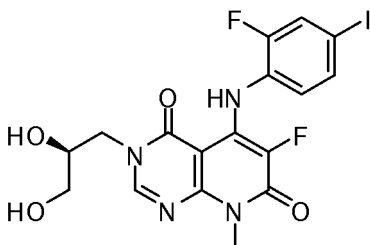


10

До розчину (R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (приклад 6) (1 г, 2,06 ммоль, 1 екв.) у DMF (19 мл) крапельно додавали суміш Selectfluor (801 мг, 2,26 ммоль, 1,1 екв.) в ацетонітрилі (9 мл) і DMF (5 мл) при температурі навколишнього середовища при перемішуванні в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при температурі навколишнього середовища і фільтрували. Фільтрат очищали попередньою LC/MS (30-55% CH_3CN у H_2O) з одержанням (R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (приклад 18) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Виділену вихідну речовину піддавали тим же умовам реакції з одержанням другої партії продукту. Загальний вихід продукту склав 347 мг (вихід 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн. 3,36-3,40 (м, 1H), 3,43-3,50 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,61-3,72 (м, 1H), 3,72-3,82 (м, 1H), 4,27-4,37 (м, 1H), 4,78-4,87 (м, 1H), 5,14 (д, $J=5,81$ Гц, 1H), 6,93-7,03 (м, 1H), 7,53 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,65-7,74 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 10,25 (д, $J=1,01$ Гц, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_4\text{O}_4$, 505; виявлено 505.

Приклад 19

25 (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



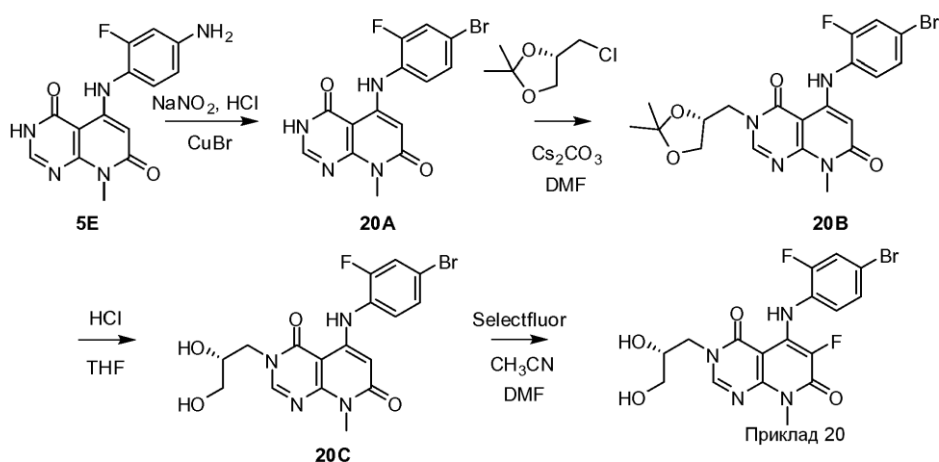
30

До розчину (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (приклад 5) (1,25 г, 2,58 ммоль, 1 екв.) у DMF (26 мл) додавали суміш Selectfluor (1,187 г, 3,35 ммоль, 1,3 екв.) в ацетонітрилі (26 мл). Реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням при 82°C протягом 10 хвилин і фільтрували. Фільтрат очищали попередньою LC/MS (30-55% CH_3CN у H_2O) з одержанням (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (приклад 19) у вигляді не зовсім білої твердої речовини (331 мг, вихід 25%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ч/млн. 3,36-3,42 (м, 1H), 3,42-3,51 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,63-3,72 (м, 1H), 3,73-3,81 (м, 1H), 4,32 (дд, $J=13,14$, 3,03 Гц, 1H), 4,79 (ушир.с, 1H), 5,10 (ушир.с, 1H), 6,98 (тд, $J=8,46$, 5,31 Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=8,46$, 1,14 Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=10,36$, 1,77 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 10,24 (д, $J=2,27$ Гц, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{IN}_4\text{O}_4$, 505; виявлено 505.

40

Приклад 20

(R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



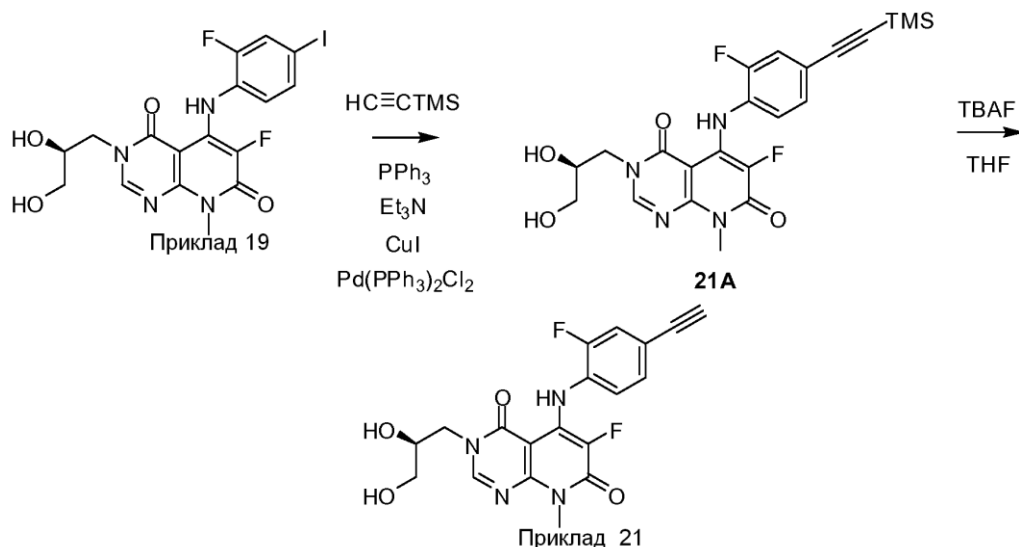
До суміші 5-(4-аміно-2-фторфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діону 5E (5 г, 16,6 ммоль, 1 екв.) в ацетонітрилі (125 мл) і воді (84 мл) додавали розчин 1*n* бромистоводневої кислоти (35 мл) при 0°C. Потім крапельно додавали нітрит натрію (2,29 г, 33,2 ммоль, 2 екв.) у воді (25 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C. Додавали бромід калію (7,14 г, 50 ммоль, 3 екв.) у воді (16 мл) і реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 1 години. Потім суміш концентрували у вакуумі. Осад фільтрували з одержанням необхідного твердого продукту 20A, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. [M+H]⁺, обчислене для C₁₄H₁₀BrFN₄O₂, 365; виявлено 365.

До суміші (R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-8-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діону 20A (1,59 г, 4,37 ммоль, 1 екв.) і йодиду калію (50 мг) у DMF (10 мл) додавали карбонат цезію (2,134 г, 6,55 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин. Потім додавали (S)-4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (1,8 мл, 13,1 ммоль, 3 екв.) і реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням при 140°C протягом 1 години. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат очищали попередньою LC/MS (40-90% CH₃CN у H₂O). Осад (20B) обробляли 2:1 THF:HCl (1*n*) при температурі навколишнього середовища протягом ночі з одержанням необхідного продукту 20C. [M+H]⁺, обчислене для C₁₇H₁₆BrFN₄O₄, 439; виявлено 439.

Приклад 20 одержували у вигляді не зовсім білої твердої речовини з використанням способу, аналогічного способу, описаному для синтезу прикладу 19, за винятком того, що замість (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діону використовували (R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діон 20C. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 3,57 (д, 2*H*), 3,68 (с, 3*H*), 3,76 (дд, J=13,52, 8,97 Гц, 1*H*), 3,89-3,98 (м, 1*H*), 4,38 (дд, J=13,64, 3,03 Гц, 1*H*), 7,09 (тд, J=8,65, 4,67 Гц, 1*H*), 7,28 (дд, J=10,23, 1,64 Гц, 1*H*), 7,36 (дд, J=10,36, 2,27 Гц, 1*H*), 8,36 (с, 1*H*). [M+H]⁺, обчислене для C₁₇H₁₅BrF₂N₄O₄, 457; виявлено 457.

Приклад 21

(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6-фтор-8-метилпіrido[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діон

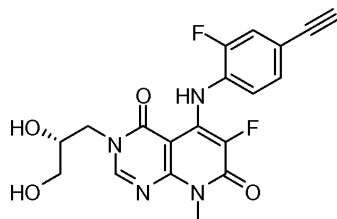


До суміші (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (приклад 19) (42 мг, 0,08 ммоль, 1 екв.), трифенілфосфіну (1 мг, 0,003 ммоль, 0,04 екв.), триетиламіну (0,017 мл, 0,12 ммоль, 1,5 екв.) і дихлорбіс(трифенілфосфін)-паладію(II) (3 мг, 0,004 ммоль, 0,05 екв.) у THF (3 мл) додавали етинілтриметилсилан (0,018 мл, 0,12 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 хвилин. Потім додавали каталітичну кількість йодиду міді(I) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі й осад очищали флеш-хроматографією за допомогою 1:9 MeOH:DCM з одержанням необхідного продукту 21A. [M+H], обчислене для C₂₂H₂₄F₂N₄O₄Si, 475; виявлено 475.

До суміші (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-((триметилсиліл)етиніл)феніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону 21A у THF (3 мл) додавали 1 М розчин TBAF (0,14 мл, 0,14 ммоль, 1,75 екв.). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі й осад очищали флеш-хроматографією за допомогою 2:8 MeOH:DCM з одержанням необхідного продукту (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6-фтор-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (приклад 21) у вигляді не зовсім білої твердої речовини (10 мг, вихід 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ч/млн. 3,54 (с, 1H), 3,60 (д, J=5,05 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,75-3,83 (м, 1H), 3,93-4,00 (м, 1H), 4,41 (дд, J=13,52, 2,91 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=8,15, 5,68 Гц, 1H), 7,21-7,29 (м, 2H), 8,40 (с, 1H). [M+H], обчислене для C₁₉H₁₆F₂N₄O₄, 403; виявлено 403.

Приклад 22

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6-фтор-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон

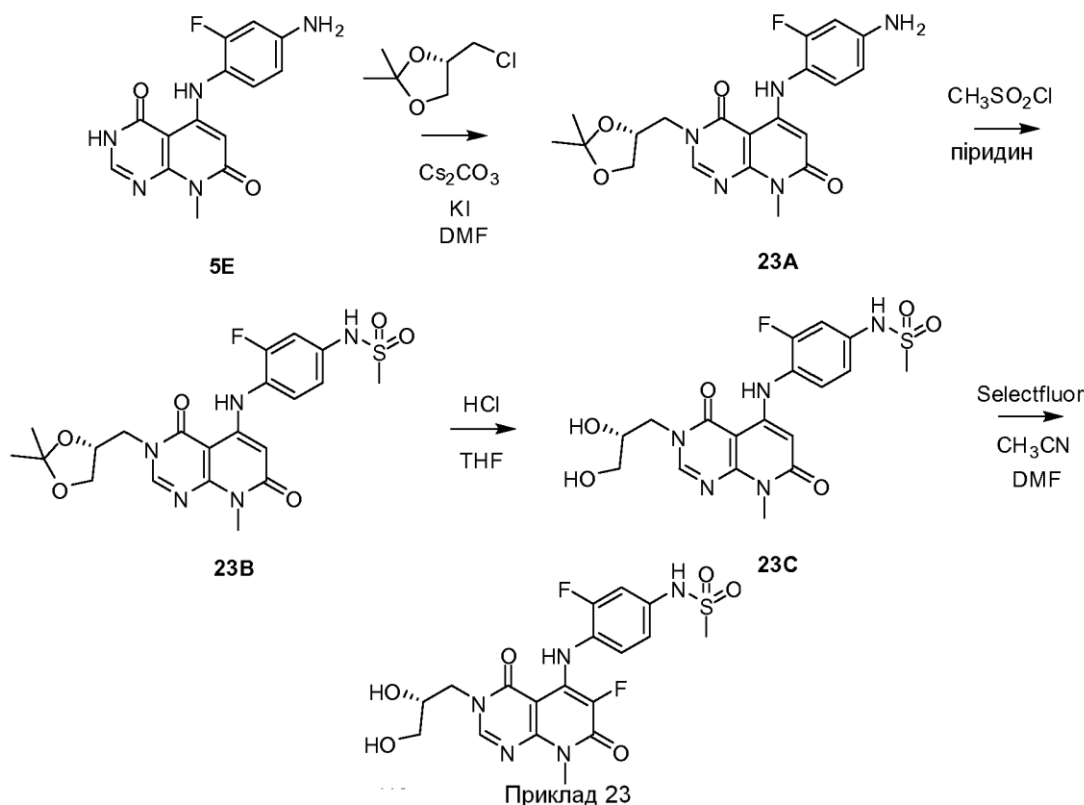


Приклад 22 одержували у вигляді не зовсім білої твердої речовини з використанням способу, аналогічного способу, описаному для прикладу 21, за винятком того, що замість (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону використовували (R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 3,37-3,41 (м, 1H), 3,43-3,50 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,63-3,72 (м, 1H), 3,73-3,83 (м, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,30-4,38 (м, 1H), 4,84 (т, J=5,56 Гц, 1H), 5,14 (д, J=5,56 Гц, 1H), 7,08-7,18 (м, 1H), 7,29

(дд, J=8,59, 1,26 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=11,49, 1,64 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 10,34 (д, J=2,02 Гц, 1H). [M+H], обчислене для C₁₉H₁₆F₂N₄O₄, 403; виявлено 403.

