



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97834** (13) **C2**
(51) МПК (2012.01)

A61P 25/00

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

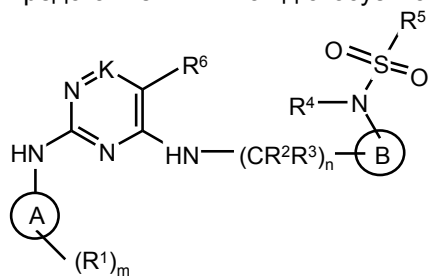
| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) Номер заявки: | а 2009 10461 | (73) Власник(и): | ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., |
| (22) Дата подання заявки: | 07.04.2008 | | Eastern Point Road, Groton, CT 06340, United States of America (US) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: | 26.03.2012 | (74) Представник: | Пахаренко Антоніна Павлівна, реєстр. №4 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 60/912,597 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: | WO 2004/046118 A (BAYER PHARMACEUTICALS CORP [US]; WOOD JILL E [US]; BIERER DONALD [US]), 03.07.2004 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 18.04.2007 | | WO 2004/048343 A (SCHERING AG [DE]), 10.06.2004 |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву: | US | | US 2005/256145 A1 (KATH JOHN C [US] ET AL KATH JOHN CHARLES [US] ET AL), 17.11.2005 |
| (41) Публікація відомостей про заяву: | 25.12.2009, Бюл.№ 24 | | US 2005/256111 A1 (KATH JOHN C [US] ET AL KATH JOHN CHARLES [US] ET AL), 17.11.2005 |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: | 26.03.2012, Бюл.№ 6 | | US 2005/256125 A1 (KATH JOHN C [US] ET AL KATH JOHN CHARLES [US] ET AL), 17.11.2005 |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ | PCT/IB2008/000845, 07.04.2008 | | WO 2007/072158 A (PFIZER PROD INC [US]; ARCARI JOEL THOMAS [US]; BHATTACHARYA SAMIT KUMA), 28.06.2007 |
| (72) Винахідник(и): | Луцціо Майкл Джозеф (US), Отрі Крістофер Лоуелл (US), Бхаттачаря Саміт Кумар (IN/US), Фріман-Кук Кевін Деніел (US), Хейворд Меттью Меррілл (US), Халфорд Кетрін Енджіл (US), Нельсон Кендра Луїз (CA/US), Ксяо Джун (CN/US), Жао Ксюмяо (US) | | WO 2007/063384 A (PFIZER PROD INC [US]; KATH JOHN CHARLES [US]; LUZZIO MICHAEL JOSEPH [US]), 07.06.2007 |
| | | | US 7107335 B1 (ARCIERI FRANCO [IT] ET AL), 12.09.2006 |

UA 97834 C2

(54) ПОХІДНІ СУЛЬФОНІЛАМІДУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АНОРМАЛЬНОГО РОСТУ КЛІТИН

(57) Реферат:

Представлений винахід стосується сполуки формули I



в якій R¹ - R⁶, A, B, n і m мають значення, як визначено в цьому документі.

Ці похідні сульфоніламіду є придатними для використання в лікуванні анормального росту клітин, такого як рак, у ссавців.

Даний винахід також стосується використання таких сполук у лікуванні анормального росту клітин у ссавців, особливо людей, і фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

Передумови створення винаходу

Даний винахід стосується новітніх похідних сульфоніламідів, що є придатними для використання для лікування аномального росту клітин, такого як рак у ссавців. Даний винахід також стосується способу використання таких сполук в лікуванні аномального росту клітин у ссавців, особливо людей і фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки.

Відомо, що клітина може перетворюватися на ракову через трансформацію частини її ДНК в онкоген (тобто, ген, активування якого призводить до утворення ракових клітин злоякісних пухлин). Багато онкогенів кодують протеїни, які є абераційними тирозинкіназами, здатними викликати трансформацію клітин. Альтернативно, надмірна експресія нормальних протоонкогенних тирозинкіназ також може призводити до проліферативних захворювань, що іноді призводить до злоякісного фенотипу.

Рецепторні тирозинкінази являють собою ферменти, які простягаються крізь мембрану клітини і мають позаклітинний домен зв'язування для факторів росту, таких як епідермальний фактор росту, трансмембранний домен та внутрішньоклітинну частину, яка функціонує як кіназа для фосфорилування специфічних залишків тирозину в білках і, таким чином, для впливу на клітинну проліферацію. Інші рецепторні тирозинкінази включають c-erbB-2, c-met, tie-2, PDGFr, FGFr і VEGFR. Відомо, що такі кінази часто аномально експресуються при розповсюджених видах раку у людини, таких як рак молочної залози, рак шлунково-кишкового тракту, наприклад, рак ободової кишки, прямої кишки або шлунку, лейкемія і рак яєчників, бронхів або підшлункової залози. Також продемонстровано, що рецептор епідермального фактора росту (EGFR), який має тирозинкіназну активність, є мутантним та/або надмірно експресується при багатьох видах раку у людини таких як пухлини мозку, легенів, пласких клітин, сечового міхура, шлунку, молочної залози, голови та шиї, стравоходу, жіночих репродуктивних органів та щитоподібної залози.

Відповідно, було виявлено/визнано, що інгібітори рецепторних тирозинкіназ є придатними для використання як селективні інгібітори росту ракових клітин у ссавців. Наприклад, ербостатин, інгібітор тирозинкінази, вибірково ослаблює ріст трансплантованої карциноми молочної залози, яка експресує рецепторну тирозинкіназу епідермального фактора росту (EGFR), у голих безтимусних мишей, але не впливає на ріст іншого виду карциноми, яка не експресує рецептор EGF. Таким чином, селективні інгібітори певних рецепторних тирозинкіназ є корисними в лікуванні аномального росту клітин, особливо раку, у ссавців. На додаток до рецепторних тирозинкіназ, селективні інгібітори деяких не-рецепторних тирозинкіназ, таких як FAK (кіназа фокальної адгезії), ick, src, abl або серин/треонінкінази (наприклад, циклін-залежні кінази) є корисними в лікуванні аномального росту клітин, особливо раку, у ссавців. FAK також відомі як протеїн-тирозинкіназа 2, PTK2.

Переконливі факти вказують на те, що FAK, цитоплазматична не-рецепторна тирозинкіназа, відіграє суттєву роль в шляхах перетворення сигналу клітина-матрикс (Clark and Brugge 1995, Science 268: 233-239) та її аномальна активація асоціюється з підвищенням метастатичного потенціалу пухлин (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755). FAK спочатку була ідентифікована як білок 125 кДа, високою мірою тирозин-фосфорильований, у клітинах, трансформованих v-Src. Далі було виявлено, що FAK являє собою тирозинкіназу, яка локалізується для фокальних адгезій, що являють собою контактні точки між культивованими клітинами та їх базовим субстратом і сайтами інтенсивного фосфорилування тирозину. FAK є фосфорильованою і, таким чином, активується у відповідь на зв'язування позаклітинного матриксу (ECM) до інтегринів. Нещодавні дослідження продемонстрували, що збільшення рівнів FAK мРНК супроводжується інвазією трансформацією пухлин та ослабленням експресії FAK (шляхом використання антисмислових олігонуклеотидів) спричиняє апоптоз у пухлинних клітинах (Xu et al. 1996, Cell Growth and Diff. 7: 413-418). На додаток до експресії в більшості видів тканин виявлені підвищені рівні FAK при більшості видів раку у людини, особливо при високо інвазійних метастазах.

Різноманітні сполуки, такі як похідні стиролу, також продемонстрували здатність інгібувати тирозинкіназу. П'ять Європейських патентних заявок, а саме EP 0566226 A1 (опублікована 20 жовтня 1993), EP 0602851 A1 (опублікована 22 червня 1994), EP 0635507 A1 (опублікована 25 січня 1995), EP 0635498 A1 (опублікована 25 січня 1995) та EP 0520722 A1 (опублікована 30 грудня 1992), стосуються деяких біциклічних похідних, особливо, похідних хіназоліну, як таких, що володіють протираковими властивостями, що є результатом їх здатності інгібувати тирозинкіназу.

Також публікація міжнародної патентної заявки WO 92/20642 (опублікована 26 листопада 1992), стосується деяких біс-моно- та біциклічних арильних та гетероарильних сполук, як інгібіторів тирозинкінази, які є корисними в інгібуванні аномальної проліферації клітин.

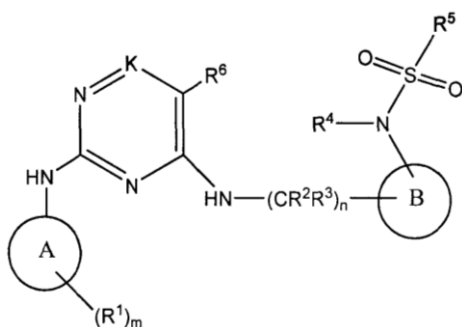
Публікації міжнародних патентних заявок WO96/16960 (опублікована 6 червня 1996), WO 96/09294 (опублікована 6 березня 1996), WO 97/30034 (опублікована 21 серпня 1997), WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998), WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998) і WO 98/02438 (опублікована 22 січня 1998) також стосуються заміщених біциклічних гетероароматичних похідних як інгібіторів тирозинкінази, які є корисними для досягнення тієї ж цілі. Крім того, наступний перелік публікацій стосується біс-моно- та біциклічних арильних та гетероарильних сполук, які необов'язково можуть бути корисними як інгібітори тирозинкінази: WO 03/030909, WO 03/032997, Публікація патентної заявки США № 2003/0181474, Публікація патентної заявки США № 2003/0162802, Патент США № 5,863,924, WO 03/078404, Патент США № 4,507,146, WO 99/41253, WO 01/72744, WO 02/48133, Публікація патентної заявки США № 2002/156087, WO 02/102783 і WO 03/063794.

Публікація патентної заявки США № 20040220177 стосується широкого класу новітніх похідних піримідину, що являють собою інгібітори кінази та, більш конкретно, інгібітори FAK. Більш того, Патент США № 7,107,335 більш конкретно стосується підмножини похідних піримідину, тобто таких, які містять 5-амінооксіндол, що являють собою інгібітори тирозинкінази, та, більш конкретно, інгібітори FAK. Сполуки, подібні до наведених, є корисними в лікуванні анормального росту клітин.