Приклад 23

(R)-N-(4-(3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-8-метил-4,7-діоксо-3,4,7,8-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-5-іламіно)-3-фторфеніл)метансульфонамід



Сполуку 23A одержували з використанням способу, аналогічного способу, описаному для синтезу сполуки 20B, за винятком того, що замість 5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (20A) використовували 5-(4-аміно-2-фторфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (5E). [M+H], обчислене для C₂₀H₂₂FN₅O₄ 416; виявлено 416.

Суміш (R)-5-(4-аміно-2-фторфеніламіно)-3-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону 23A (77 мг, 0,19 ммоль, 1 екв.) і піридину (3 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 хвилин. Додавали метансульфонілхлорид (0,021 мл, 0,19 ммоль, 1,45 екв.) і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Розчинник видаляли у вакуумі й осад очищали попередньою LC/MS (30-55% CH₃CN у H₂O) з одержанням необхідного продукту 23B (62 мг, вихід 68%). [M+H], обчислене для C₂₁H₂₄FN₅O₆S, 494; виявлено 494.

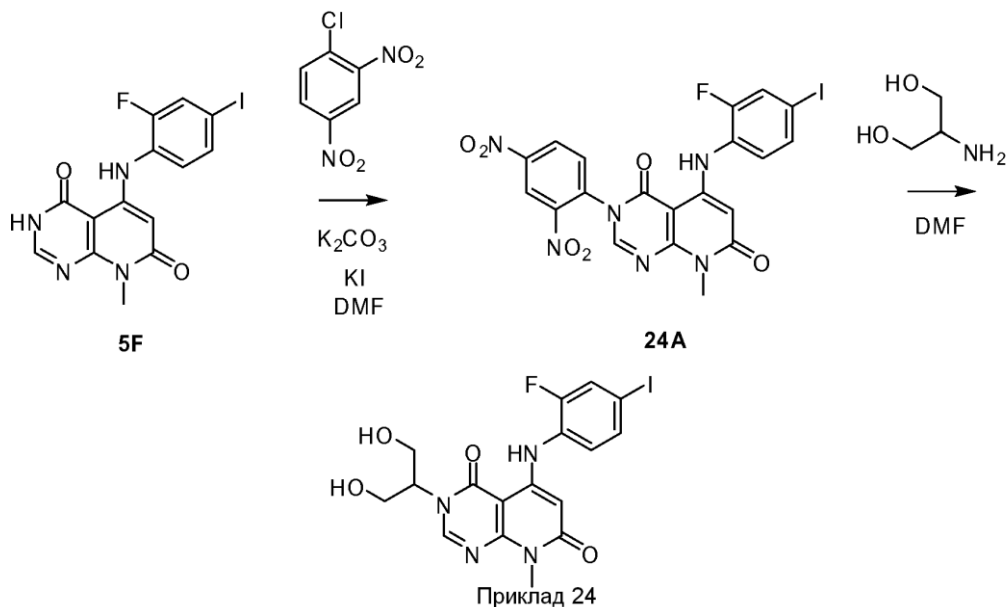
Сполуку 23C одержували з використанням способу, аналогічного способу, описаному для синтезу сполуки 20C, за винятком того, що замість (R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону (20B) використовували (R)-N-(4-(3-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)-8-метил-4,7-діоксо-3,4,7,8-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-5-іламіно)-3-фторфеніл)метансульфонамід (23B). [M+H], обчислене для C₁₈H₂₀FN₅O₆S, 454; виявлено 454.

(R)-N-(4-(3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-8-метил-4,7-діоксо-3,4,7,8-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-5-іламіно)-3-фторфеніл)метансульфонамід (приклад 23) одержували у вигляді не зовсім білої твердої речовини з використанням способу, аналогічного способу, описаному для синтезу прикладу 19, за винятком того, що замість (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону використовували (R)-N-(4-(3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метил-4,7-діоксо-3,4,7,8-тетрагідропіrido[2,3-d]піримідин-5-іламіно)-3-фторфеніл)метансульфонамід (23C). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 3,04 (с, 3H), 3,45 (д, J=4,80 Гц, 1H), 3,48 (д, J=4,80 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,60-3,71 (м, 1H), 3,72-3,82 (м, 1H), 4,32 (дд,

$J=13,01$, $2,65$ Гц, $1H$), $6,99$ (дд, $J=8,59$, $2,02$ Гц, $1H$), $7,09$ (дд, $J=12,38$, $2,27$ Гц, $1H$), $7,22$ (тд, $J=8,97$, $4,55$ Гц, $1H$), $8,51$ (с, $1H$), $9,94$ (с, $1H$), $10,20$ (д, $J=2,53$ Гц, $1H$). $[M+H]^+$, обчислене для $C_{18}H_{19}F_2N_5O_6S$, 472 ; виявлено 472 .

Приклад 24

- 5 3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діон

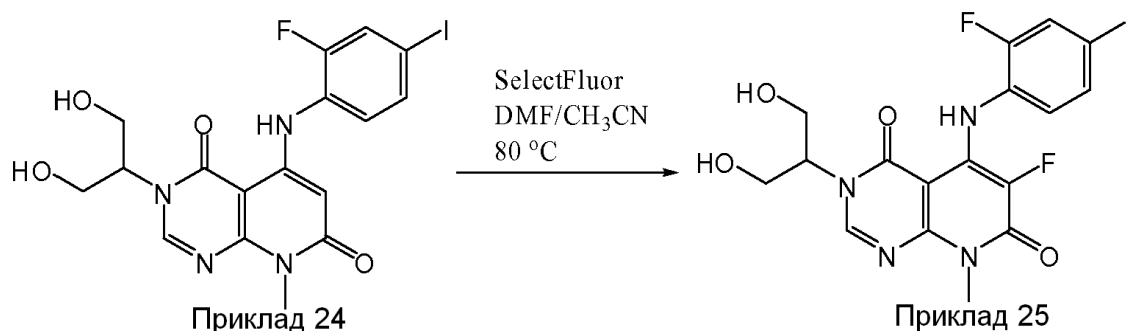


- 10 До суміші 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діону 5F (41 мг, $0,1$ ммоль, 1 екв.) і каталітичної кількості йодиду калію в DMF (1 мл) додавали карбонат калію (21 мг, $0,15$ ммоль, $1,5$ екв.). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хвилин. Потім додавали 1-хлор-2,4-динітробензол (22 мг, $0,11$ ммоль, $1,1$ екв.) і реакційну суміш опромінювали мікрохвильовим випромінюванням при
- 15 $80^{\circ}C$ протягом 30 хвилин, а потім при $100^{\circ}C$ протягом 30 хвилин. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат очищали попередньою LC/MS (50-75% CH_3CN у H_2O) з одержанням 3-(2,4-динітрофеніл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діону, сполуки 24A, у вигляді жовтої твердої речовини (18 мг, вихід 31%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ч/млн. $3,78$ (с, $3H$) $6,09$ (с, $1H$), $7,17$ - $7,24$ (м, $1H$), $7,52$ (д, $J=8,34$ Гц, $2H$), $7,72$ - $7,80$ (м, $1H$), $8,23$ (с, $1H$), $8,75$ (дд, $J=8,46$, $2,65$ Гц, $1H$), $9,12$ (д, $J=2,53$ Гц, $1H$), $9,83$ (с, $1H$). $[M+H]^+$, обчислене для $C_{20}H_{12}FIN_6O_6$, 579 ; виявлено 579 .
- 20 До суміші 3-(2,4-динітрофеніл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діону 24A (18 мг, $0,03$ ммоль, 1 екв.) у DMF ($0,3$ мл) додавали 2-амінопропан-1,3-діол (29 мг, $0,3$ ммоль, 10 екв.). Реакційну суміш нагрівали при $80^{\circ}C$ протягом 5 годин. Розчинник видаляли у вакуумі й осад очищали попередньою LC/MS (30-55% CH_3CN у H_2O) з одержанням

- 25 3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діону прикладу 24 у вигляді не зовсім білої твердої речовини (10 мг, вихід 66%). 1H ЯМР (400 МГц, $MeOD$) δ ч/млн. $3,65$ (с, $3H$), $3,87$ - $3,95$ (м, $2H$), $4,04$ (дд, $J=11,87$, $7,07$ Гц, $2H$), $4,88$ - $4,90$ (м, $1H$), $5,74$ (с, $1H$), $7,29$ (т, $J=8,34$ Гц, $1H$), $7,57$ - $7,69$ (м, $2H$), $8,50$ (с, $1H$). $[M+H]^+$, обчислене для $C_{17}H_{16}FIN_4O_4$, 487 ; виявлено 487 .

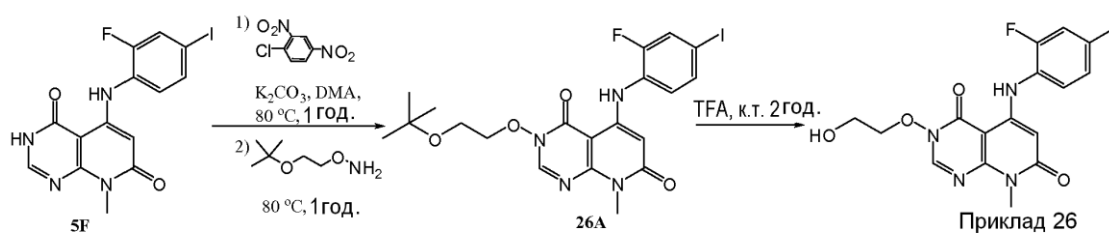
Приклад 25

- 30 3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-*d*]піримідин-4,7(3*H*,8*H*)-діон



Приклад 24 (65 мг, 0,13 ммоль) перемішували в DMF (0,25 мл) при 80°C. Крапельно додавали в'язкий розчин Selectfluor® (52 мг, 0,15 ммоль) у DMF/CH₃CN (1:2, 0,75 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин. Очищення препаративною ВЕРХ дало 20,1 мг (30%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ ч/млн. 10,40 (ушир.с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,42-7,57 (м, 2H), 6,96 (тд, J=8,72, 5,05 Гц, 1H), 4,72-4,82 (м, 1H), 4,03 (дд, J=12,00, 7,20 Гц, 2H), 3,90 (дд, J=12,00, 4,80 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H). МС (ES). [M+H], обчислене для C₁₇H₁₅F₂IN₄O₄, 505; виявлено 505.

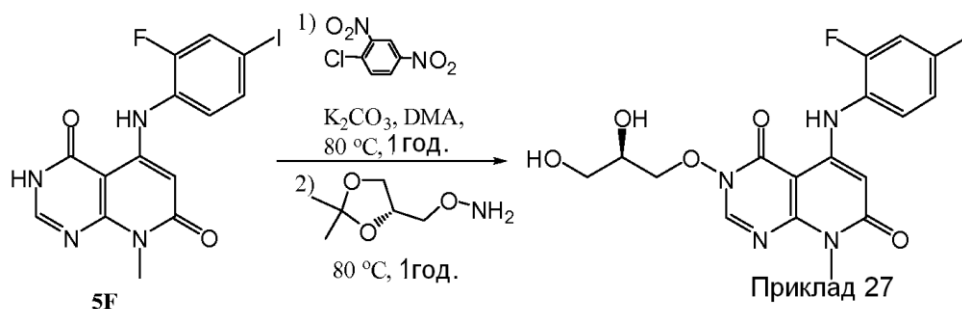
Приклад 26
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетокси)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



3-(2-Трет-бутоксіетокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (сполука 26A): сполуку 5F (250 мг, 0,61 ммоль), карбонат калію (209 мг, 1,51 ммоль) і 1-хлор-2,4-динітробензол (307 мг, 1,51 ммоль) перемішували в DMA при 80°C протягом 1,5 год. Додавали О-(2-трет-бутоксіетил)гідроксиламін при к.т. і реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при 80°C. Очищення препаративною HPLC дало 43 мг (12%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС (ES) [M+H], обчислене для C₂₀H₂₂FIN₄O₄, 529; виявлено 529.

5-(2-Фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетокси)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон (приклад 26): сполуку 26A (43 мг, 0,081 ммоль) розчиняли в TFA (0,8 мл) і перемішували при к.т. протягом 2 годин. Очищення препаративною ВЕРХ дало 10,8 мг (29%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ч/млн. 8,92 (с, 1H), 7,80 (дд, J=10,11, 2,02 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,59, 1,26 Гц, 1H), 7,36 (т, J=8,46 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,99 (ушир.с, 1H), 4,29-4,38 (м, 2H), 3,64-3,78 (м, 2H), 3,50 (с, 3H). МС (ES) [M+H], обчислене для C₁₆H₁₄FIN₄O₄, 473; виявлено 473.

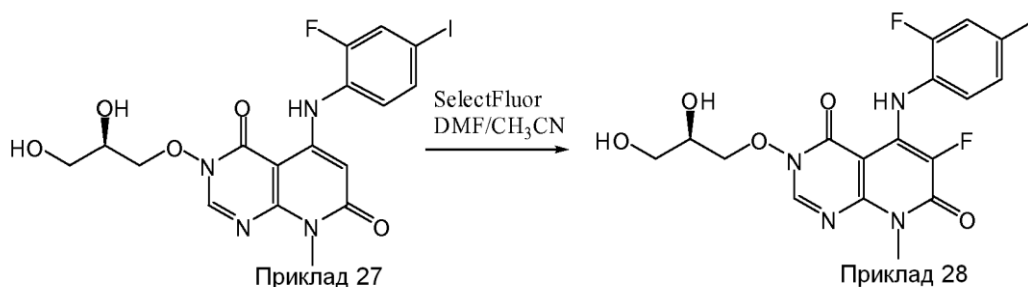
Приклад 27
(R)-3-(2,3-дигідроксипропокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Сполуку 5F (1,31 г, 3,17 ммоль), карбонат калію (1,1 г, 7,92 ммоль) і 1-хлор-2,4-динітробензол (1,60 г, 7,92 ммоль) перемішували в DMA при 80°C протягом 2 годин. Додавали (R)-O-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)гідроксиамін (4,66 г, 31,7 ммоль) при к.т. і реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 80°C. Очищення препаративною ВЕРХ дало 210 мг (13%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої жовтої твердої речовини (видалення захисної групи відбувалося при концентруванні очищених фракцій, що містять 0,5% TFA). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 10,18 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 7,81 (дд, J=10,11, 1,77 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=7,58, 1,01 Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,46 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,39 (дд, J=10,74, 3,16 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=10,61, 7,33 Гц, 1H), 3,82-3,88 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,42-3,46 (м, 2H). МС (ES) [M+H]⁺, обчислене для C₁₇H₁₆FIN₄O₅, 503; виявлено 503.

Приклад 28

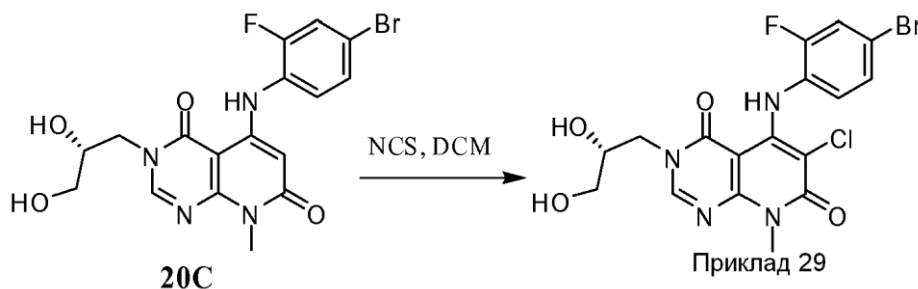
(R)-3-(2,3-дигідроксипропокс)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Приклад 27 (110 мг, 0,22 ммоль) перемішували в DMF (0,5 мл) при к.т. Крапельно додавали в'язкий розчин Selectfluor® (86 мг, 0,24 ммоль) у DMF/CH₃CN (1:2, 1,5 мл) при к.т., і реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин. Очищення препаративною ВЕРХ дало 78 мг (34%) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ч/млн. 9,88 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,71 (д, J=10,11 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,00 (тд, J=8,65, 5,18 Гц, 1H), 5,12 (ушир.с, 1H), 4,74 (ушир.с, 1H), 4,39 (дд, J=10,36, 2,78 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=10,48, 7,20 Гц, 1H), 3,81-3,87 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,38-3,47 (м, 2H). МС (ES) [m+H]⁺, обчислене для C₁₇H₁₅F₂IN₄O₅, 521; виявлено 521.

Приклад 29

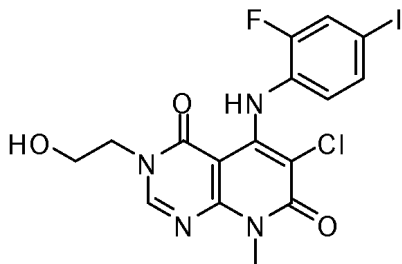
(R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-6-хлор-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Сполуку 20С (60 мг, 0,136 ммоль) розчиняли в 2 мл DCM. Додавали NCS (22 мг, 0,165 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Приклад 29 (35,3 мг, 54%) виділяли розділенням за допомогою препаративної ВЕРХ. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (с, 1H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,68 (д, $J=4$ Гц, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrClFN}_4\text{O}_4$, 475; виявлено 475.

Приклад 30

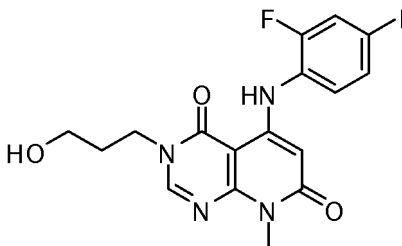
6-хлор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом синтезу, що і для прикладу 29, з використанням прикладу 2 як вихідної речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,20 (с, 1H), 7,49 (м, 2H), 6,75 (т, $J=8,08$ Гц, 1H), 4,11 (т, $J=5,04$ Гц, 2H), 4,00 (т, $J=4,0$ Гц, 2H), 3,66 (с, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClFIN}_4\text{O}_3$, 491; виявлено 491.

Приклад 31

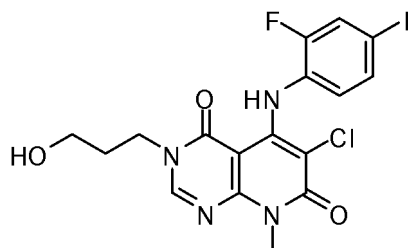
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу прикладу 2, з використанням 2-(3-бромпропокси)тетрагідро-2H-пірану як вихідної речовини замість сполуки 2В. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (с, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,25 (т, $J=8,08$ Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,19 (т, $J=5,04$ Гц, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,66 (с, 3H), 2,05 (м, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_3$, 471; виявлено 471.

Приклад 32

6-хлор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон

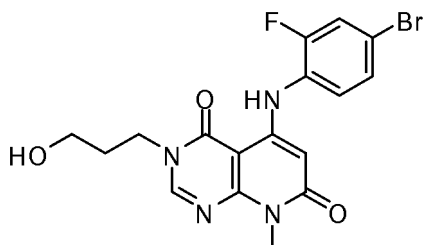


Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу прикладу 29, з використанням прикладу 31 як вихідної речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (с, 1H) 7,44

(м, 2H), 6,74 (т, J=8,36 Гц, 1H), 4,19 (т, J=6,56 Гц, 2H), 3,69 (т, J=8,0 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,04 (м, 2H). [M+H]⁺, обчислене для C₁₇H₁₅ClFIN₄O₃, 505; виявлено 505.

Приклад 33

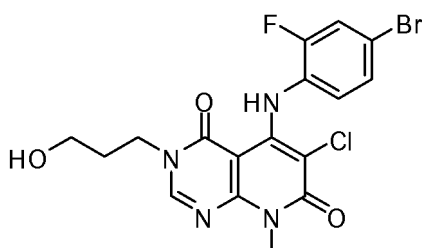
5- (4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу прикладу 2, з використанням 2-(3-бромпропокси)тетрагідро-2H-пірану як вихідної речовини замість сполуки 2В, і 4-бром-2-фтораніліну замість 2-фтор-4-йоданіліну для стадії заміщення тозилату. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48 (с, 1H), 7,42 (м, 3H), 5,70 (с, 1H), 4,15 (т, J=6,84 Гц, 2H), 3,63 (м, 5H), 2,00 (м, 2H). [M+H]⁺, обчислене для C₁₇H₁₆BrFN₄O₃, 423; виявлено 423.

Приклад 34

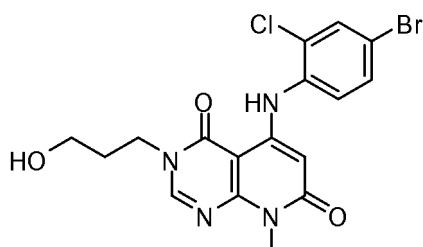
15 5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-6-хлор-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу прикладу 29, з використанням прикладу 33 як вихідної речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (с, 1H), 7,25 (м, 2H), 6,90 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,19 (т, J=6,32 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,70 (т, J=6,04 Гц, 2H), 2,04 (м, 2H). [M+H]⁺, обчислене для C₁₇H₁₅BrClFIN₄O₃, 459; виявлено 459.

Приклад 35

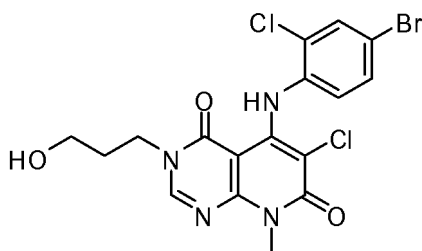
25 5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу прикладу 2, з використанням 2-(3-бромпропокси)тетрагідро-2H-пірану як вихідної речовини замість сполуки 2В, і 4-бром-2-хлораніліну замість 2-фтор-4-йоданіліну для стадії заміщення тозилату. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48 (с, 1H) 7,74 (с, 1H) 7,51 (м, 2H) 5,76 (с, 1H) 4,15 (т, J=6,84 Гц, 2H) 3,63 (м, 5H) 2,00 (м, 2H). [M+H]⁺, обчислене для C₁₇H₁₆BrCl₂N₄O₃, 441; виявлено 441.

Приклад 36

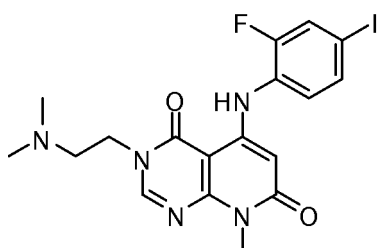
35 5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-6-хлор-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу прикладу 29, з використанням прикладу 35 як вихідної речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,20 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,70 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,05 (м, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, 475; виявлено 475.

Приклад 37

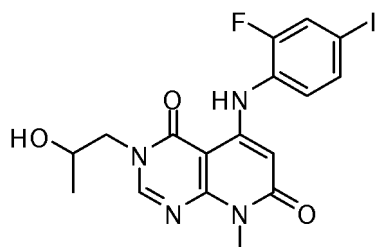
3-(2-(диметиламіно)етил)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу сполуки 5G, з використанням сполуки 5F і гідроброміду 2-бром-N,N-диметилетанаміну як вихідних речовин. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,57 (с, 1H) 7,68 (м, 2H) 7,33 (т, $J=8,36$ Гц, 1H) 5,78 (с, 1H) 4,51 (т, $J=4,0$ Гц, 2H) 3,69 (с, 3H) 3,66 (т, $J=8,0$ Гц, 2H) 3,09 (с, 6H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FIN}_5\text{O}_2$, 484; виявлено 484.

Приклад 38

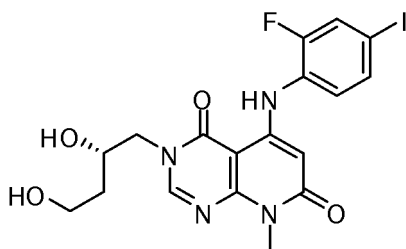
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу сполуки 5G, з використанням сполуки 5F і 1-бромпропан-2-олу як вихідних речовин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,24 (т, $J=8,84$ Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,57 (м, 4H), 1,35 (д, $J=6,32$ Гц, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FIN}_4\text{O}_3$, 471; виявлено 471.

Приклад 39

(S)-3-(2,4-дигідроксибутил)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон

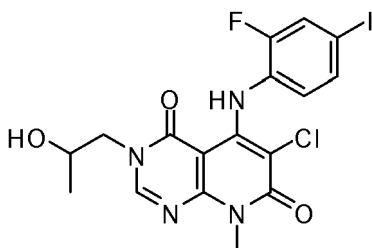


Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу прикладу 2, з використанням (S)-4-(бромметил)-2-феніл-1,3-діоксану як вихідної речовини замість сполуки 2В.

5 ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,44 (с, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,33 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,80 (м, 3H), 3,68 (с, 3H), 1,83 (м, 2H). [M+H] $^+$, обчислене для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FIN}_4\text{O}_4$, 501; виявлено 501.