Відповідно, існує потреба в додаткових селективних інгібіторах деяких рецепторних і нерекцепторних тирозинкіназ, які є корисними в лікуванні анормального росту клітин, такого як рак, у ссавців. Даний винахід забезпечує новітні похідні сульфоніламідів, що являють собою інгібітори кінази та інгібітори нерекцепторної тирозинкінази, FAK, Auroga (наприклад, Auroga-1 і Auroga-2), Рук, HgK і є придатними для використання в лікуванні анормального росту клітин.

Короткий опис винаходу

Представлений винахід стосується сполуки формули I:



I

або її фармацевтично прийнятної солі; в якій

A являє собою кільцевий фрагмент, вибраний з групи, що складається з:

- (a) 4 - 7-членного карбоциклілу,
- (b) 4 - 7-членного гетероциклілу,
- (c) фенілу і
- (d) 5 - 6-членного гетероарильного кільця,

де кожен з згаданих 4 - 7-членного карбоциклілу і 4 - 7-членного гетероциклілу згаданої групи A можуть необов'язково містити один або два олефінових зв'язки; і де один або два атоми вуглецю кільця, в кожному із згаданих 4 - 7-членного карбоциклілу і 4 - 7-членного гетероциклілу згаданої групи A, можуть бути незалежно необов'язково замінені одним або двома фрагментами, незалежно вибраними з групи, що складається з -C(O)-, -C(S)- і -C(=NR⁴)-;

B являє собою феніл або 5 - 6-членний гетероарил;

K являє собою CH, C(NH₂) або N;

кожен R¹ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, гало, -CF₃, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁸, -NR⁷C(NR⁷R⁸)(=CR⁹), -CR⁷(NR⁷R⁸)(=NR⁷), -NR⁷C(NR⁷R⁸)(=NR⁷), -NR⁷C(O)R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)C(O)R⁹, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R⁹, -OR¹⁰, -OC(O)OR¹⁰, -S(O)R¹¹, -S(O)(=NR⁷)R⁸, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-

C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R¹, необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -гало, -OR¹⁰, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, (C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданих R^2 і R^3 , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^4 і R^5 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, $-NR^7R^8$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданих R^4 і R , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^6 ви́бра́ний з гру́пи, що складається з -гало, $-NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-CONR^7R^8$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NR^7CONR^7R^8$ і $-NR^8SO_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_2-C_6)$ перфторованого алкілу, $-(C_2-C_6)$ перфторованого алкенілу, $-(C_3-C_6)$ перфторованого алкінілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкеніл, у $-(C_1-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_1-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ ари́лу, $-(C_1-C_9)$ гетероари́лу, $-(C_6-C_{10})$ перфторованого ари́лу і $-(C_1-C_9)$ перфторованого гетероари́лу; і де ко́жний із зга́даних $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкіл-, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкеніл-, $-(C_1-C_9)$ гетероцикліл-, $-(C_1-C_{10})$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкіл-, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероари́льного фрагментів згаданого R^6 , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} гру́пами;

R^7 і R^8 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -OR¹⁰, -S(O)₂R¹¹, -NO₂, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданих R^7 і R^8 , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

кожен R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -гало, -NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R⁹, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

кожен R^{10} незалежно вибраний з групи, що складається з -H, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^{10} , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

кожен R¹¹ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -CF₃, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₅-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R¹¹, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

- кожен R^{12} незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(NR^{13}R^{14})(=NR^{13})$, $-NR^{13}C(NR^{13}R^{14})(=N-C(O)R^{13})$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_jR^{13}$, $-S(O)_jR^{13}$, $-CF_3$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили; де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили згаданого R^{12} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з $-гало$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_jR^{15}$ і $-S(O)_jNR^{15}R^{16}$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)алкіл)$ і $N((C_1-C_6)алкіл)_2$;
- R^{13} і R^{14} кожний незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-NR^{15}C(O)R^{16}$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)_jR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили згаданих R^{13} і R^{14} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з $-гало$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)алкіл)$ і $N((C_1-C_6)алкіл)_2$;
- R^{15} і R^{16} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили згаданих R^{15} і R^{16} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з $-гало$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)алкіл)$ і $N((C_1-C_6)алкіл)_2$;
- де один або два кільцевих атомів вуглецю в кожному з вищезазначених $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу у згаданих R^1-R^{14} групах можуть бути необов'язково і незалежно замінені $-C(O)-$ або $-C(S)-$;
- де дві групи, що приєднані до одного того ж тетравалентного атому вуглецю в кожному з вищезазначених $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу згаданих R^1-R^{14} груп, можуть бути необов'язково з'єднані з утворенням кільцевої системи, вибраної з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу; і де
- і дорівнює цілому числу від 0 до 2;
- n дорівнює цілому числу від 1 до 3; і
- m дорівнює цілому числу від 0 до 3.
- У першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де А являє собою 4 - 7-членний карбоцикліл; і де згаданий карбоцикліл може додатково містити один або два олефінових зв'язки.
- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де А являє собою 4 - 7-членний карбоцикліл вибраний з групи, що складається з циклопропілу, циклобутилу, циклобутенілу, циклопентилу, циклопентенілу, циклопентендієнілу, циклогексилу, циклогексенілу, циклогексادیєнілу, циклогептилу, циклогептенілу і циклогептадієнілу.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де А являє собою 4 - 7-членний гетероциклі, і де згаданий 4 - 7-членний гетероциклі може додатково містити один або два олефінових зв'язки.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де А являє собою 4 - 7-членний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з азетидині, оксетані, піролідині, дигідропіразолі, тетрагідропіразолі, дигідрофурані, тетрадигідрофурані, дигідротіофені, тетрагідротіофені, дигідропіридині, тетрагідропіридині, піперидині, піпепазині, пірані, дигідропірані, тетрагідропірані, тіопірані, дигідротіопірані, тетрагідротіопірані, морфоліні, дигідроазепіні, тетрагідроазепіні, дигідрооксепіні, тетрагідрооксепіні, оксепіні, дигідротієпіні, тетрагідротієпіні і тієпані.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де А являє собою фені.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де А являє собою 5 - 6-членний гетероарил.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де А являє собою 5 - 6-членний гетероарил вибраний з групи, що складається з фуранілу, піролілу, тіофенілу, тіазолілу, ізотіазолілу, піразолілу, оксазолілу, ізооксазолілу, піридилу, піримідилу, піразинілу, піридазинілу, оксадіазолілу, тіадіазолілу і бензотіазолу, бензооксазолу.

В першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з -H, гало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(NR^7R^8)(=CR^9)$, $-CR^7(NR^7R^8)(=NR^7)$, $-NR^7C(NR^7R^8)(=NR^7)$, $-NR^7C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-OR^{10}$, $-OC(O)OR^{10}$, $-S(O)_jR^{11}$ і $-S(O)(=NR^7)R^8$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-S(O)_jR^{11}$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-S(O)_jR^{11}$ і R^{11} вибраний з групи, що складається з -H, $-NR^{13}R^{14}$ і $-(C_1-C_6)$ алкілу; і де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданого R^{11} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)OR^{10}$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)OR^{10}$ і R^{10} являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$ і R^9 вибраний з групи, що складається з $-NR^{13}R^{14}$, $-(C_1-C_6)$ алкілу і $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу; де кожен із згаданих $-(C_1-C_6)$ алкілу і $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу згаданої R^9 групи, необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами; і де дві групи, приєднані до одного того ж тетравалентного атому вуглецю згаданих $-(C_1-C_6)$ алкілу і $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу згаданого R^9 можуть бути необов'язково з'єднані з утворенням кільцевої системи вибраної з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$, і R^9 являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл необов'язково заміщений групою вибраною з групи, що складається з $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{15}C(O)R^{16}$ і $-CF_3$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$, і R^9 являє собою $-NR^{13}R^{14}$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$, R^9 являє собою $-NR^{13}R^{14}$, і R^{13} і R^{14} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H і $-(C_1-C_6)$ алкілу; і де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданих R^{13} і R^{14} , груп необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами вибраними з групи, що складається з -гало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)$ алкіл), $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ алкіл) і $-N((C_1-C_6)$ алкіл)₂.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$, R^9 являє собою $-NR^{13}R^{14}$, і R^{13} і R^{14} кожен незалежно вибраний з групи, що включає -H і $-(C_1-C_6)$ алкіл; де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданих R^{13} і R^{14} необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох груп вибраних з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ арила і $-(C_1-C_9)$ гетероарила; і де кожен із згаданих $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ арила і $-(C_1-C_9)$ гетероарила незалежних замісників згаданого $-(C_1-C_6)$ алкілу згаданих R^{13} і R^{14} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з -гало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)$ алкіл), $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ алкіл) і $-N((C_1-C_6)$ алкіл)₂.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$, R^9 являє собою $-NR^{13}R^{14}$, і R^{13} і R^{14} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-(C_3-$

C_{10})циклоалкілу і $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен із згаданих $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу згаданих R^{13} і R^{14} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами незалежно вибраними з групи, що складається з -гало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)$ алкіл), $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ алкіл) і $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$, і R^9 вибраний з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл- і (C_4-C_9) гетероциклоалкенільного фрагментів згаданого R^9 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$, і R^9 вибраний з групи, що складається з $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^9 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7R^8$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7R^8$, і R^7 і R^8 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-CF_3$ і $-S(O)_jR^{11}$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7R^8$, і R^7 і R^8 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу і $-(C_2-C_6)$ алкінілу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- і $-(C_2-C_6)$ алкінільного фрагментів згаданих R^7 і R^8 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7C(O)R^9$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7C(O)R^9$ і R^7 вибраний з групи, що складається з $-H$ і $-(C_1-C_6)$ алкілу; і де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданого R^7 необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7C(O)R^9$ і R^7 вибраний з групи, що складається з $-H$ і $-(C_1-C_6)$ алкілу; і де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданого R^7 необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7C(O)R^9$, і R^9 вибраний з групи, що складається з $-H$ і $-S(O)_jR^{11}$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7C(O)R^9$, і R^9 вибраний з групи, що складається з $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу; і де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл і $-(C_2-C_6)$ алкініл згаданого R^9 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7C(O)R^9$ і R^9 являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл; де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданого R^9 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами; і де дві групи, приєднані до одного того ж тетравалентного тому вуглецю згаданого $-(C_1-C_6)$ алкілу згаданого R^9 можуть бути необов'язково з'єднані з утворенням кільцевої системи вибраної з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7C(O)R^9$ і R^9 являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл; і де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданого R^9 заміщений від однієї до трьох R^{12} групами незалежно вибраними з групи, що складається з $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(NR^{13}R^{14})(=NR^{13})$, $-NR^{13}C(NR^{13}R^{14})(=N-C(O)R^{13})$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_jR^{13}$, $-S(O)_jR^{13}$, $-CF_3$ і $-CN$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7C(O)R^9$ і R^9 являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл, де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданого R^9 заміщений від однієї до трьох R^{12} групами незалежно вибраними з групи, що складається з $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу і $-(C_2-C_6)$ алкінілу.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7C(O)R^9$ і R^9 являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл; де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданого R^9 заміщений від однієї до трьох R^{12} групами незалежно вибраними з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу; і де