Приклад 40

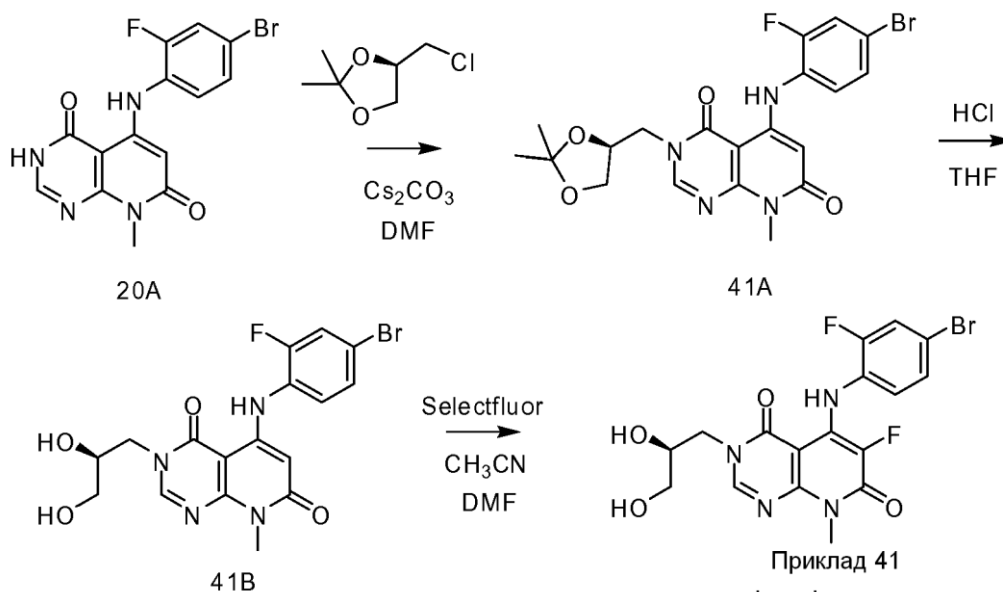
10 6-хлор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу прикладу 29 з використанням прикладу 38 як вихідної речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,48 (с, 1H), 7,55 (м, 2H), 6,92 (т, $J=8,84$ Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,81 (м, 4H), 1,32 (д, $J=6,32$ Гц, 3H). [M+H] $^+$, обчислене для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClFIN}_4\text{O}_3$, 505; виявлено 505.

Приклад 41

20 (S)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



25 Сполуку 20А (1 г, 2,73 ммоль), (R)-4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (2 г, 13,3 ммоль), Cs_2CO_3 (1,7 г, 5,43 ммоль) і KI (0,45 г, 2,73 ммоль) змішували в 10 мл DMF і нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання при 120°C протягом 2 год. Неочищену реакційну суміш фільтрували для видалення Cs_2CO_3 і розчинник видаляли у вакуумі. Неочищену речовину

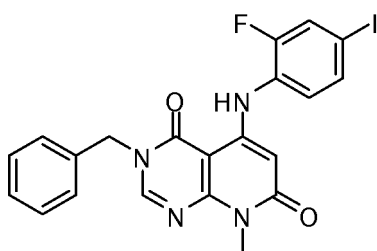
очищали флеш-хроматографією з одержанням сполуки 41 (200 мг, 15%). [M+H], обчислене для $C_{20}H_{20}BrFN_4O_4$, 479; виявлено 479.

Сполуку 41A (100 мг, 0,21 ммоль) обробляли 2:1 THF:HCl (1н) при температурі навколишнього середовища протягом ночі з одержанням сполуки 41B. Сполуку 41B (43 мг, 47%) виділяли розділенням за допомогою препаративної ВЕРХ. [M+H], обчислене для $C_{17}H_{16}BrFN_4O_4$, 439; виявлено 439.

Сполуку 41B (43 мг, 0,098 ммоль), Selectfluor (31,5 мг, 0,089 ммоль) змішували в 1 мл DMF і 1 мл CH_3CN . Суміш нагрівали при 80°C протягом 10 хвилин. Приклад 41 (10 мг, 22,3%) одержували очищенням за допомогою препаративної ВЕРХ. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,39 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (м, 1H), 4,39 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,60 (д, J=4 Гц, 2H). [M+H], обчислене для $C_{17}H_{15}BrF_2N_4O_4$, 457; виявлено 457.

Приклад 42

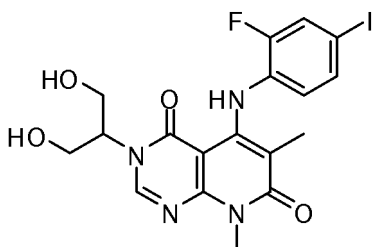
3-бензил-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу сполуки 2G, з використанням сполуки 5C замість сполуки 2F як вихідної речовини. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 7,37 (м, 6H), 5,72 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,63 (с, 3H). [M+H], обчислене для $C_{21}H_{16}FIN_4O_2$, 503; виявлено 503.

Приклад 43

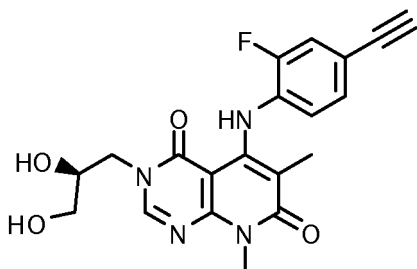
3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон



Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу прикладу 24, з використанням прикладу 12 замість сполуки 5F як вихідної речовини. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,60 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,0 (м, 3H), 3,91 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 1,7 (с, 3H). [M+H], обчислене для $C_{18}H_{18}FIN_4O_4$, 501; виявлено 501.

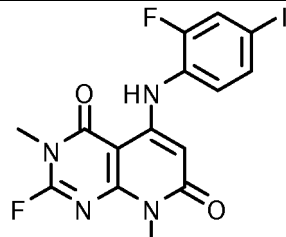
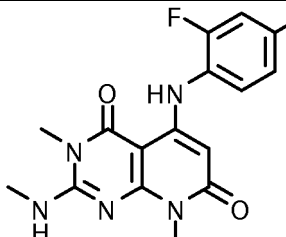
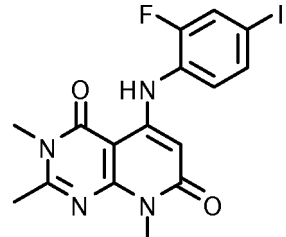
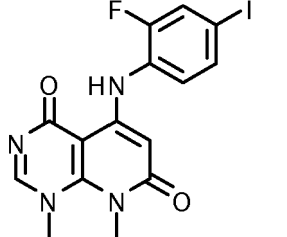
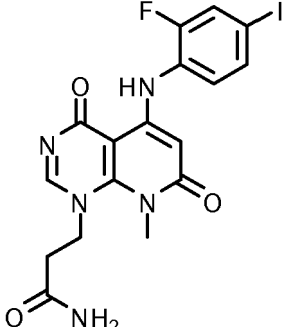
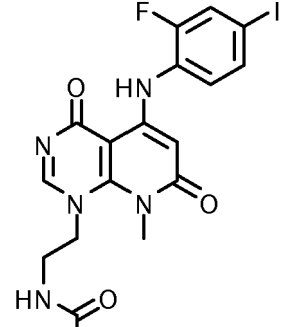
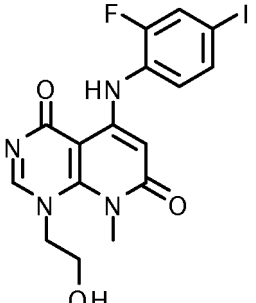
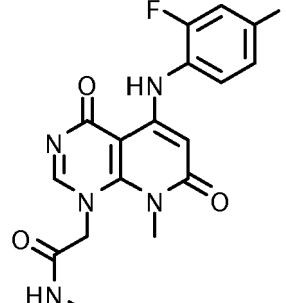
Приклад 44

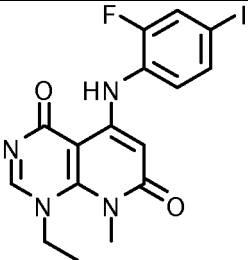
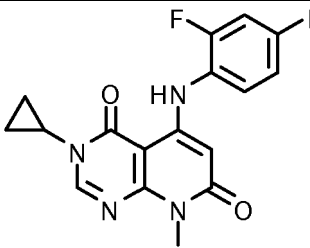
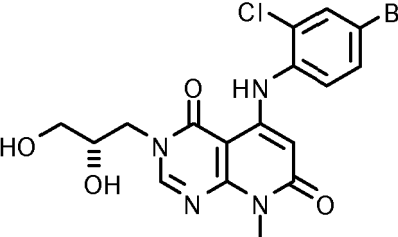
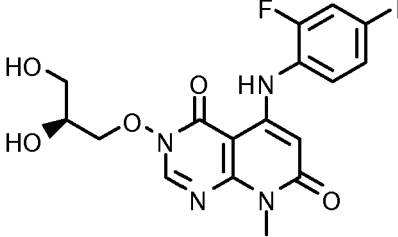
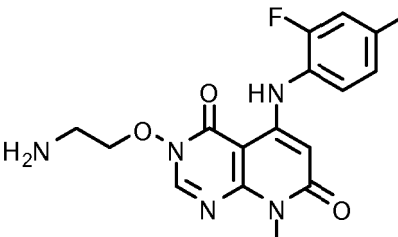
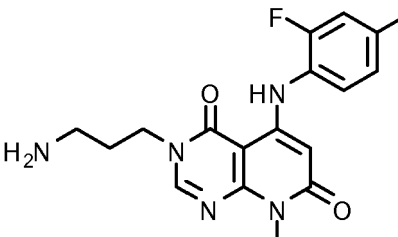
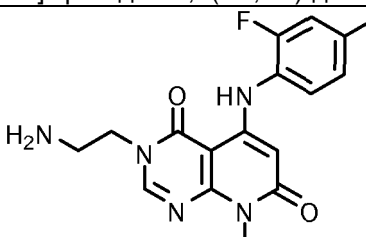
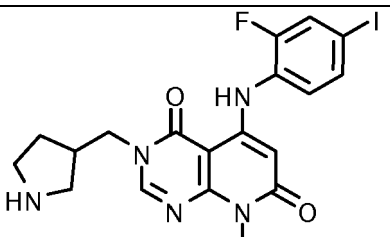
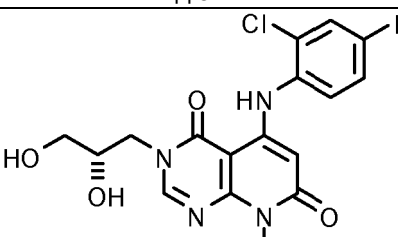
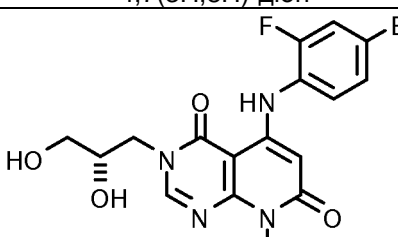
(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон

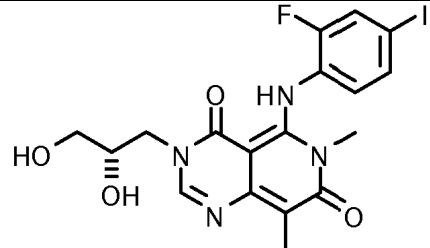
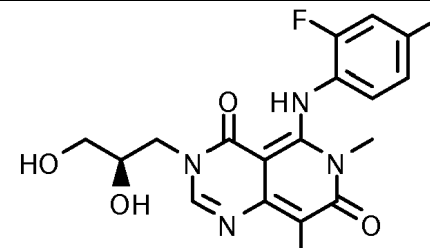
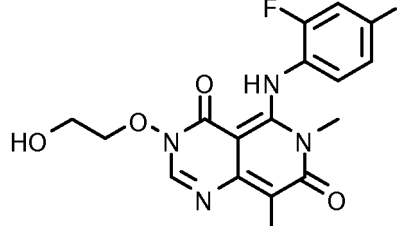
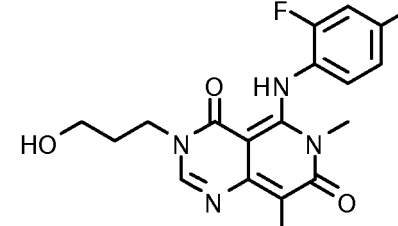
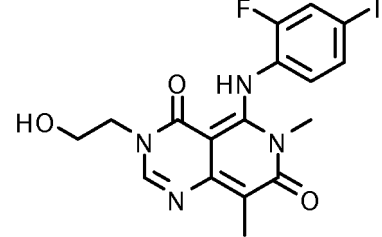


Зазначену в заголовку сполуку одержували тим же способом, що і для синтезу прикладу 16, з використанням прикладу 13 як вихідної речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ч/млн. 1,79 (с, 3H), 3,11 (с, 1H), 3,54-3,66 (м, 3H), 3,82-3,90 (м, 1H), 3,94-4,02 (м, 1H), 4,30 (дд, $J=14,15$, 3,79 Гц, 1H), 6,67 (т, $J=8,46$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=8,21$, 0,88 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 8,27 (с, 1H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ обчислене для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_4$, 399; виявлено 399.