кожен з вищезгаданих $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу згаданого R^{12} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами незалежно вибраними з групи, що складається з -гало, -
 5 CF_3 , $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)алкіл)$ і $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-NR^7C(O)R^9$ і R^9 являє собою $-(C_1-C_6)алкіл$; де згаданий $-(C_1-C_6)алкіл$ згаданого R^9 заміщений від однієї до трьох R^{12} групами незалежно вибраними з групи, що складається з $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу згаданого R^{12} ,
 10 необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з -гало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)алкіл)$ і $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкеніл$ і $-(C_2-C_6)алкінілу$; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)алкіл$ -, $-(C_2-C_6)алкеніл$ - і $-(C_2-C_6)алкінільного$ фрагментів згаданого R^1 ,
 15 заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-(C_1-C_6)алкіл$ необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де кожен R^1 являє собою $-(C_1-C_6)алкіл$ незалежно заміщений групою, вибраною з групи, що складається з R^{13} , $-S(O)_jR^{13}$ і $-NR^{13}S(O)_jR^{13}$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл- і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенільного фрагментів згаданого R^1 , заміщений від однієї до трьох R^{12}
 25 групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 вибраний з групи, що складається з $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу; і де згаданий $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл згаданого R^1 , заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного згаданих R^1 фрагментів, необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$.

В першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -гало і $-OR^{10}$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$ і $-(C_2-C_6)алкінілу$; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)алкіл$ -, $-(C_2-C_6)алкеніл$ - і $-(C_2-C_6)алкінільного$ фрагментів згаданих R^2 і R^3 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл- і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенільного фрагментів згаданих R^2 і R^3 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

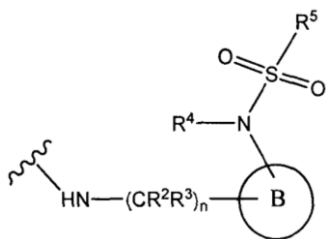
Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданих R^2 і R^3 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

В першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^4 і R^5 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$ і $-(C_2-C_6)алкінілу$; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)алкіл$ -, $-(C_2-C_6)алкеніл$ - і $-(C_2-C_6)алкінільного$ фрагментів згаданих R^4 і R^5 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

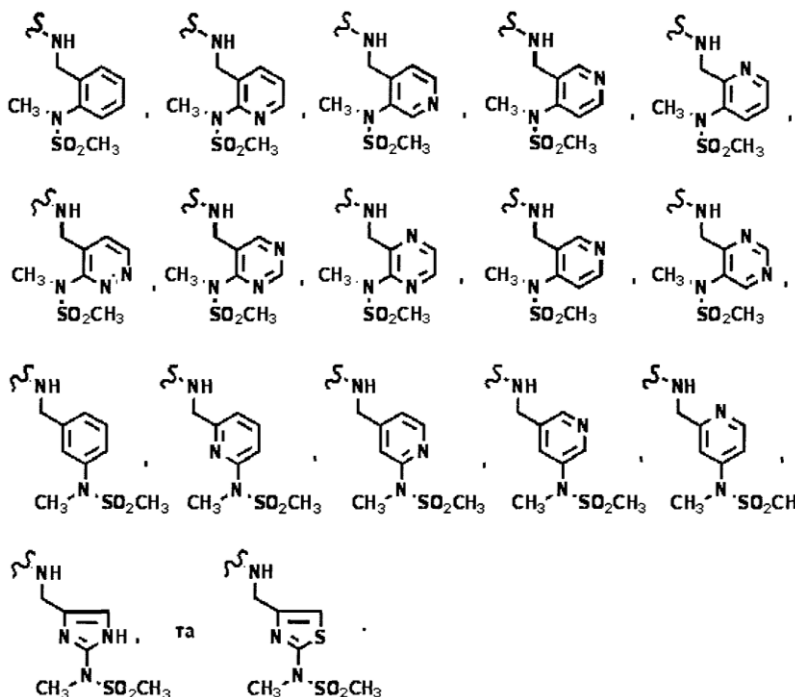
Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^4 і R^5 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл- і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенільного фрагментів згаданих R^4 і R^5 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^4 і R^5 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданих R^4 і R^5 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

В першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де фрагмент



представляє собою фрагмент вибраний з групи, що включає:



В першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^6 вибраний з групи, що складається з $-NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-CONR^7R^8$, $-S(O)_lR^{11}$, $-NR^7CONR^7R^8$, $-NR^8SO_2R^{11}$, NO_2 , $-CN$ і $-CF_3$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^6 вибраний з групи, що складається з $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_2-C_6)$ перфторованого алкілу, $-(C_2-C_6)$ перфторованого алкенілу і $-(C_3-C_6)$ перфторованого алкінілу; і де кожен із згаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкінільного фрагментів згаданого R^6 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^6 являє собою $-CF_3$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^6 вибраний з групи, що складається з $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_1-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_1-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу; і де кожен із згаданих $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкіл-, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкеніл-, $-(C_1-$

C_9)гетероцикліл-, $-(C_1-C_{10})$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкіл- і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенільного фрагментів згаданого R^6 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^6 вибраний з групи, що складається з $-(C_6-C_{10})$ арилу, $-(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(C_6-C_{10})$ перфторованого арилу і $-(C_1-C_9)$ перфторованого гетероарилу; і де кожен із згаданих $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^6 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

В першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де К являє собою СН.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де К являє собою $C(NH_2)$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де К являє собою N.

В першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де m дорівнює 1.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де m дорівнює 0.

В першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де n дорівнює 1.

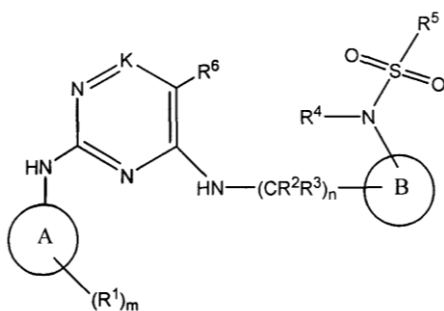
Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де n дорівнює 2.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де n дорівнює 3.

В першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де К являє собою СН, n дорівнює 1 і R_6 являє собою $-CF_3$.

В першому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де К являє собою СН, n дорівнює 2 і R_6 являє собою $-CF_3$.

Представлений винахід також стосується сполуки формули Ia:



Ia

або її фармацевтично прийнятної солі; в якій

A являє собою феніл;

B являє собою феніл або 5 - 6-членний гетероарил;

K являє собою СН, $C(NH_2)$ або N;

кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з -H, гало, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(NR^7R^8)(=CR^9)$, $-CR^7(NR^7R^8)(=NR^7)$, $-NR^7C(NR^7R^8)(=NR^7)$, $-NR^7C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-OR^{10}$, $-OC(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)(=NR^7)R^8$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_1-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^1 , заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, гало, $-OR^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданих R^2 і R^3 , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^4 і R^5 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, $-NR^7R^8$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданих R^2 і R^3 , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

C₉) гетероарильного фрагментів згаданих R⁴ і R⁵, необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{3,2} групами;

5 R^6 вибраний з групи, що складається з -гало, $-NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-CONR^7R^8$, $-S(O)_jR^{11}$, $-NR^7CONR^7R^8$ і $-NR^8SO_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_2-C_6)$ перфторованого алкілу, $-(C_2-C_6)$ перфторованого алкенілу, $-(C_3-C_6)$ перфторованого алкінілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_1-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_1-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу, $-(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(C_6-C_{10})$ перфторованого арилу і $-(C_1-C_9)$ перфторованого гетероарилу; і де кожен із згаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкіл-, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкеніл-, $-(C_1-C_9)$ гетероцикліл-, $-(C_1-C_{10})$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкіл-, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^6 , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

15 R^7 і R^8 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -OR¹⁰, -S(O)_jR¹¹, -NO₂, -
 (C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-
 C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-
 C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу -(C₆-
 C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-
 20 C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, (C₄-
 C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданих R⁷ і R⁸,
 необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

кожен R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -гало, -NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R⁹, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

кожен R¹⁰ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R¹⁰, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

кожен R^{11} незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^{11} , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

кожен R^{12} незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(NR^{13}R^{14})(=NR^{13})$, $-NR^{13}C(NR^{13}R^{14})(=N-C(O)R^{13})$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_jR^{13}$, $-S(O)_jR^{13}$, $-CF_3$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили; де кожен з вищезгаданих (C_1-C_6) алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арили і $-(C_1-C_9)$ гетероарили згаданого R^{12} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з

60 групи, що складається з -гало, -CF₃, -CN, -NO₂, -OH, -O((C₁-C₆)алкіл), -C(O)R¹⁵, -C(O)NR¹⁵R¹⁶, -S(O)_jR¹⁵ і -S(O)_jNR¹⁵R¹⁶, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -SH, -S((C₁-C₆)алкіл), -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкіл) і -N((C₁-C₆)алкіл)₂;