На доповнення до зазначеного вище, наведені вище схеми реакції і їх варіанти можна використовувати для одержання наступних сполук:

 <p>2-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>	 <p>5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,8-диметил-2-(метиламіно)піrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>
 <p>5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2,3,8-триметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>	 <p>5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(1H,8H)-діон</p>
 <p>3-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-1(4H)-іл)пропанамід</p>	 <p>N-(2-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-1(4H)-іл)етил)ацетамід</p>
 <p>5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-(2-гідроксietил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(1H,8H)-діон</p>	 <p>2-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-1(4H)-іл)-N-метилацетамід</p>

 <p>1-етил-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-<i>d</i>]піримідин-4,7(1H,8H)-діон</p>	 <p>3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-<i>d</i>]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>
 <p>(S)-5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-<i>d</i>]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>	 <p>(S)-3-(2,3-дигідроксипропокс)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-<i>d</i>]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>
 <p>3-(2-аміноетокс)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-<i>d</i>]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>	 <p>3-(3-амінопропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-<i>d</i>]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>
 <p>3-(2-аміноетил)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-<i>d</i>]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>	 <p>5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-3-(піролідин-3-ілметил)піридо[2,3-<i>d</i>]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>
 <p>(S)-5-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-<i>d</i>]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>	 <p>(S)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-<i>d</i>]піримідин-4,7(3H,8H)-діон</p>

 <p>(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діон</p>	 <p>(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діон</p>
 <p>5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетокси)-6,8-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діон</p>	 <p>5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-6,8-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діон</p>
 <p>5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-6,8-диметилпіридо[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діон</p>	

Біологічне тестування

Активність сполук як інгібіторів MEK можна оцінювати *in vitro*, *in vivo* або в клітинній лінії. Крім того, сполуки за даним винаходом можна піддавати скринінгу в активності проти однієї або декількох MEK. Нижче представлені аналізи активності проти MEK1 і ERK1.

5 Очищені MEK1, MEK2 і ERK1 можна одержувати в такий спосіб.

Для MEK1, ДНК, що кодує залишки 2-393 (del aa 32-51, S218E/S222D) повнорозмірної послідовності ферменту людини, можна ампліфікувати за допомогою ПЛР і клонувати у ділянки BamHI/XbaI у pFastbac (Invitrogen), яка включає 6-гістидинову мітку на N-кінці. Делеція залишків 32-51, і дві мутації, S218E і S222D, можна вносити швидкозмінною ПЛР. SEQ ID NO:1 відповідає залишкам 2-393 з делецією залишків 32-51 і мутаціями S218E/S222D, і з N-кінцевою 6-гістидиновою міткою. SEQ ID NO:2 являє собою послідовність ДНК, яку використовували для кодування SEQ ID NO:1.

15 Для MEK2, ДНК, що кодує залишки 1-400 (S222E/S226D) повнорозмірної послідовності ферменту людини, можна ампліфікувати за допомогою ПЛР і клонувати у pFastbac (Invitrogen), яка включає 6-гістидинову мітку на N-кінці. Дві мутації, S222E і S226D, можна вносити швидкозмінною ПЛР. SEQ ID NO:3 відповідає залишкам 1-400 з мутаціями S222E/S226D і з N-кінцевою 6-гістидиновою міткою, і SEQ ID NO:4 являє собою послідовність ДНК, яку використовували для кодування SEQ ID NO:3.

20 Для ERK1, ДНК, що кодує залишки 1-379 повнорозмірної послідовності ферменту людини, можна ампліфікувати за допомогою ПЛР і клонувати у ділянки Small/Sail pGEX-6p-3 (GE Healthcare), яка включає мітку GST на N-кінці. SEQ ID NO:5 відповідає залишкам 1-379 з N-кінцевою міткою GST. SEQ ID NO:6 являє собою послідовність ДНК, яку використовували для кодування SEQ ID NO:5.

25 Рекомбінантний бакуловірус, що включає конструкції MEK1 і MEK2, можна одержувати транспозицією з використанням системи Bac-to-Bac (Invitrogen). Вірусні змиви з високими титрами можна одержувати за допомогою інфекції клітин *Spodoptera frugiperda* Sf9; експресію

рекомбінантного білка можна проводити за допомогою інфекції *Spodoptera frugiperda* Sf9 (Invitrogen) у 5-л Wave Bioreactors (Wave Biotech).

Рекомбінантний білок можна виділяти з клітинних екстрактів, пропускаючи їх над смолою ProBond (Invitrogen). Потім частково очищені екстракти всієї MEK1 можна далі очищати вискоєфективною рідинною хроматографією на смолі для гель-фільтрації SEC2000. Чистоту білків MEK1 і MEK2 можна визначати на денатуруючому гелі SDS-PAGE. Потім очищені MEK1 і MEK2 можна концентрувати до кінцевої концентрації 3,4 мг/мл і 5,4 мг/мл, відповідно. Білки можна або зберігати при -78°C у буфері, що містить 50 mM TRIS-HCl pH 7,6, 250 mM NaCl, 0,1 mM EDTA і 0,125 mM TCEP, або при -20°C у присутності гліцерину (кінцева концентрація гліцерину 50%).

Рекомбінантний білок, що включає конструкції ERK1, можна одержувати трансформацією експресуючого вектора в штам *E. coli* HD5α (Invitrogen). Для експресії білка ERK1, трансформований штам *E. coli* можна культивувати при 37°C до OD 0,6, а потім індукувати додаванням IPTG до кінцевої концентрації 0,5 mM, і продовжувати культивувати клітини протягом ночі при 25°C.

Рекомбінантний білок ERK1 можна виділяти з клітинних екстрактів, пропускаючи їх над смолою Glutathione (Amersham). Потім частково очищені екстракти ERK1 можна далі очищати вискоєфективною рідинною хроматографією на смолі для гель-фільтрації BioSep SEC2000. Чистоту білка ERK1 можна визначати на денатуруючому гелі SDS-PAGE. Потім очищену ERK1 можна концентрувати до кінцевої концентрації 1,9. Білки можна або зберігати при -78°C у буфері, що містить 25 mM TRIS-HCl pH 7,6, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA і 0,25 mM TCEP, або при -20°C у присутності гліцерину (кінцева концентрація гліцерину 50%).

Слід зазначити, що множина експресуючих систем і хазяїнів також придатні для експресії MEK1 і ERK1, як буде легко зрозуміло фахівцю в даній галузі.

Інгібіторні властивості сполук відносно MEK1 або MEK2 можна визначати з використанням чорного 384-ямкового планшета з наступними умовами реакції: 50 mM HEPES pH 7,3, 10 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0,01% Brij 35, 1 nM MEK1 або 4 nM MEK2, 25 nM ERK1, 400 мкМ АТФ, 500 nM IPTTPITTYFFFK-5FAM-COOH (FI-Erktide) і 1% DMSO. Продукт реакції кількісно визначають за допомогою поляризації флуоресценції з використанням гранул progressive IMAP від Molecular Devices. Реакцію аналізу можна запускати в такий спосіб: у кожен ямок планшета додавали 2 мкл суміші 1,5 мкМ FI-Erktide і 75 nM ERK з 2 мкл інгібітору (2-кратні серійні розведення для 11 результатів для кожного інгібітору), що містить 3% DMSO, а потім додавали 2 мкл суміші 3 nM MEK1 або 12 nM MEK2 і 1200 мкМ АТФ для запуску реакції (кінцева концентрація ферменту складала 1 nM для MEK1 або 4 nM для MEK2). Потім реакційну суміш можна інкубувати при кімнатній температурі протягом 22 хв., і гасити і виявляти додаванням 20 мкл 1:200 розведення гранул progressive IMAP (Molecular Devices) у 80% буфері А, 20% буфері В і 0,003% Tween 20. Поляризацію флуоресценції одержаних реакційних сумішей можна визначати через 1 годину після інкубації при кімнатній температурі.

Значення IC₅₀ можна обчислювати за допомогою нелінійної кривої, яка приводить у відповідність концентрації сполуки і сигнал поляризації флуоресценції стандартному рівнянню для IC₅₀. Значення IC₅₀ для вибраних сполук наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

IC₅₀ ілюстративних сполук проти MEK1

Приклад	IC ₅₀ (MEK1, нМ)
1	≥16
2	5-15
3	≥16
4	5-15
5	5-15
6	≤5
7	≤5
8	≤5
9	≥16
10	≥16
11	≥16
13	≤5

14	≤ 5
15	≥ 16
16	5-15
17	5-15
18	≤ 5
19	≤ 5
20	≥ 16
21	5-15
22	≤ 5
23	≥ 16
24	5-15
25	≤ 5
26	5-15
27	5-15
28	≤ 5
29	5-15
30	≤ 5
31	≤ 5
32	≤ 5
33	≥ 16
34	5-15
35	≥ 16
36	≥ 16
37	≥ 16
38	≥ 16
39	≥ 16
40	5-15
41	5-15
42	≥ 16
43	5-15
44	5-15

Фахівцям у даній галузі буде очевидно, що в сполуки, композиції, набори і способи за даним винаходом можна вносити різні модифікації і зміни без відхилення від сутності або обсягу винаходу. Таким чином, мається на увазі, що даний винахід охоплює модифікації і зміни винаходу, за умови, що вони входять в обсяг прикладеної формули винаходу і її еквівалентів.

5

СПИСОК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited
 <120> ІНГІБІТОРИ MAPK/ERK KINAZ
 <130> MEK-5002-WO
 <150> 60/870,913
 <151> 2006-12-20
 <160> 6
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 400
 <212> БІЛОК
 <213> Штучна
 <220>
 <223> Залишки 2-393 MEK1 людини з делецією залишків 32-51, мутаціями S218E і S222D, і кінцевою 6-гістидиновою міткою
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(28)
 <223> N-кінцева 6-гістидинова мітка
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(400)
 <223> Залишки 2-393 MEK1 людини з делецією залишків 32-51, мутаціями S218E і S222D, і кінцевою 6-гістидиновою міткою
 <400> 1
 Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
 1 5 10 15
 |
 Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Gly Ser Pro Lys Lys Lys
 20 25 30
 Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn
 35 40 45
 Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys
 50 55 60
 Gln Lys Val Gly Glu Leu Lys Asp Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu
 65 70 75 80
 Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro
 85 90 95
 .
 Ser Gly Leu Val Met Ala Arg Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro
 100 105 110
 |

Ala	Ile	Arg	Asn	Gln	Ile	Ile	Arg	Glu	Leu	Gln	Val	Leu	His	Glu	Cys	115	120	125
Asn	Ser	Pro	Tyr	Ile	Val	Gly	Phe	Tyr	Gly	Ala	Phe	Tyr	Ser	Asp	Gly	130	135	140
Glu	Ile	Ser	Ile	Cys	Met	Glu	His	Met	Asp	Gly	Gly	Ser	Leu	Asp	Gln	145	150	155
Val	Leu	Lys	Lys	Ala	Gly	Arg	Ile	Pro	Glu	Gln	Ile	Leu	Gly	Lys	Val	165	170	175
Ser	Ile	Ala	Val	Ile	Lys	Gly	Leu	Thr	Tyr	Leu	Arg	Glu	Lys	His	Lys	180	185	190
Ile	Met	His	Arg	Asp	Val	Lys	Pro	Ser	Asn	Ile	Leu	Val	Asn	Ser	Arg	195	200	205
Gly	Glu	Ile	Lys	Leu	Cys	Asp	Phe	Gly	Val	Ser	Gly	Gln	Leu	Ile	Asp	210	215	220
Glu	Met	Ala	Asn	Asp	Phe	Val	Gly	Thr	Arg	Ser	Tyr	Met	Ser	Pro	Glu	225	230	235
Arg	Leu	Gln	Gly	Thr	His	Tyr	Ser	Val	Gln	Ser	Asp	Ile	Trp	Ser	Met	245	250	255
Gly	Leu	Ser	Leu	Val	Glu	Met	Ala	Val	Gly	Arg	Tyr	Pro	Ile	Pro	Pro	260	265	270
Pro	Asp	Ala	Lys	Glu	Leu	Glu	Leu	Met	Phe	Gly	Cys	Gln	Val	Glu	Gly	275	280	285
Asp	Ala	Ala	Glu	Thr	Pro	Pro	Arg	Pro	Arg	Thr	Pro	Gly	Arg	Pro	Leu	290	295	300
Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	Asp	Ser	Arg	Pro	Pro	Met	Ala	Ile	Phe	Glu	Leu	305	310	315
Leu	Asp	Tyr	Ile	Val	Asn	Glu	Pro	Pro	Pro	Lys	Leu	Pro	Ser	Gly	Val	325	330	335
Phe	Ser	Leu	Glu	Phe	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Lys	Cys	Leu	Ile	Lys	Asn	340	345	350
Pro	Ala	Glu	Arg	Ala	Asp	Leu	Lys	Gln	Leu	Met	Val	His	Ala	Phe	Ile	355	360	365

Lys Arg Ser Asp Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser
370 375 380

Thr Ile Gly Leu Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val
385 390 395 400

<210> 2
<211> 1203
<212> ДНК
<213> Штучна

<220>
<223> Послідовність ДНК, що кодує SEQ ID NO:1.