- R^{13} і R^{14} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-NR^{15}C(O)R^{16}$, $-CF_3$, $-CN$, $-S(O)jR^{15}$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу згаданих R^{13} і R^{14} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з $-гало$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6) алкіл)$ і $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$;
- R^{15} і R^{16} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_2-C_6)алкенілу$, $-(C_2-C_6)алкінілу$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$, $-(C_2-C_6)алкінілу$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу згаданих R^{15} і R^{16} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з $-гало$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)алкіл)$ і $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$;
- де один або два кільцевих атомів вуглецю в кожному з вищезазначених $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$, $-(C_2-C_6)алкінілу$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу в згаданих R^1-R^{14} групах можуть бути необов'язково і незалежно замінені $-C(O)-$ або $-C(S)-$;
- де дві групи, приєднані до одного того ж тетравалентного атому вуглецю в кожному з вищезазначених $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$, $-(C_2-C_6)алкінілу$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу згаданих R^1-R^{14} груп, можуть бути необов'язково з'єднані з утворенням кільцевої системи вибраної з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу; і де
- j дорівнює цілому числу від 0 до 2;
- n дорівнює цілому числу від 1 до 3; і
- m дорівнює цілому числу від 0 до 3.
- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia, де щонайменше один з R^1 являє собою $-C(O)OR^{10}$.
- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia, де щонайменше один з R^1 являє собою $-C(O)OR^{10}$ і R^{10} являє собою $-(C_1-C_6)алкіл$, необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.
- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia, де щонайменше один з R^1 являє собою $-C(O)R^9$.
- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia, де щонайменше один з R^1 являє собою $-C(O)R^9$ і R^9 вибраний з групи, що складається з $-NR^{13}R^{14}$, $-(C_1-C_6)алкілу$ і $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу; де кожен із згаданих $-(C_1-C_6)алкілу$ і $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу згаданої R^9 групи, необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами; і де дві групи, приєднані до одного того ж тетравалентного атому вуглецю згаданих $-(C_1-C_6)алкілу$ і $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу згаданого R^9 , можуть бути необов'язково з'єднані з утворенням кільцевої системи вибраної з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу.
- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia, де щонайменше один з R^1 являє собою $-C(O)R^9$ і R^9 являє собою $-(C_1-C_6)алкіл$ необов'язково заміщений групою вибраною з групи, що складається з $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{15}C(O)R^{16}$ і $-CF_3$.
- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia, де щонайменше один з R^1 являє собою $-C(O)R^9$ і R^9 являє собою $-NR^{13}R^{14}$.
- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia,

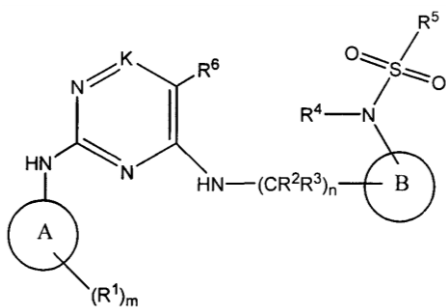
де щонайменше один з R^1 являє собою $-C(O)R^9$, R^9 являє собою $-NR^{13}R^{14}$, і R^{13} і R^{14} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$ і $-(C_1-C_6)$ алкілу; і де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданих R^{13} і R^{14} груп, необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох груп вибраних з групи, що складається з $-гало$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)$ алкіл), $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ алкіл) і $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia,

де щонайменше один з R^1 являє собою $-C(O)R^9$, R^9 являє собою $-NR^{13}R^{14}$, і R^{13} і R^{14} кожен незалежно вибраний з групи, що включає $-H$ і $-(C_1-C_6)$ алкіл; де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданих R^{13} і R^{14} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох груп вибраних з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен із згаданих $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного необов'язкових замісників згаданого $-(C_1-C_6)$ алкілу згаданих R^{13} і R^{14} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з $-гало$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)$ алкіл), $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ алкіл) і $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia, де m дорівнює 1.

Представлений винахід також стосується сполуки формули Ib:



Ib

або її фармацевтично прийнятної солі; в якій А являє собою феніл;

В являє собою феніл або 5 - 6-членний гетероарил;

К являє собою CH, C(NH₂) або N;

Щонайменше один з R^1 являє собою $-(C_1-C_6)$ алкіл необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-гало$, $-OR^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданих R^2 і R^3 , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^4 і R^5 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-NR^7R^8$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданих R^4 і R^5 , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^6 вибраний з групи, що складається з $-гало$, $-NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-CONR^7R^8$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NR^7CONR^7R^8$ і $-NR^8SO_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_2-C_6)$ перфторованого алкілу, $-(C_2-C_6)$ перфторованого алкенілу, $-(C_3-C_6)$ перфторованого алкінілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_1-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_1-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу, $-(C_1-C_9)$ гетероарилу, $-(C_6-C_{10})$ перфторованого арилу і $-(C_1-C_9)$ перфторованого гетероарилу; і де кожен із згаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_6-$

C₁₀)біцклоалкіл-, -(C₆-C₁₀)біцклоалкеніл-, -(C₁-C₉)гетероцикліл-, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₉)гетеробіцклоалкіл-, -(C₆-C₉)гетеробіцклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R⁶, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами:

5 R^7 і R^8 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -OR¹⁰, -S(O)_jR¹¹, -NO₂, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданих R^7 і R^8 , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

кожен R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -гало, -NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R⁹, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

кожен R¹⁰ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де 25 кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R¹⁰, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

кожен R^{11} незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкіл-, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкіл-, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^{11} , необов'язково замішений від однієї до трьох R^{12} групами;

кожен R^{12} незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(NR^{13}R^{14})(=NR^{13})$, $-NR^{13}C(NR^{13}R^{14})(=N-C(O)R^{13})$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_jR^{13}$, $-S(O)_jR^{13}$, $-CF_3$, $-CN$, $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$, $-(C_2-C_6)алкінілу$, $-(C_3-C_{10})циклоалкілу$, $-(C_5-C_{10})циклоалкенілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкенілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклоалкілу$, $-(C_4-C_9)гетероциклоалкенілу$, $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкілу$, $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкенілу$, $-(C_6-C_{10})арилу$ і $-(C_1-C_9)гетероарилу$; де кожен з вищезгаданих $(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$, $-(C_2-C_6)алкінілу$, $-(C_3-C_{10})циклоалкілу$, $-(C_5-C_{10})циклоалкенілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкенілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклоалкілу$, $-(C_4-C_9)гетероциклоалкенілу$, $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкілу$, $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкенілу$, $-(C_6-C_{10})арилу$ і $-(C_1-C_9)гетероарилу$ згаданого R^{12} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з $-гало$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_jR^{15}$ і $-S(O)_jNR^{15}R^{16}$, $-(C_3-C_{10})циклоалкілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклоалкілу$, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)алкіл)$ і $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$;

55 R¹³ і R¹⁴ кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -NR¹⁵C(O)R¹⁶, -CF₃, -CN, -S(O)_jR¹⁵, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу згаданих R¹³ і R¹⁴, необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з 60 групи, що складається з -гало, -CF₃, -CN, -NO₂, -OH, -O((C₁-C₆)алкіл), -C(O)((C₁-C₆)алкіл), -(C₃-

C_{10})циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)алкіл)$ і $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$;

- R^{15} і R^{16} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_5)алкенілу$, $-(C_2-C_6)алкінілу$, $-(C_3-C_{10})циклоалкілу$, $-(C_5-C_{10})циклоалкенілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкенілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклоалкілу$, $-(C_4-C_9)гетероциклоалкенілу$, $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкілу$, $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкенілу$, $-(C_6-C_{10})арилу$ і $-(C_1-C_9)гетероарилу$; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$, $-(C_2-C_5)алкінілу$, $-(C_3-C_{10})циклоалкілу$, $-(C_5-C_{10})циклоалкенілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкенілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклоалкілу$, $-(C_4-C_9)гетероциклоалкенілу$, $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкілу$, $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкенілу$, $-(C_6-C_{10})арилу$ і $-(C_1-C_9)гетероарилу$ згаданих R^{15} і R^{16} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з $-гало$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)((C_1-C_6)алкіл)$, $-(C_3-C_{10})циклоалкілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклоалкілу$, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6) алкіл)$ і $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$;
- де один або два кільцевих атомів вуглецю в кожному з вищезазначених $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$, $-(C_2-C_6)алкінілу$, $-(C_3-C_{10})циклоалкілу$, $-(C_5-C_{10})циклоалкенілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкенілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклоалкілу$, $-(C_4-C_9)гетероциклоалкенілу$, $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкілу$ і $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкенілу$ в згаданих R^1-R^{14} групах можуть бути необов'язково і незалежно замінені $-C(O)-$ або $-C(S)-$; де дві групи, приєднані до одного того ж тетравалентного атому вуглецю в кожному з вищезазначених $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$, $-(C_2-C_6)алкінілу$, $-(C_3-C_{10})циклоалкілу$, $-(C_5-C_{10})циклоалкенілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкілу$, $-(C_6-C_{10})біциклоалкенілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклоалкілу$, $-(C_4-C_9)гетероциклоалкенілу$, $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкілу$ і $-(C_6-C_9)гетеробіциклоалкенілу$ згаданих R^1-R^{14} груп, можуть бути необов'язково з'єднані з утворенням кільцевої системи вибраної з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})циклоалкілу$, $-(C_5-C_{10})циклоалкенілу$, $-(C_2-C_9)гетероциклоалкілу$ і $-(C_4-C_9)гетероциклоалкенілу$; і де

j дорівнює цілому числу від 0 до 2;

n дорівнює цілому числу від 1 до 3; і

m дорівнює цілому числу від 0 до 3.

- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia або Ib, де R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-гало$ і $-OR^{10}$.

- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia або Ib, де R^4 і R^5 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-(C_1-C_6)алкілу$, $-(C_2-C_6)алкенілу$ і $-(C_2-C_6)алкінілу$; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$ і $-(C_2-C_6)алкінільного$ фрагментів згаданих R^4 і R^5 , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

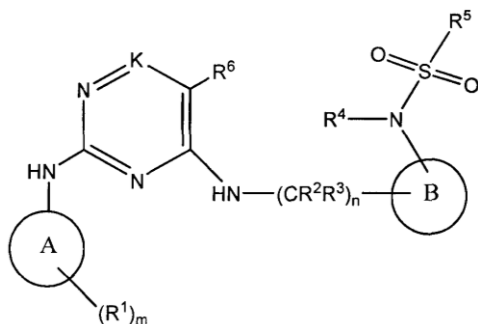
Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia або Ib, де R^6 являє собою $-CF_3$.

- Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia або Ib, де K являє собою CH .

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia або Ib, де m дорівнює 1.

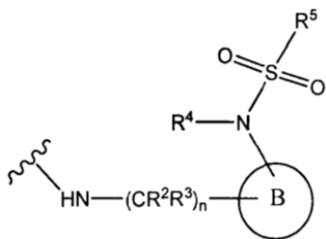
Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Ia або Ib, де n дорівнює 1.

- Представлений винахід забезпечує сполуку формули Ic:



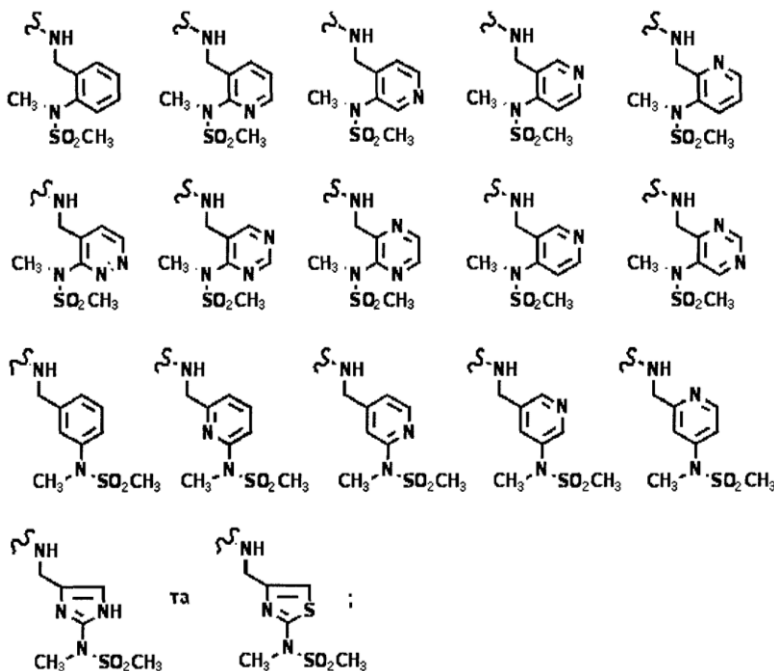
Ic

або її фармацевтично прийнятної солі; в якій фрагмент



представляє собою фрагмент вибраний з групи, що включає:

5



A є кільцевим фрагментом, вибраним з групи, що складається з:

10

- (a) 4 - 7-членного карбоциклілу,
- (b) 4 - 7-членного гетероциклілу,
- (c) фенілу і
- (d) 5 - 6-членного гетероарильного кільця,

де кожен із згаданих 4 - 7-членного карбоциклілу і 4 - 7-членного гетероциклілу згаданої групи A можуть необов'язково містити один або два олефінових зв'язки; і де один або два кільцевих атомів вуглецю в кожному із згаданих 4 - 7-членного карбоциклілу і 4 - 7-членного гетероциклілу згаданої групи A можуть бути незалежно необов'язково замінені одним або двома фрагментами незалежно вибраними з групи, що складається з -C(O)-, -C(S)- і -C(=NR⁴)-;

K являє собою CH, C(NH₂) або N;

20

кожен R¹ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, гало, -CF₃, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁸, -NR⁷C(NR⁷R⁸) (=CR⁹), -CR⁷(NR⁷R⁸) (=NR⁷), -NR⁷C(NR⁷R⁸) (=NR⁷), -NR⁷C(O)R⁹, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -C(O)C(O)R⁹, -C(O)OR¹⁰, -OC(O)R⁹, -OR¹⁰, -OC(O)OR¹⁰, -S(O)_iR¹¹, -S(O)(=NR⁷)R⁸, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R¹, заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

30

R⁶ вибраний з групи, що складається з -гало, -NR⁷R⁸, -OR¹⁰, -C(O)R⁹, -CO₂R¹⁰, -CONR⁷R⁸, -S(O)_iR¹¹, -NR⁷CONR⁷R⁸ і -NR⁸SO₂R¹¹, -NO₂, -CN, -CF₃, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₂-C₆)перфторованого алкілу, -(C₂-C₆)перфторованого алкенілу, -(C₃-C₇)перфторованого алкінілу, -(C₃-C₇)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₁-C₉)гетероциклілу, -(C₁-C₁₀)гетероциклоалкенілу, -(C₆-

5

10

20

25

35

40

55

C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу згаданих R¹³ і R¹⁴, необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з -гало, -CF₃, -CN, -NO₂, -OH, -O((C₁-C₆)алкіл), -C(O)((C₁-C₆)алкіл), -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -SH, -S((C₁-C₆)алкіл), -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкіл) і -N((C₁-C₆)алкіл)₂;

5 R¹⁵ і R¹⁶ кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарилу згаданих R¹⁵ і R¹⁶, необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з -гало, -CF₃, -CN, -NO₂, -OH, -O((C₁-C₆)алкіл), -C(O)((C₁-C₆)алкіл), -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -SH, -S((C₁-C₆)алкіл), -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкіл) і -N((C₁-C₆)алкіл)₂;

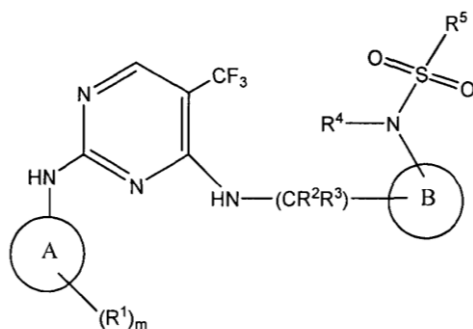
де один або два кільцевих атомів вуглецю в кожному з вищезазначених -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу і -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу в згаданих R¹ і R⁶-R¹⁴ групах можуть бути необов'язково і незалежно заміненіми -C(O)- або -C(S)-;

де дві групи, приєднані до одного того ж тетравалентного атому вуглецю в кожному з вищезазначених -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₅-C₉)гетеробіциклоалкіл і -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу згаданих R¹ і R⁶-R¹⁴ груп можуть бути необов'язково з'єднані з утворенням кільцевої системи вибраної з групи, що складається з -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу і -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу; і де

30 j дорівнює цілому числу від 0 до 2; і

m дорівнює цілому числу від 0 до 3.

Представлений винахід також стосується сполуки формули Id:



Id

35

або її фармацевтично прийнятної солі; в якій

A являє собою феніл або 5 - 6-членний гетероарил;

B вибирають з групи, що складається з фенілу, піридилу, піримідинілу і піразинілу;

кожен R¹ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, гало, -CF₃, -CN, -C(O)NR⁷R⁸, -C(O)R⁹, -OR¹⁰, і -(C₁-C₆)алкілу; і де -(C₁-C₆)алкільний фрагмент згаданого R¹, заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

40 R² і R³ кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H і -(C₁-C₆)алкілу;

R⁴ і R⁵ кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H і -(C₁-C₆)алкілу;

45 R⁷ і R⁸ кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -OR¹⁰, -S(O)_jR¹¹, -NO₂, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, (C₄-

C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданих R⁷ і R⁸, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

кожен R⁹ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -гало, -NR¹³R¹⁴, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R⁹, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

кожен R¹⁰ незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил- і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R¹⁰, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

кожен R^{11} незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^{11} , необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

кожен R^{12} незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-OR^{13}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(NR^{13}R^{14})=NR^{13}$, $-NR^{13}C(NR^{13}R^{14})=N-C(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_jR^{13}$, $-S(O)_jR^{13}$, $-CF_3$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; де кожен з вищезгаданих (C_1-C_6) алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу згаданого R^{12} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з $-гало$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)алкіл)$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_jR^{15}$ і $-S(O)_jNR^{15}R^{16}$, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)алкіл)$, $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6) алкіл)$ і $-N((C_1-C_6)алкіл)_2$;

R^{13} і R^{14} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -NR¹⁵C(O)R¹⁶, -CF₃, -CN, -S(O)₂R¹⁵, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу згаданих R^{13} і R^{14} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з -галo, -CF₃, -CN, -NO₂, -OH, -O((C₁-C₆)алкіл), -C(O)((C₁-C₆)алкіл), -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -SH, -S((C₁-C₆)алкіл), -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкіл) і -N((C₁-C₆) алкіл)₂;

R¹⁵ і R¹⁶ – кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₅-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкілу, -(C₆-C₁₀)біциклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілі, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкілу, -(C₆-C₉)гетеробіциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арилу і -(C₁-C₉)гетероарилу

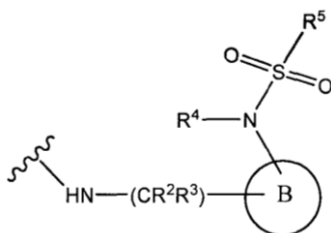
згаданих R^{15} і R^{16} , необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами, які вибрані з групи, що складається з -гало, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл})$, $-\text{C}(\text{O})((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл})$, $-(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{циклоалкілу}$, $-(\text{C}_2-\text{C}_9)\text{гетероциклоалкілу}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{ алкіл})$ і $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл})_2$;

5 j дорівнює цілому числу від 0 до 2; i
 m дорівнює цілому числу від 1 до 3.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Id,

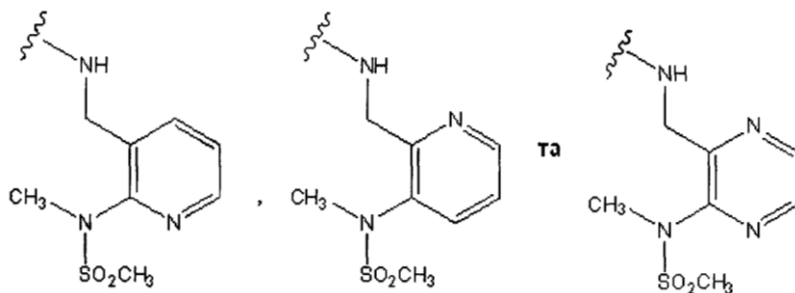
де А являє собою феніл.