<400> 2
atgtcgtact accatcacca tcaccatcac gattacgata tcccaacgac cgaaaacclg 60
tattttcagg gcgccatggg atccccaag aagaagccga cgcacatcca gctgaacccg 120
gcccccgacg gctctgcagt taacgggacc agctctgcgg agaccaactt ggaggccttt 180
cttaccacaga agcagaaggt gggagaactg aaggatgacg actttgagaa gatcagtgag 240
ctgggggctg gcaatggcgg tgtgtgtgtt aaggtctccc acaagccttc tggcclgglc 300
atggccagaa agctaattca tctggagatc aaacccgcaa tccggaacca gatcataagg 360
gagctgcagg ttctgcatga gtgcaactct ccgtacatcg tgggcttcta tgggtgcgtc 420
tacagcgatg gcgagatcag tatctgcatg gagcacatgg atggagggtt tctggatcaa 480
glcctgaaga aagctggaag aattcctgaa caaatcttag gaaaagttag cattgctgta 540
ataaaaggcc tgacatatct gagggagaag cacaagatca tgcacagaga tgtcaagccc 600
tccaacatcc tagtcaactc ccgtggggag atcaagctct gtgactttgg ggtcagcggg 660
cagctcatcg acgaaatggc caacgacttc gtgggcacaa ggtcctacat gtcgccagaa 720
agactccagg ggactcatta ctctgtgcag tcagacatct ggagcatggg actgtctctg 780
gtagagatgg cgggttgggag gtatcccatc cctcctccag atgccaagga gctggaagctg 840
atgtttgggt gccaggtgga aggagatgag gctgagaccc caccagggcc aaggaccccc 900
gggaggcccc ttagctcata cggaatggac agccgacctc ccatggcaat ttttgagttg 960
ttggattaca tagtcaacga gcctcctcca aaactgcccc gtggagtgtt cagtcctgaa 1020
ttlcaagatt ttgtgaataa atgcttaata aaaaaccccg cagagagagc agatttgaag 1080
caactcatgg ttcattgcttt tatcaagaga tctgatgctg aggaagtgga ttttgacggt 1140
tggctctgct ccaccatcgg ccttaaccag cccagcacac caacccatgc tgctggcgtc 1200
taa 1203

<210> 3
<211> 428
<212> БЛЮК
<213> Штучна

<220>
 <223> Залишки 1-400 МЕК2 людини з мутаціями S222E і S226D і N-кінцевою 6-гістидиновою міткою

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(28)
 <223> N-кінцева 6-гістидинова мітка

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(428)
 <223> Залишки 1-400 МЕК2 людини з мутаціями S222E і S226D

<400> 3

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1          5          10          15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Glu Pro Met Leu Ala Arg
      20          25          30
|

Arg Lys Pro Val Leu Pro Ala Leu Thr Ile Asn Pro Thr Ile Ala Glu
      35          40          45

Gly Pro Ser Pro Thr Ser Glu Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Val Asp
      50          55          60

Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln Gln Lys Lys
65          70          75          80

Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Ala Lys Val Gly Glu Leu Lys
      85          90          95

Asp Asp Asp Phe Glu Arg Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly
      100          105          110

Val Val Thr Lys Val Gln His Arg Pro Ser Gly Leu Ile Met Ala Arg
      115          120          125

Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile
      130          135          140

Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly
145          150          155          160

Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu
      165          170          175

His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Glu Ala Lys Arg
      180          185          190

```

```

Ile Pro Glu Glu Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val Leu Arg Gly
    195                200                205
    |
Leu Ala Tyr Leu Arg Glu Lys His Gln Ile Met His Arg Asp Val Lys
    210                215                220

Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys Leu Cys Asp
    225                230                235                240

Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Glu Met Ala Asn Asp Phe Val
    245                250                255

Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ala Pro Glu Arg Leu Gln Gly Thr His Tyr
    260                265                270

Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu Val Glu Leu
    275                280                285

Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu
    290                295                300
    |
Ala Ile Phe Gly Arg Pro Val Val Asp Gly Glu Glu Gly Glu Pro His
    305                310                315                320

Ser Ile Ser Pro Arg Pro Arg Pro Pro Gly Arg Pro Val Ser Gly His
    325                330                335

Gly Met Asp Ser Arg Pro Ala Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr
    340                345                350

Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Asn Gly Val Phe Thr Pro
    355                360                365

Asp Phe Gln Glu Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu
    370                375                380

Arg Ala Asp Leu Lys Met Leu Thr Asn His Thr Phe Ile Lys Arg Ser
    385                390                395                400
    |
Glu Val Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Lys Thr Leu Arg
    405                410                415

Leu Asn Gln Pro Gly Thr Pro Thr Arg Thr Ala Val
    420                425

```

<210> 4
 <211> 1287
 <212> ДНК
 <213> Штучна

<220>

<223> Послідовність ДНК, що кодує SEQ ID NO:3.

<400> 4

```

atgtcgtact |accatcacca tcaccatcac gattacgata tcccaacgac cgaaaacctg      60
tatatttcagg ggcgcacatgga acccatgctg gcccgaggga agccgggtgct gccggcgctc      120
accatcaacc ctaccatcgc cgaggggccca tcccctacca gcgagggcgc ctccgagqca      180
aacctlqgtg acctgcagaa gaagctggag gagctggaac ttgacgagca gcagaagaaq      240
cgqctggaag cctttctcac ccagaaagcc aaggctggcg aactcaaaga cgatgaclic      300
gaaaggatct cagagctggg cgcgggcaac ggcgggggtg tcaccaaaqt ccagcacaga      360
ccctcggggc tcatcatggc caggaagctg atccaccttg agatcaagcc ggccatccgg      420
aaccagatca tccgcgagct gcaggctctg cacgaatgca actcgccgta catcgtgggc      480
ttctacgggg ccttctacag tgacggggag atcagcattt gcatggaaca catggacggc      540
ggctccctgg accaggtgct gaaagaggcc aagaggattc ccgaggagat cctggggaaa      600
gtcagcatcg cggttctccg gggcttggcg tacctccgag agaagcacca gatcatgcac      660
cgagatgtga agccctccaa catcctcgtg aactctagag gggagatcaa gctgtgtgac      720
ttcgggggtga |gcggccagct catagacgaa atggccaacg acttcgtggg cacgcgctcc      780
tacatggctc cggagcgggt gcagggcaca cattactcgg tgcagtcgga catctggagc      840
atgggcctgt ccctggtgga gctggccgtc ggaaggtacc ccaccccccc gcccgacgcc      900
aaagagctgg aggccatctt tggccggccc gtggtcgacg ggaagaagg agagcctcac      960
agcatctcgc ctcgcccgag gccccccggg cggcccgta gcggtcacgg gatggatagc      1020
cggcctgcca tggccatctt tgaactcctg gactatattg tgaacgagcc acctcctaag      1080
ctgcccacac gtgtgttcac ccccgacttc caggagtctg tcaataaatg cctcatcaag      1140
aaccacagcg agcggggcga cctgaagatg ctcaaaaacc acaccttcac caagcgggtcc      1200
gagggtggaag aagtggattt tgccggctgg ttgtgtaaaa ccctgcggct gaaccagccc      1260
ggcacaccca cgcgcaccgc cgtgtaa                                     1287

```

<210> 5

<211> 614

<212> БІЛК

<213> Штучна

<220>

<223> Залишки 1-379 ERK1 людини з N-кінцевою GST-міткою

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(235)

<223> -N-кінцева GST-мітка

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (236)..(614)

<223> Залишки 1-379 ERK1 людини

<400> 5

Met Ser Pro¹ Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
 1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
 20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
 35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
 50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
 65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
 85 90 95

Gly Ala Val¹ Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
 100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
 115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
 130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
 145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
 165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
 180 185 190

Leu Lys Ser¹ Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
 195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Glu Val Leu
 210 215 220

Phe Gln Gly Pro Leu Gly Ser Pro Asn Ser Gly Met Ala Ala Ala Ala
 225 230 235 240

Ala Gln Gly Gly Gly Gly Gly Glu Pro Arg Arg Thr Glu Gly Val Gly
245 250 255

Pro Gly Val Pro Gly Glu Val Glu Met Val Lys Gly Gln Pro Phe Asp
260 265 270

Val Gly Pro Arg Tyr Thr Gln Leu Gln Tyr Ile Gly Glu Gly Ala Tyr
275 280 285

Gly Met Val Ser Ser Ala Tyr Asp His Val Arg Lys Thr Arg Val Ala
290 295 300

Ile Lys Lys Ile Ser Pro Phe Glu His Gln Thr Tyr Cys Gln Arg Thr
305 310 315 320

Leu Arg Glu Ile Gln Ile Leu Leu Arg Phe Arg His Glu Asn Val Ile
325 330 335

Gly Ile Arg Asp Ile Leu Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ala Met Arg Asp
340 345 350

Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp Leu Tyr Lys Leu Leu
355 360 365

Lys Ser Gln Gln Leu Ser Asn Asp His Ile Cys Tyr Phe Leu Tyr Gln
370 375 380

Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala Asn Val Leu His Arg
385 390 395 400

Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Ile Asn Thr Thr Cys Asp Leu Lys
405 410 415

Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ala Asp Pro Glu His Asp His
420 425 430

Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro
435 440 445

Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr Lys Ser Ile Asp Ile Trp
450 455 460

Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu Ser Asn Arg Pro Ile Phe
465 470 475 480

Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn His Ile Leu Gly Ile Leu
485 490 495

Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys Ile Ile Asn Met Lys Ala
500 505 510

Arg Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ser Lys Thr Lys Val Ala Trp Ala
515 520 525

Lys Leu Phe Pro Lys Ser Asp Ser Lys Ala Leu Asp Leu Leu Asp Arg
530 535 540

1

Met Leu Thr Phe Asn Pro Asn Lys Arg Ile Thr Val Glu Glu Ala Leu
545 550 555 560

Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp Pro Thr Asp Glu Pro Val
565 570 575

Ala Glu Glu Pro Phe Thr Phe Ala Met Glu Leu Asp Asp Leu Pro Lys
580 585 590

Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ile Phe Gln Glu Thr Ala Arg Phe Gln Pro
595 600 605

Gly Val Leu Glu Ala Pro
610

<210> 6

<211> 1845

<212> ДНК

<213> Штучна

<220>

<223> Послідовність ДНК, що кодує SEQ ID NO:5

<400> 6

```
atgtcccta tactaggta ttggaatatt aagggccttg tgcaaccac tcgacttctt 60
ttggaatatc ttgaagaaaa atatgaagag catttgtatg agcgcgatga aggtgataaa 120
tgqcgaaaca aaaagtgtga attgggtttg gagtttccca atcttcctta ttatatgat 180
ggtgatgtta aattaacaca gtctatggcc atcatagctt atatagctga caagcacaac 240
atgttgggtg gttgtccaaa agagcgtgca gagatttcaa tgcttgaagg agcggttttg 300
gatattagat acggtgtttc gagaattgca tatagtaaag actttgaaac tctcaaagtt 360
gattttctta gcaagctacc tgaatgctg aaaatgttcg aagatcgttt atgtcataaa 420
acataattaa atggtgatca tgtaacccat cctgacttca tgttgtatga cgctcttgat 480
gttgttttat acatggaccc aatgtgcctg gatgcgttcc caaaattagt ttgttttaaa 540
aaacgtattg aagctatccc acaaattgat aagtacttga aatccagcaa gtatatagca 600
tggcctttgc agggctggca agccacgttt ggtgggtggcg accatcctcc aaaatcggat 660
ctggaagtgc tgttccaggg gccctggga tccccgaatt ccgggatggc ggcggcggcg 720
```

gctcaggggg gcgggggcgg ggagccccgt agaaccgagg gggtcggccc gggggtccc	780
ggggaggtgg agatggtgaa ggggcagccg ttcgacgtgg gcccgcgcta cacgcagttg	840
cagtacatcg gcgagggcgc gtacggcatg gtcagctcgg cctatgacca cgtgcgcaag	900
actcgcgtgg ccatcaagaa gatcagcccc ttcgaacatc agacctactg ccagcgcacg	960
ctccgggaga tccagatcct gctgcgcttc cgccatgaga atgtcatcgg calccgagac	1020
attctgcggg cgtccaccct ggaagccatg agagatgtct acattgtgca ggacctgatg	1080
gagactgacc tgtacaagtt gctgaaaagc cagcagctga gcaatgacca tatctgctac	1140
llcctctacc agatcctgcg gggcctcaag tacatccact ccgccaacgt gctccaccga	1200
gatctaaagc cctccaacct gctcatcaac accacctgcg accttaagat ttgtgatttc	1260
ggcctggccc ggattgccga tcctgagcat gaccacaccg gcttctgac ggagtatgtg	1320
gctacgcgtt ggtaccgggc ccagagatc atgctgaact ccaagggcta taccaagtc	1380
atcgacatct ggtctgtggg ctgcattctg gctgagatgc tetetaaccg gcccatcttc	1440
cctggcaagc actacctgga tcagctcaac cacattctgg gcacctggg ctccccatcc	1500
caggaggacc tgaattgtat catcaacatg aaggcccgaa actacctaca gtctctgcc	1560
tccaagacca aggtggcttg ggccaagctt ttccccaagt cagactcaa agcccttgac	1620
ctgctggacc ggatgttaac ctttaacccc aataaacgga tcacagtgga ggaagcgtg	1680
gctcacccct acctggagca gtactatgac ccgacggatg agccagtggc cgaggagccc	1740
ttcaccttcg ccatggagct ggatgaccta cctaaggagc ggctgaagga gctcatcttc	1800
caggagacag cacgcttcca gcccgagtg ctggaggccc cctag	1845

Послідовність білка, що кодує залишки 2-393 MEK1 людини з делецією
залишків 32-51, мутаціями S218E і S222D, і N-кінцевою 6-гістидиновою
міткою [SEQ ID NO:1]

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1          5          10          15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Gly Ser Pro Lys Lys Lys
          20          25          30

Pro Thr Pro Ile Gln Leu Asn Pro Ala Pro Asp Gly Ser Ala Val Asn
          35          40          45

Gly Thr Ser Ser Ala Glu Thr Asn Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys
          50          55          60

Gln Lys Val Gly Glu Leu Lys Asp Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu
65          70          75          80

Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro
          85          90          95

Ser Gly Leu Val Met Ala Arg Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro
          100          105          110

Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys
          115          120          125

Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly
          130          135          140

Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln
145          150          155          160

Val Leu Lys Lys Ala Gly Arg Ile Pro Glu Gln Ile Leu Gly Lys Val
          165          170          175

Ser Ile Ala Val Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys
          180          185          190