10 Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Id,
 де фрагмент



представляє собою фрагмент вибраний з групи, що включає:

15



Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Id,

20 де R^1 являє собою $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$ і R^7 і R^8 кожен незалежно вибраний з групи, що включає -H і -
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$.

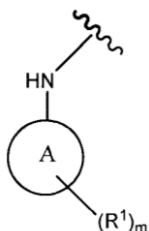
Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Id,

де R^1 являє собою $-\text{OR}^{10}$ і R^{10} являє собою $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкіл}$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Id,

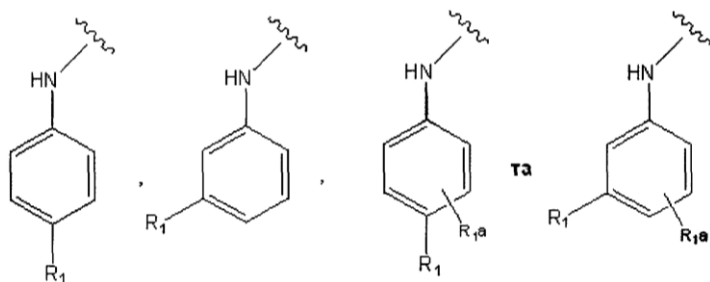
25 де кожен з R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з -H, фтору, хлору, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$,
 метилу, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ і $-\text{OCH}_3$.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Id,
 де фрагмент



30

представляє собою фрагмент вибраний з групи, що включає:



R^1 являє собою $-C(O)NH_2$ або $-C(O)NHCH_3$; і

R^{1a} вибирають з групи, що складається з фтору, хлору, метилу і $-OCH_3$.

5 Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Id, де R^2 і R^3 представляють собою -H.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Id, де R^4 і R^5 представляють собою метил.

10 Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули Id, де m дорівнює 1 або 2.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з -H, фтору, хлору, $-CF_3$, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-C(O)NR^7R^8$ і $-OR^{10}$.

15 Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^1 являє собою $-C(O)NR^7R^8$ і R^7 і R^8 кожен незалежно вибраний з групи, що включає -H і $-(C_1-C_6)$ алкіл.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^2 , R^3 , R^4 і R^5 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з -H і $-(C_1-C_6)$ алкілу.

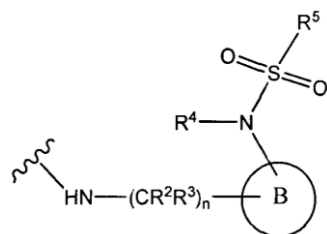
Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^2 і R^3 представляють собою -H.

20 Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^4 і R^5 представляють собою метил.

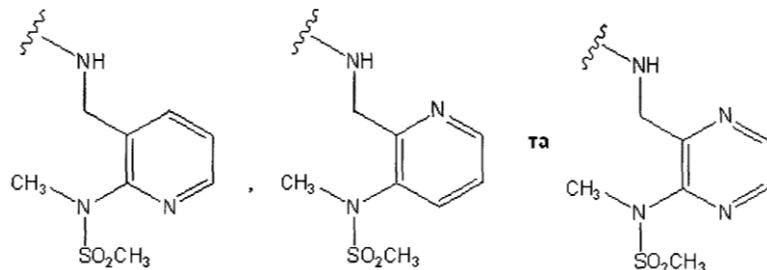
Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де R^6 являє собою $-CF_3$, K являє собою CH , m дорівнює 1 або 2, а n дорівнює 1.

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де фрагмент

25



представляє собою фрагмент вибраний з групи, що включає:



30

Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, Ia, Ib, Ic або Id, де R^{12} додатково включає гало.

35 Ще в одному втіленні, винахід стосується сполуки формули I, Ia або Ib, де R^4 вибирають з групи, що складається з -H, $-NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; де кожен з вищезгаданих (C_1-C_6) алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-$

C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R⁴, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами; і де R⁴ не є -H, коли В є 5 - 6-членним гетероарилом; і R⁵ вибраний з групи, що складається з -NR⁷R⁸, -(C₁-C₆)алкілу, -(C₂-C₆)алкенілу, -(C₂-C₆)алкінілу, -(C₃-C₁₀)циклоалкілу, -(C₅-C₁₀)циклоалкенілу, -(C₂-C₉)гетероциклоалкілу, -(C₄-C₉)гетероциклоалкенілу, -(C₆-C₁₀)арили і -(C₁-C₉)гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих -(C₁-C₆)алкіл-, -(C₂-C₆)алкеніл-, -(C₂-C₆)алкініл-, -(C₃-C₁₀)циклоалкіл-, -(C₅-C₁₀)циклоалкеніл-, -(C₂-C₉)гетероциклоалкіл-, -(C₄-C₉)гетероциклоалкеніл-, -(C₆-C₁₀)арил і -(C₁-C₉)гетероарильного фрагментів згаданого R⁵, необов'язково заміщений від однієї до трьох R¹² групами;

В першому втіленні, винахід стосується сполук, описаних як Сполуки 1-415 у Прикладах 1-415 у розділі Приклади об'єкту заявки, і його фармацевтично прийнятних солей.

Необмежуючі приклади сполук, представлених в рамках даного винаходу, включають:

4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

3-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

4-метокси-3-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

N-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

N-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

3-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

2-фтор-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

2-фтор-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

2-метил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

2-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

2-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

3-метил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

3-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

3-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

2-хлор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

2-хлор-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

2-хлор-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

3-фтор-N-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

2-фтор-N-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

N,2-диметил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід;

N,3-диметил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід; і

N,3-диметил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)амінобензамід; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Необмежуючі приклади сполук, представлених в рамках даного винаходу, також включають:
(R)-N-(3-((2-(4-(1-аміноетил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;

N-(3-((2-(4-(амінометил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;

N-[4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензил]ацетамід;

N-(3-((2-(4-(гідроксиметил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;

N-(3-((2-(4-(хлорметил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;

N-(3-((2-(4-((1,3-дигідроксипропан-2-іламіно)метил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;

трет-бутил 3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензоат;

3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензойна кислота;

N-циклопропіл-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід;

N-(3-((2-(4-(1-гідроксиетил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;

2-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід;

3-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід; і

N-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Необмежуючі приклади сполук, представлених в рамках даного винаходу, також включають:
2-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-

(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід;

3-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід; і

N-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід; або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Необмежуючі приклади сполук, представлених в рамках даного винаходу, також включають:
2-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-

(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамідформіат;

3-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамідформіат; і

гідрохлорид N-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензаміду.

Термін "алкіл", як наведено в даному контексті, також як і алкільні фрагменти інших груп наведених в цьому документі (наприклад, алкокси), можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими (такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізо-бутил, вторинний-бутил, третинний-бутил); необов'язково заміщеними 1-3 прийнятними замісниками, як визначено вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₆-C₁₀)арилокси, трифторметокси, дифторметокси або -(C₁-C₆)алкіл. Вираз "кожен з згаданого алкілу", як наведено в даному контексті, стосується будь-якого з попередніх алкільних фрагментів у складі групи такої як алкокси, алкеніл або алкіламіно. Переважні алкіли включають (C₁-C₆)алкіл, більш переважними є (C₁-C₄)алкіл і найбільш переважними є метил і етил.

Термін "галоген" або "гало", як наведено в даному контексті, включає фтор, хлор, бром або йод, або фторид, хлорид, бромід або йодид.

Термін "алкеніл", як наведено в даному контексті, означає нерозгалужені або розгалужені ненасичені радикали, що містять 2-6 атомів вуглецю, включаючи, але не обмежуючись ними, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізо-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл і їм подібні; необов'язково заміщені 1-3 прийнятними замісниками, як визначено вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, -(C₁-C₆)алкокси, -(C₆-C₁₀)арилокси, трифторметокси, дифторметокси або -(C₁-C₆)алкіл.

Термін "алкініл", як наведено в даному контексті, означає радикали з нерозгалуженим або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, що мають один потрійний зв'язок, включаючи, але не

обмежуючись ними, етиніл, пропініл, бутиніл і їм подібні; необов'язково заміщені 1-3 прийнятними замісниками, як визначено вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифторметокси, дифторметокси або $-(C_1-C_6)$ алкіл.

Термін "карбоніл" або "C(O)" (як використовується у виразах таких як алкілкарбоніл, алкіл-
5 C(O)- або алкоксикарбоніл), як наведено в даному контексті, стосується з'єднання $>C=O$ фрагмента з другим фрагментом таким як алкільна або аміногрупа (тобто, амідогрупа). Алкоксикарбоніламіно (тобто, алкокси-C(O)-NH-) стосується алкілкарбаматної групи. Карбонільна група в цьому документі також еквівалентно визначена як C(O). Алкілкарбоніламіно стосується груп таких як ацетамід.

10 Термін "циклоалкіл", як наведено в даному контексті, стосується моно-карбоциклічного кільця (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл); необов'язково заміщеного 1-3 прийнятними замісниками, як визначено вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифторметокси, дифторметокси або $-(C_1-C_6)$ алкіл. Циклоалкілі включають $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл.

15 Термін "циклоалкеніл", як наведено в даному контексті, стосується циклоалкілу, як визначено вище, і що додатково містить 1 або 2 подвійних зв'язки (наприклад, циклопентеніл, циклогексеніл). Циклоалкенілі включають $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл.

Термін "4 - 7-членний карбоцикліл", як наведено в даному контексті, стосується неароматичного кільця, що містить 4-7 кільцевих атомів вуглецю, що необов'язково містять 1
20 або 2 подвійних зв'язки, і необов'язково заміщені 1-3 прийнятними замісниками, як визначено вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифторметокси, дифторметокси або $-(C_1-C_6)$ алкіл. Необмежуючі приклади 4 7-членних карбоциклілів включають циклопропіл, циклобутил, циклобутеніл, циклопентил, циклопентеніл, циклопентендіеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогексадіеніл, циклогептил, циклогептеніл і
25 циклогептадіеніл.

Термін "біциклоалкіл", як наведено в даному контексті, стосується циклоалкілу, як визначено вище, який місткований з другим карбоциклічним кільцем (наприклад, біцикло[2,2,1]гептаніл, біцикло[3,2,1]октаніл і біцикло[5,2,0]нонаніл, і т.д.). Біциклоалкілі включають $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкіл.

30 Термін "біциклоалкеніл", як наведено в даному контексті, стосується біциклоалкілу, як визначено вище, і що додатково містить 1 або 2 подвійних зв'язки. Біциклоалкенілі включають $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкеніл.

Термін " (C_6-C_{10}) арил", як наведено в даному контексті, означає ароматичні радикали такі як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл і їм подібні; необов'язково заміщені 1-3 прийнятними
35 замісниками як визначено вище.

Термін " (C_1-C_9) гетероарил"₁ як наведено в даному контексті, стосується ароматичної гетероциклічної групи, що має 1-9 атомів вуглецю і містить 1-4 гетероатомів у кільці, вибраних з групи, що складається з O, S і N. Додатково до згаданого гетероатому, ароматична група може
40 необов'язково мати до чотирьох N атомів у кільці. Наприклад, гетероарильна група включає піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тієніл, фурил, імідазоліл, піроліл, оксазоліл (наприклад, 1,3-оксазоліл, 1,2-оксазоліл), тіазоліл (наприклад, 1,2-тіазоліл, 1,3-тіазоліл), піразоліл, тетразоліл, триазоліл (наприклад, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,3-оксадіазоліл), тіадіазоліл (наприклад, 1,3,4-тіадіазоліл), хіноліл, ізохіноліл, бензотієніл, бензофурил, індоліл і їм подібні; необов'язково заміщені 1-3 прийнятними
45 замісниками, як визначено вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифторметокси, дифторметокси або $-(C_1-C_6)$ алкіл.

Термін "5 - 6-членне гетероарильне кільце" стосується ароматичного кільця, що містить 1-5 кільцевих атомів вуглецю і 1-4 кільцевих гетероатомів, і необов'язково заміщене 1-3
50 прийнятними замісниками, як визначено вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифторметокси, дифторметокси або $-(C_1-C_6)$ алкіл. Необмежуючі приклади 5 - 6-членних гетероарильних кілець включають фураніл, піроліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізооксазоліл, піридил, піримідил, піразиніл, піридазиніл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, бензотіазоліл і бензооксазоліл.

Термін гетероатом, як наведено в даному контексті, стосується атому або групи, вибраних з
55 N, O, S(O)_q або NR, де q дорівнює цілому числу від 0 до 2 і R являє собою групу замісник.

Термін " (C_1-C_9) гетероциклоалкіл", як наведено в даному контексті, стосується циклічної групи, що містить 1-9 атомів вуглецю і 1-4 гетероатомів. Необмежуючими прикладами згаданих моноциклічних насичених або частково насичених кільцевих систем є тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, імідазолідин-1-іл, імідазолідин-2-іл, імідазолідин-4-іл, піролідин-1-іл,
60 піролідин-2-іл, піролідин-3-іл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперазин-1-іл,

піперазин-2-іл, піперазин-3-іл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолдиніл, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,3-піразолідин-1-іл, тіоморфолініл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, 1,4-оксазин-2-іл, 1,2,5-оксатіазин-4-іл і їм подібні; що необов'язково

5 містять 1 або 2 подвійних зв'язки і необов'язково заміщені 1-3 прийнятними замісниками, як визначено вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифторметокси, дифторметокси або $-(C_1-C_6)$ алкіл.

Термін "гетероциклоалкеніл", як наведено в даному контексті, стосується гетероциклоалкілу, як визначено вище, і що додатково містить 1 або 2 подвійних зв'язки. Гетероциклоалкенілі

10 включають $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл.

Термін "4 - 7-членний гетероцикліл" стосується неароматичного кільця, що містить 1-6 кільцевих атомів вуглецю і 1-4 кільцевих гетероатомів, що необов'язково містить 1 або 2 подвійних зв'язки, і необов'язково заміщений 1-3 прийнятними замісниками, як визначено вище, такими як фтор, хлор, трифторметил, $-(C_1-C_6)$ алкокси, $-(C_6-C_{10})$ арилокси, трифторметокси,

15 дифторметокси або $-(C_1-C_6)$ алкіл. Необмежуючі приклади 4 - 7-членних гетероциклілів включають азетидиніл, оксетаніл, піролідиніл, дигідропіразоліл, тетрагідропіразоліл, дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, дигідротіофеніл, тетрагідротіофеніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, піперидиніл, піпепазиніл, піраніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тіопіраніл, дигідротіопіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, дигідроазепініл,

20 тетрагідроазепініл, дигідрооксепініл, тетрагідрооксепініл, оксепініл, дигідротієпініл, тетрагідротієпініл і тієпініл.

Термін "гетеробіциклоалкіл", як наведено в даному контексті, стосується біциклоалкілу, як визначено вище, де щонайменше один з кільцевих атомів вуглецю був замінений щонайменше одним гетероатомом (наприклад, тропан). Гетеробіциклоалкілі включають $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкіл.

25

Термін "гетеробіциклоалкеніл", як наведено в даному контексті, стосується гетеробіциклоалкілу, як визначено вище, і що додатково містить 1 або 2 подвійних зв'язки. Гетеробіциклоалкенілі включають $-(C_6-C_9)$ гетероциклоалкеніл.

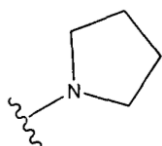
Термін гетероатоми азоту, як наведено в даному контексті, стосується $N=$, $>N$ і $-NH$; де $-N=$ стосується атому азоту, що містить подвійний зв'язок; $>N$ стосується атому азоту, що містить два приєднувальні зв'язки і $-N$ стосується атому азоту, що містить один зв'язок.

30

Терміни "перфторований" або "перфтор" стосуються сполуки, що має 4 або більше груп фтору.

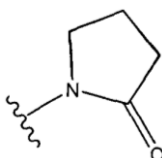
Термін "замінені" стосується сполук, в яких елемент вибраний з групи, що складається з $-C(O)-$ і $-C(S)-$, замінює метиленовий фрагмент у неароматичній циклічній кільцевій системі. Наприклад, якщо замісник є гетероциклоалкільною групою такою як азетидинова група:

35



фрагмент метиленового кільця може бути замінений, наприклад, $-C(O)-$, з утворенням піролідинової групи:

40



Сполуки згідно з винаходом можуть мати здатність до трьох таких замінів.

45

Представлений винахід включає всі фармацевтично прийнятні мічені ізотопами сполуки, які є ідентичні сполукам наведеним у формулах I, Ia, Ib, Ic, Id і II, в яких один або декілька атомів замінені атомами, що мають те ж саме атомне число, але атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, які домінують в природі. Прикладами

50 ізотопів для включення в сполуки винаходу є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору такі як, але не обмежуючись, 2H , 3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно. Сполуки представленого винаходу, їх проліки і фармацевтично прийнятні солі

згаданих сполук або згаданих проліків, які містять вищезгадані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів представлені в рамках даного винаходу. Деякі мічені ізотопами сполуки представленого винаходу, наприклад, ті, що включають радіоактивний ізотопи такі як ^3H і ^{14}C , є корисними в дослідженнях лікарського засобу і/або розподілення субстрату у тканині. Радіоактивні ізотопи трітійу, тобто ^3H і вуглецю-14, тобто ^{14}C , є особливо переважними для цих цілей з огляду на легкість їх одержання і виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами такими як дейтерій, тобто ^2H , може давати деякі терапевтичні переваги внаслідок збільшення метаболітичної стабільності, наприклад, збільшення *in vivo* часу напіврозкладу або зменшення необхідної дози, і в результаті цього може бути переважним в деяких випадках. Мічені ізотопами сполуки даного винаходу і їх проліки загалом можуть бути одержані за допомогою процесів розкритих у Схемах і/або у Прикладах і Препаративних прикладах, наведених нижче, шляхом заміщення легко доступного міченого ізотопом реагента на реагент, не мічений ізотопом.

Вираз "фармацевтично прийнятна(і) сіль(солі)", як наведено у даному контексті, якщо інакше не вказано, включають солі кислотних або основних груп, які можуть бути представлені у сполуках представленого винаходу. Сполуки представленого винаходу, що є основними за своєю природою, здатні утворювати широку розмаїтість солей з різноманітними неорганічними і органічними кислотами. Кислоти, які можуть використовуватися для одержання фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей таких основних сполук, являють собою такі, які утворюють нетоксичні кислотно-адитивні солі, тобто солі, які містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, гідрофосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, гідроксидні, тартратні, пантотенатні, бітартратні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентизинатні, фумаратні, глюконатні, глюкоронатні, сахаратні, формиатні, бензоатні, глютаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні і памоатні [тобто, 1,1'-метилден-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)] солі. Сполуки представленого винаходу, які включають основну групу, таку як аміногрупа, додатково до зазначених вище кислот, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різноманітними амінокислотами.

Винахід також стосується основно-адитивних солей сполук винаходу. Хімічними основами, що можуть використовуватися як реактиви для одержання фармацевтично прийнятних основних солей цих сполук згідно з винаходом, є ті, які є кислими за своєю природою, що утворюють нетоксичні основні солі з такими сполуками. Такі нетоксичні основні солі включають, але не обмежуючись ними, солі, одержані з таких фармакологічно прийнятних катіонів як катіони лужних металів (наприклад калію і натрію) і катіонів лужноземельних металів (наприклад кальцію і магнію), адитивні солі амонію або розчинного у воді аміну, такі як N-метилглюкамін-(меглумін), а також нижчого алканоламонію і інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів.

Прийнятні основні солі утворюються з основ, які утворюють нетоксичні солі. Необмежуючі приклади прийнятних основних солей включають алюмінієві, аргінінові, бензатинові, кальцієві, холінові, діетиламінові, діоламінові, гліцинові, лізінові, магнієві, меглумінові, оламінові, калієві, натрієві, трометамінові і цинкові солі.

Також можуть утворюватися гемісолі кислот і основ, наприклад, гемісульфатні і гемікальцієві солі.

Для перегляду прийнятних солей, дивіться Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способи одержання фармацевтично прийнятних солей сполук згідно з винаходом відомі фахівцям даної галузі.