```

Фиг. 1А

Ile	Met	His	Arg	Asp	Val	Lys	Pro	Ser	Asn	Ile	Leu	Val	Asn	Ser	Arg
		195					200					205			
Gly	Glu	Ile	Lys	Leu	Cys	Asp	Phe	Gly	Val	Ser	Gly	Gln	Leu	Ile	Asp
	210					215					220				
Glu	Met	Ala	Asn	Asp	Phe	Val	Gly	Thr	Arg	Ser	Tyr	Met	Ser	Pro	Glu
225					230					235					240
Arg	Leu	Gln	Gly	Thr	His	Tyr	Ser	Val	Gln	Ser	Asp	Ile	Trp	Ser	Met
				245					250					255	
Gly	Leu	Ser	Leu	Val	Glu	Met	Ala	Val	Gly	Arg	Tyr	Pro	Ile	Pro	Pro
			260					265					270		
Pro	Asp	Ala	Lys	Glu	Leu	Glu	Leu	Met	Phe	Gly	Cys	Gln	Val	Glu	Gly
		275						280				285			
Asp	Ala	Ala	Glu	Thr	Pro	Pro	Arg	Pro	Arg	Thr	Pro	Gly	Arg	Pro	Leu
	290					295					300				
Ser	Ser	Tyr	Gly	Met	Asp	Ser	Arg	Pro	Pro	Met	Ala	Ile	Phe	Glu	Leu
305					310					315					320
Leu	Asp	Tyr	Ile	Val	Asn	Glu	Pro	Pro	Pro	Lys	Leu	Pro	Ser	Gly	Val
				325					330					335	
Phe	Ser	Leu	Glu	Phe	Gln	Asp	Phe	Val	Asn	Lys	Cys	Leu	Ile	Lys	Asn
			340					345					350		
Pro	Ala	Glu	Arg	Ala	Asp	Leu	Lys	Gln	Leu	Met	Val	His	Ala	Phe	Ile
		355					360					365			
Lys	Arg	Ser	Asp	Ala	Glu	Glu	Val	Asp	Phe	Ala	Gly	Trp	Leu	Cys	Ser
	370					375					380				
Thr	Ile	Gly	Leu	Asn	Gln	Pro	Ser	Thr	Pro	Thr	His	Ala	Ala	Gly	Val
385					390					395					400

Φir. 1B

Послідовність ДНК, що кодує SEQ ID NO: [SEQ ID NO:2]

```

atgtcgtact accatcacca tcaccatcac gattacgata tcccaacgac cgaaaacctg      60
tattttcagg gcgccatggg atcccccagg aagaagccga cgcctatcca gctgaacccg      120
gcccccgacg gctctgcagt taacgggacc agctctgcgg agaccaactt ggaggccttt      180
cttaccaga agcagaaggt gggagaaactg aaggatgacg actttgagaa gatcagtgag      240
ctgggggctg gcaatggcgg tgtggtgttc aaggctctcc acaagccttc tggcctggtc      300
atggccagaa agctaattca tctggagatc aaaccgcga tccggaacca gatcataagg      360
gagctgcagg ttctgcatga gtgcaactct ccgtacatcg tgggcttcta tggctgcgttc      420
tacagcgatg gcgagatcag tatctgcatg gagcacatgg atggagggttc tctggatcaa      480
gtccctgaaga aagctggaag aattcctgaa caaatttttag gaaaagtttag cattgctgla      540
ataaaaggcc tgacatatct gagggagaag cacaagatca tgcacagaga tgtcaagccc      600
tccaacatcc tagtcaactc ccgtggggag atcaagctct gtgacttttg ggtcagcggg      660
cagctcatcg acgaaatggc caacgacttc gtgggcacaa ggtcctacat gtcgccagaa      720
agactccagg ggactcatta ctctgtgcag tcagacatct ggagcatggg actgtctctg      780
gtagagatgg cggttgggag gtatcccatc cctcctccag atgccaagga gctggagctg      840
atglttggtt gccagggtga aggagatgag gctgagaccc caccagggcc aaggaccccc      900
gggaggcccc ttagctcata cggaaatggac agccgacctc ccatggcaat ttttgagttg      960
ttggattaca tagtcaacga gctcctcca aaactgccc gtggagtgtt cagtctggaa      1020
tttcaagatt ttgtgaataa atgcttaata aaaaaccccg cagagagagc agatttgag      1080
caactcatgg ttcattcttt tatcaagaga tctgatgctg aggaagtggg ttttgcaggt      1140
tggctctgct ccaccatcgg ccttaaccag ccagcacac caaccatgc tgcctggcgc      1200
taa                                                                 1203

```

Фір. 1C

Послідовність білка, що кодує залишки 1-400 MEK2
людини з мутаціями S222E і S226D, і N-кінцевою 6-
гістидиновою міткою [SEQ ID NO:3]

```

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1      5      10      15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Glu Pro Met Leu Ala Arg
      20      25      30

Arg Lys Pro Val Leu Pro Ala Leu Thr Ile Asn Pro Thr Ile Ala Glu
      35      40      45

Gly Pro Ser Pro Thr Ser Glu Gly Ala Ser Glu Ala Asn Leu Val Asp
50      55      60

Leu Gln Lys Lys Leu Glu Glu Leu Glu Leu Asp Glu Gln Gln Lys Lys
65      70      75      80

Arg Leu Glu Ala Phe Leu Thr Gln Lys Ala Lys Val Gly Glu Leu Lys
      85      90      95

Asp Asp Asp Phe Glu Arg Ile Ser Glu Leu Gly Ala Gly Asn Gly Gly
100      105      110

Val Val Thr Lys Val Gln His Arg Pro Ser Gly Leu Ile Met Ala Arg
115      120      125

Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg Asn Gln Ile Ile
130      135      140

Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro Tyr Ile Val Gly
145      150      155      160

Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser Ile Cys Met Glu
165      170      175

His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys Glu Ala Lys Arg
180      185      190

```

Фір. 1D

Ile Pro Glu Glu Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala Val Leu Arg Gly
195 200 205

Leu Ala Tyr Leu Arg Glu Lys His Gln Ile Met His Arg Asp Val Lys
210 215 220

Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile Lys Leu Cys Asp
225 230 235 240

Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Glu Met Ala Asn Asp Phe Val
245 250 255

Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ala Pro Glu Arg Leu Gln Gly Thr His Tyr
260 265 270

Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser Leu Val Glu Leu
275 280 285

Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Pro Asp Ala Lys Glu Leu Glu
290 295 300

Ala Ile Phe Gly Arg Pro Val Val Asp Gly Glu Glu Gly Glu Pro His
305 310 315 320

Ser Ile Ser Pro Arg Pro Arg Pro Pro Gly Arg Pro Val Ser Gly His
325 330 335

Gly Met Asp Ser Arg Pro Ala Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr
340 345 350

Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Asn Gly Val Phe Thr Pro
355 360 365

Asp Phe Gln Glu Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu
370 375 380

Arg Ala Asp Leu Lys Met Leu Thr Asn His Thr Phe Ile Lys Arg Ser
385 390 395 400

Dir. 1E

Glu Val Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Lys Thr Leu Arg
 405 410 415
 Leu Asn Gln Pro Gly Thr Pro Thr Arg Thr Ala Val
 420 425

Послідовність ДНК, що кодує SEQ ID NO:3 [SEQ ID NO:4]

```

atgtcgtact accatcacca tcaccatcac gattacgata tcccaacgac cgaaaacctg 60
tattttcagg gcgccatgga acccatgctg gcccgaggga agccggtgct gccggcgctc 120
accatcaacc ctaccatcgc cyaggggcca tccctacca gcgagggcgc ctccgaggca 180
aacctggttg acctgcagaa gaagctggag gagctggaac ttgacgagca gcagaagaag 240
cggttggaag cctttctcac ccagaaagcc aaggtcggcg aactcaaaga cgatgacttc 300
gaaaggatct cagagctggg cgccgggcaac gccgggggtg tcaccaaagt ccagcacaga 360
cctcggggcc tcatcatggc caggaagctg atccacctg agatcaagcc ggccatccgg 420
aacagatca tcgcgagct gcaggtcctg cagcaatgca actcgcgta catcgtgggc 480
ttctacgggg ccttctacag tgacggggag atcagcattt gcatggaaca catggaaggc 540
ggctccctgg accaggtgct gaaagaggcc aagaggattc ccgaggagat cctggggaaa 600
gtcagcatcg cggttctccg gggcttgccg tacctccgag agaagcacca gatcatgcac 660
cgagatgtga agccctccaa calcctcgtg aactctagag gggagatcaa gctgtgtgac 720
ttcgggggtg gcggccagct catagacgaa atggccaacg acttcgtggg caacgcctcc 780
tacatggctc cggagcgggt gcagggcaca cttactcgg tgcagtcgga catctggagc 840
atgggcctgt ccttggtgga gctggccgct ggaaggtacc ccatccccc gcccgacgcc 900
aaagagctgg aggccatctt tggccggccc gtggtcgacg gggaagaagg agagcctcac 960
agcatctcgc ctccggcgag gccccccggg cgcgccgta gcggtcacgg gatggatagc 1020
cggcctgcca tggccatctt tgaactcctg gactatattg tgaacgagcc acctcctaag 1080
  
```

Фір. 1F


```

ctgcccacag gtgtgttcac ccccgacttc caggagtttg tcaataaatg cctcatcaag 1140
aaccacagcg agcggggcga cctgaagatg ctcacaaacc acaccttcac caagcgggtcc 1200
gaggtggaag aagtggattt tgccggctgg ttgtgtaaaa cctgcgggt gaaccagccc 1260
ggcacaccca cgcgcacgc cgtgtaa 1287

```

Послідовність білка, що кодує залишки 1-379 ERK1 людини з N-кінцевою GSM-міткою [SEQ ID NO:5]

```

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro
1           5           10          15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu
20          25          30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu
35          40          45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys
50          55          60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn
65          70          75          80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu
85          90          95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser
100         105         110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu
115        120        125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn
130        135        140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp
145        150        155        160

```

Фір. 1G

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu
165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr
180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala
195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Leu Glu Val Leu
210 215 220

Phe Gln Gly Pro Leu Gly Ser Pro Asn Ser Gly Met Ala Ala Ala Ala
225 230 235 240

Ala Gln Gly Gly Gly Gly Gly Glu Pro Arg Arg Thr Glu Gly Val Gly
245 250 255

Pro Gly Val Pro Gly Glu Val Glu Met Val Lys Gly Gln Pro Phe Asp
260 265 270

Val Gly Pro Arg Tyr Thr Gln Leu Gln Tyr Ile Gly Glu Gly Ala Tyr
275 280 285

Gly Met Val Ser Ser Ala Tyr Asp His Val Arg Lys Thr Arg Val Ala
290 295 300

Ile Lys Lys Ile Ser Pro Phe Glu His Gln Thr Tyr Cys Gln Arg Thr
305 310 315 320

Leu Arg Glu Ile Gln Ile Leu Leu Arg Phe Arg His Glu Asn Val Ile
325 330 335

Gly Ile Arg Asp Ile Leu Arg Ala Ser Thr Leu Glu Ala Met Arg Asp
340 345 350

Val Tyr Ile Val Gln Asp Leu Met Glu Thr Asp Leu Tyr Lys Leu Leu
355 360 365

Dir. 1H

Lys Ser Gln Gln Leu Ser Asn Asp His Ile Cys Tyr Phe Leu Tyr Gln
 370 375 380
 Ile Leu Arg Gly Leu Lys Tyr Ile His Ser Ala Asn Val Leu His Arg
 385 390 395 400
 Asp Leu Lys Pro Ser Asn Leu Leu Ile Asn Thr Thr Cys Asp Leu Lys
 405 410 415
 Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ala Asp Pro Glu His Asp His
 420 425 430
 Thr Gly Phe Leu Thr Glu Tyr Val Ala Thr Arg Trp Tyr Arg Ala Pro
 435 440 445
 Glu Ile Met Leu Asn Ser Lys Gly Tyr Thr Lys Ser Ile Asp Ile Trp
 450 455 460
 Ser Val Gly Cys Ile Leu Ala Glu Met Leu Ser Asn Arg Pro Ile Phe
 465 470 475 480
 Pro Gly Lys His Tyr Leu Asp Gln Leu Asn His Ile Leu Gly Ile Leu
 485 490 495
 Gly Ser Pro Ser Gln Glu Asp Leu Asn Cys Ile Ile Asn Met Lys Ala
 500 505 510
 Arg Asn Tyr Leu Gln Ser Leu Pro Ser Lys Thr Lys Val Ala Trp Ala
 515 520 525
 Lys Leu Phe Pro Lys Ser Asp Ser Lys Ala Leu Asp Leu Leu Asp Arg
 530 535 540
 Met Leu Thr Phe Asn Pro Asn Lys Arg Ile Thr Val Glu Glu Ala Leu
 545 550 555 560
 Ala His Pro Tyr Leu Glu Gln Tyr Tyr Asp Pro Thr Asp Glu Pro Val
 565 570 575

Dir. 11

Ala Glu Glu Pro Phe Thr Phe Ala Met Glu Leu Asp Asp Leu Pro Lys
580 585 590

Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ile Phe Gln Glu Thr Ala Arg Phe Gln Pro
595 600 605

Gly Val Leu Glu Ala Pro
610

Послідовність ДНК, що кодує SEQ ID NO:5 [SEQ ID NO:6]

```
atgtccctta tactagggtta ttggaaaatt aagggccttg tgcaaccacac tgcacttctt 60
ttggaatata ttgaagaaaa atatgaagag cattttgtatg agcgcgatga aggtgataaa 120
tggcgaaaca aaaagtttga attgggtttg gagtttccca atcttccctta ttatattgat 180
ggatgatgta aattaacaca gtctatggcc atcatacgtt atatagctga caagcacaac 240
atgttgggtg gttgtccaaa agagcgtgca gagatttcaa tgcttgaagg agcgggtttt 300
gatattagat acggtgtttc gagaattgca tatagtaaag actttgaaac tctcaaagtt 360
gattttctta gcaagctacc tgaaatgctg aaaatgttcg aagatcgttt atgtcataaa 420
acataattta atgggtgatca tgtaaccat cctgacttca tggtgtatga cgtcttgat 480
gttgttttat acatggaccc aatgtgctg gatgcgttcc caaaattagt ttgttttaaa 540
aaacgtattg aagctatccc acaaattgat aagtaettga aatccagcaa gtatatagca 600
tgccctttgc agggctggca agccacgttt ggtggtggcg accatcctcc aaaatcggat 660
ctggaagttc tgttccaggg gccctggga tcccgaatt cggggatggc ggcggcggcg 720
gtcagggggg gggggggggg ggagcccggt agaaccgagg gggtcggccc gggggtcccg 780
ggggagggtg agatgggtgaa ggggcagccg ttgcagctgg gccgcgcta caagcagttg 840
cagtacatcg gcgagggcgc gtacggcatg gtcagctcgg cctatgacca cgtgcgcaag 900
actcgcgtgg ccatcaagaa gatcagcccc ttcgaacatc agacctactg ccagcgcacg 960
ctccgggaga tccagatcct gctgcgcttc cgcctatgaga atgtcatcgg catccgagac 1020
attctgcggg cgtccacccg ggaagccatg agagatgtct acattgtgca ggacctgatg 1080
```

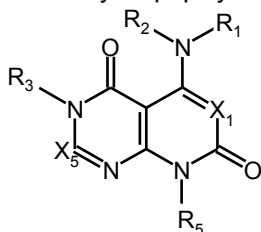
Фір. 1J

```
gagactgacc tgtacaagtt gctgaaaagc cagcagctga gcaatgacca tatctgctac 1140
ttcctctacc agatcctgcg gggcctcaag tacatccact ccgccaacgt gctccaccga 1200
gatctaaagc cctccaacct gctcatcaac accacctgcg accttaagat ttgtgatttc 1260
ggcctggccc ggattgcccga tctgagcat gaccacaccg gcttctgac ggagtatgtg 1320
gtacgcgctt ggtaccgggc ccagagatc atgctgaact ccaagggcta taccaagttc 1380
atcgacatct ggtctgtggg ctgcattctg gctgagatgc tctctaaccg gcccatcttc 1440
cctggcaagc actacctgga tcagctcaac cacattctgg gcatcctggg ctccccatcc 1500
caggaggacc tgaattgtat catcaacatg aaggcccgaa actacctaca gtctctgccc 1560
tccaagacca aggtggcttg ggccaagctt ttcccgaagt cagactccaa agcccttgac 1620
ctgctggacc ggatgttaac ctttaacccc aataaacgga tcacagtgga ggaagcgtg 1680
gtcaccacct acctggagca gtactatgac ccgacggatg agccagtggc cgaggagccc 1740
ttcaccttcg ccatggagct ggatgacctt cctaaggagc ggctgaagga gctcatcttc 1800
caggagacag cagccttcca gcccgagtg ctggaggccc cctag 1845
```

Фір. 1K

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули



5

або її поліморф, сольват, складний ефір, таутомер, енантіомер, фармацевтично прийнятна сіль або проліки, де

X_1 являє собою CR_6 ;

X_5 являє собою CR_6 ;

10 R_1 вибраний із групи, яка складається з (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним;

R_2 являє собою водень або замісник, перетворюваний *in vivo* у водень;

15 R_3 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, гідроксіалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним;

20 R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, окси, гідрокси, карбонілокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфанілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{9-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним;

25 кожен R_6 незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, гетероарилокси, карбонілу, оксикарбонілу, амінокарбонілу, аміно, (C_{1-10}) алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфонілу, сульфінілу, (C_{1-10}) алкілу, галоген (C_{1-10}) алкілу, карбоніл (C_{1-3}) алкілу, тіокарбоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфоніл (C_{1-3}) алкілу, сульфаніл (C_{1-3}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, іміно (C_{1-3}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкіл (C_{1-5}) алкілу, арил (C_{1-10}) алкілу, гетероарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, гетеро (C_{8-12}) біциклоарил (C_{1-5}) алкілу, (C_{3-12}) циклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) циклоалкілу, (C_{9-12}) біциклоалкілу, гетеро (C_{3-12}) біциклоалкілу, (C_{4-12}) арилу, гетеро (C_{1-10}) арилу, (C_{9-12}) біциклоарилу і гетеро (C_{4-12}) біциклоарилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

30 2. Сполука за п. 1, де X_1 являє собою $-C(\text{галоген})=$.

3. Сполука за п. 1, де X_1 являє собою $-CH=$.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, де X_5 являє собою $-C(\text{галоген})=$.

45 5. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, де X_5 являє собою $-C(\text{заміщений або незаміщений } (C_{1-5})\text{алкіл})=$.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, де X_5 являє собою $-C(\text{заміщений або незаміщений аміно})=$.

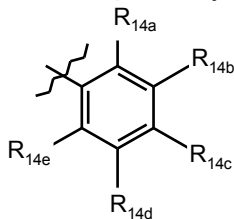
7. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або 3, де X_5 являє собою $-CH=$.

50 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R_1 вибраний із групи, яка складається з (C_{4-12}) арилу і гетеро (C_{1-10}) арилу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

9. Сполука за п. 8, де R_1 заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з водню, галогену, ціано, тіо, алкокси, (C_{1-3}) алкілу, гідроксі (C_{1-3}) алкілу і (C_{3-8}) циклоалкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

10. Сполука за п. 8, де R_1 заміщений одним або декількома замісниками, вибраними з групи, яка складається з водню, фтору, хлору, бром, йоду, ціано, метилтіо, метокси, трифторметокси, метилу, етилу, трифторметилу, етинілу, н-пропанолілу і циклопропілу.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R_1 містить:



5

де

кожний з R_{14a} , R_{14b} , R_{14c} , R_{14d} і R_{14e} незалежно вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, ціано, тіо, алкокси, (C_{1-3}) алкілу і гідроксі (C_{1-3}) алкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

10 12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де R_2 являє собою водень.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R_3 являє собою гідроксіалкіл.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R_3 являє собою заміщений або незаміщений гідроксіалкокси.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R_3 являє собою заміщений або незаміщений (C_{1-10}) алкіл.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де R_5 вибраний із групи, яка складається з водню, (C_{1-5}) алкілу, аміно (C_{1-10}) алкілу, гідроксі (C_{1-10}) алкілу і (C_{3-12}) циклоалкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де R_5 вибраний із групи, яка складається з метилу, етилу, пропілу, н-бутилу, циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, метиламінометилу, диметиламінометилу, тетрагідрофуранілметилу, тетрагідрофуранілетилу, піролідінонілметилу, тiazолідинілметилу, тiazолідинілетилу, гідроксилпропанонілу, метоксипропанонілу, бутенілу, гідроксибутанілу, N-метоксіацетамідометилу, тетрагідро-2H-1,2-оксазінонілметилу, N-(метилсульфанілетоксі)амінометилу, N-(метилсульфінілпропіл)амінометилу, метилсульфонілетоксиметилу, імідазолідинонілетилу, дигідроксибутанілу і ізоксазолідинонілметилу.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де R_6 вибраний із групи, яка складається з водню, галогену, аміно і (C_{1-5}) алкілу, кожний з яких заміщений або є незаміщеним.

19. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається з:

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
метил-2-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-3(4H)-іл)ацетату;

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,6,8-триметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

(S)-6-хлор-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

(S)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

(R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

5-(2-фторфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-6,8-диметилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;

- (R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 5 (R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 10 (R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6-фтор-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
(R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6-фтор-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 15 (R)-N-(4-(3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-8-метил-4,7-діоксо-3,4,7,8-тетрагідропіридо[2,3-d]піримідин-5-іламіно)-3-фторфеніл)метансульфонамідю;
3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 20 3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетокси)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
(R)-3-(2,3-дигідроксипропокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 25 (R)-3-(2,3-дигідроксипропокси)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
(R)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-6-хлор-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
6-хлор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 30 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
6-хлор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 35 5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-6-хлор-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 40 5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-6-хлор-3-(3-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
3-(2-(диметиламіно)етил)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 45 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
(S)-3-(2,4-дигідроксибутил)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
6-хлор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксипропіл)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 50 (S)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-6-фтор-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
3-бензил-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
3-(1,3-дигідроксипропан-2-іл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 55 (S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(4-етиніл-2-фторфеніламіно)-6,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
2-фтор-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3,8-диметил-2-(метиламіно)піридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-2,3,8-триметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(3Н,8Н)-діону;
- 60 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1,8-диметилпіридо[2,3-d]піримідин-4,7(1Н,8Н)-діону;

- 3-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-1(4H)-іл)пропанаміду;
N-(2-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-1(4H)-іл)етил)ацетаміду;
- 5 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-1-(2-гідроксіетил)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(1H,8H)-діону;
2-(5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-4,7-діоксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-1(4H)-іл)-N-метилацетаміду;
1-етил-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(1H,8H)-діону;
3-циклопропіл-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
- 10 (S)-5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
(S)-3-(2,3-дигідроксипропокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
3-(2-аміноетокси)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
- 15 3-(3-амінопропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
3-(2-аміноетил)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-8-метил-3-(піролідін-3-ілметил)піrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
(S)-5-(2-хлор-4-йодфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
- 20 (S)-5-(4-бром-2-фторфеніламіно)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-8-метилпіrido[2,3-d]піримідин-4,7(3H,8H)-діону;
(S)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діону;
- 25 (R)-3-(2,3-дигідроксипропіл)-5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-6,8-диметилпіrido[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діону;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетокси)-6,8-диметилпіrido[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діону;
5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(3-гідроксипропіл)-6,8-диметилпіrido[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діону і
- 30 5-(2-фтор-4-йодфеніламіно)-3-(2-гідроксіетил)-6,8-диметилпіrido[4,3-d]піримідин-4,7(3H,6H)-діону.
20. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-19 і фармацевтичний ексципієнт.
- 35 21. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-19 як лікарського засобу.
22. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-19 для одержання лікарського засобу для лікування злоякісних гіперпроліферативних порушень; незлоякісних гіперпроліферативних порушень; панкреатиту; захворювання нирки; болю; профілактики імплантації бластоцита; лікування захворювань, пов'язаних з утворенням судин або ангіогенезом; астми; хемотаксису
- 40 нейтрофілів; септичного шоку; опосередковуваних Т-клітинами захворювань, де пригнічення імунної системи може бути корисним; атеросклерозу; інгібування відповідей кератиноцитів на коктейлі з факторів росту і хронічного обструктивного захворювання легень (COPD).

Комп'ютерна верстка В. Мацело

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