Даний винахід також охоплює сполуки, які містять захисні групи. Спеціаліст в даній галузі буде також розуміти, що сполуки за винаходом також можуть бути одержані з деякими захисними групами, які є корисними для очищення або зберігання і можуть бути видалені перед введенням пацієнту. Захист і зняття захисту функціональних груп описані у "Protective Groups in Organic Chemistry", під редакцією J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and "Protective Groups in Organic Synthesis", 3 видання, T.W. Greene та P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Сполуки за винаходом включають всі стереоізомери (наприклад, цис- і транс-ізомери) та всі оптичні ізомери сполук згідно з винаходом (наприклад, R- та S-енантіомери), а також рацемічні, діастереомерні та інші суміші таких ізомерів.

Сполуки, солі та проліки за даним винаходом можуть існувати в кількох таутомерних формах, включаючи енольну і іміноформу, і кето і енаміноформу і геометричні ізомери та їх суміші. Усі такі таутомерні форми включені в рамки представленого винаходу. Таутомери існують як суміші таутомерів у розчині. У твердій формі, зазвичай домінує один таутомер. Хоча

може бути описаний один таутомер, представлений винахід включає усі таутомери представлених сполук.

Представлений винахід також включає атропоізомери представленого винаходу. Термін атропоізомери стосується сполук винаходу, що можна розділити на ізомери з обмеженим

5 обертанням.
Сполуки даного винаходу можуть містити олефін-подібні подвійні зв'язки. Якщо такі зв'язки присутні, сполуки за винаходом існують у цис- і транс-конфігураціях, а також у вигляді їх сумішей.

10 Сполуки згідно з винаходом можуть також існувати у несольватованій і сольватованій формах. Відповідно, винахід також стосується гідратів і сольватів сполук згідно з винаходом. Таким чином, буде зрозуміло, що сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі включають також гідрати і сольвати згаданих сполук формули I і їх фармацевтично прийнятні солі, як наведено нижче.

15 Термін "сольват", як використовується в даному контексті для опису нековалентної або легко оборотної комбінації між розчинником і розчиненою речовиною, або дисперсії означає і дисперговану фазу. Буде зрозуміло, що сольват може бути у формі твердої речовини, зависі (наприклад, суспензії або дисперсії) або розчину. Необмежуючі приклади розчинників включають етанол, метанол, пропанол, ацетонітрил, диметиловий етер, діетиловий етер, тетрагідрофуран, метиленхлорид і воду. Термін 'гідрат' використовують, коли згаданий

20 розчинник є водою.
Існуюча система класифікації органічних гідратів визначає наступні: окремо розташовані вузли, каналні або координовані навколо іону металу гідрати - дивіться Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). В гідратах з окремо розташованими вузлами молекули води відокремлені одна від одної розташованими між ними

25 органічними молекулами. В каналних гідратах молекули води знаходяться в каналах кристалічної ґратки, поруч із іншими молекулами води. У гідратах координованих навколо іону металу молекули води зв'язані з іоном металу.
Коли розчинник або вода є міцно зв'язаними, комплекс незалежно від вологості має чітко визначену стехіометричну будову. Однак, коли розчинник або вода зв'язані слабо, як у

30 каналних сольватах і гігроскопічних сполуках, вміст води/розчинника залежатиме від вологості або умов висушування. У таких випадках відхилення від стехіометрії буде нормою.
Винахід також стосується проліків сполук згідно з винаходом. Таким чином, деякі похідні сполук згідно з винаходом, які самі по собі мають малу або не мають зовсім фармакологічної активності, при введенні в або нанесенні на тіло можуть перетворюватись на сполуки згідно з

35 винаходом, що мають бажану активність, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні відносяться до "проліків". Додаткову інформацію по використанню проліків можна знайти в Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

40 Проліки у відповідності до винаходу можуть, наприклад, бути одержані шляхом заміни відповідних функціональних груп присутніх в сполуках згідно з винаходом деякими замісниками відомими спеціалістам в цій галузі як "прозамісники" як описано, наприклад, у Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Деякі необмежуючі приклади проліків у відповідності з винаходом включають

45 (i) коли сполука формули (I) містить карбоксильну групу (-COOH), її естер, наприклад, сполука, в якій водень карбоксильної групи сполуки формули (I) замінюється (C₁-C₆)алкілом;

(ii) коли сполука згідно з винаходом містить спиртову групу (-OH), її етер, наприклад, сполука, в якій водень спиртової групи сполуки згідно з винаходом замінюється (C₁-C₆)алканоліксиметиллом; і

50 (iii) коли сполука згідно з винаходом містить первинну або вторинну аміногрупу (-NH₂ або -NHR, де R≠H), її амід, наприклад, сполука, в якій, в залежності від обставин, один або обидва атоми водню аміногрупи сполуки згідно з винаходом замінений(замінені) (C₁-C₆)алканолілом.

Інші приклади замінювальних груп у відповідності із згаданими вище прикладами і прикладами інших типів проліків можна знайти в наведених вище посиланнях.

55 Крім того, певні сполуки згідно з винаходом можуть самі по собі виступати як проліки інших сполук винаходу.

Також в рамки винаходу включені метаболіти сполук згідно з винаходом, тобто, сполуки які утворюються in vivo після введення лікарського засобу. Деякі приклади метаболітів згідно з винаходом включають:

(i) коли сполука згідно з винаходом містить метильну групу, її гідроксиметильне похідне (наприклад, $-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);

(ii) коли сполука згідно з винаходом містить алкоксигрупу, її гідроксипохідне (наприклад, $-\text{OR}^7 \rightarrow -\text{OH}$);

5 (iii) коли сполука згідно з винаходом містить третинну аміногрупу, її похідне вторинного аміну (наприклад, $-\text{NR}^3\text{R}^4 \rightarrow -\text{NHR}^3$ або $-\text{NHR}^4$);

(iv) коли сполука згідно з винаходом містить вторинну аміногрупу, її первинне похідне (наприклад, $-\text{NHR}^3 \rightarrow -\text{NH}_2$);

10 (V) коли сполука згідно з винаходом містить фенільний замісник, її фенольне похідне (наприклад, $-\text{Ph} \rightarrow -\text{PhOH}$); і

(vi) коли сполука згідно з винаходом містить амідну групу, її похідне карбонової кислоти (наприклад, $-\text{CONH}_2 \rightarrow -\text{COOH}$).

Сполуки згідно з винаходом, що містять один або декілька асиметричних атомів вуглецю можуть існувати як два або більше стереоізомерів. Коли сполука згідно з винаходом містить алкенільну або алкениленову групу, можлива геометрична цис-/транс (або Z/E) ізомерія. Коли структурні ізомери є взаємозмінюваними завдяки низькій енергії бар'єру, може мати місце таутомерний ізомеризм ("таутомеризм"). Це може мати місце у формі протонного таутомеризму в сполуках, що містять, наприклад, іміно, кето або оксимні групи, або так званий валентний таутомеризм в сполуках, які містять ароматичний замісник. Звідси випливає, що одна

20 сполука може проявляти більше ніж один тип ізомеризму.
Включеними в межі представленого винаходу є всі стереоізомери, геометричні ізомери і таутомерні форми сполук винаходу, включаючи сполуки, що проявляють більше ніж один тип ізомеризму і суміші одного або декількох. Також включеними є кислотні- або основно-адитивні солі, в яких протион є оптично-активним, наприклад, d-лактат або l-лізин, або рацемічний, наприклад, dl-тарtrat або dl-аргінін.

25 Цис/транс ізомери можуть бути розділені за допомогою загальновідомих методик, що добре відомі спеціалісту в цій галузі, наприклад, хроматографія і фракційна кристалізація.

Загальновідомі методики одержання/виділення окремих енантіомерів включають хіральний синтез з придатного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі, або похідного) використовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ).

30 Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) може реагувати з придатною оптично-активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука згідно з винаходом, містить кислотний або основний замісник, кислотою або основою, такою як 1-фенілетиламін або винна кислота. Одержану діастереомерну суміш можна розділити, з використанням хроматографії і/або фракційної кристалізації і один або обидва діастереоізомери перетворити у відповідний чистий енантіомер(и) за допомогою способів добре відомих спеціалісту в цій галузі.

40 Хіральні сполуки винаходу (і їх хіральні попередники) можна одержати в енантіомернозбагаченій формі, з використанням хроматографії, типово ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, що містить вуглеводень, типово гептан або гексан, що містить від 0 до 50 об'ємних % спиртового розчинника такого як ізопропанол, типово від 2% до 20%, і від 0 до 5 об'ємних % алкіламіну, типово 0,1% діетиламіну. Концентрування елюенту дає збагачену суміш.

45 Коли будь-який рацемат кристалізується, можливе утворення кристалів двох відмінних типів. Перший тип є рацемічною сполукою (істинний рацемат) наведеною вище, в якій одержують одну гомогенну форму кристалу, що містить обидва енантіомери у еквімолярних кількостях. Другий тип є рацемічною сумішшю або конгломератом, де дві форми кристалів одержують у еквімолярних кількостях кожна з яких, містить індивідуальний енантіомер.

50 Хоча обидві кристалічні форми присутні у рацемічній суміші мають ідентичні фізичні властивості, вони можуть мати відмінні фізичні властивості в порівнянні з істинним рацематом. Рацемічні суміші можуть бути розділені за допомогою загальновідомих методик, відомих спеціалісту цієї галузі - дивіться, наприклад, Stereochemistry of Organic Compounds by E. L. Eliel та S. H. Wilen (Wiley, 1994).

55 В першому втіленні, винахід стосується композицій, що містять сполуку згідно з винаходом і щонайменше один додатковий інгредієнт (надалі в цьому документі "композиції згідно з винаходом"). Буде зрозуміло, що композиції згідно з винаходом будуть охоплювати будь-яку комбінацію сполуки згідно з винаходом і щонайменше один додатковий інгредієнт. Необмежуючі приклади щонайменше одного додаткового інгредієнта включають домішки (наприклад, проміжні сполуки присутні у неочищених сполуках винаходу), активні інгредієнти, як наведено в

60 цьому документі (наприклад, додатковий проти пухлинний агент), фармацевтично прийнятні

ексципієнти або один, або більше розчинників (наприклад, фармацевтично прийнятний носій, як наведено в цьому документі).

Термін "розчинник", оскільки він відноситься до композиції згідно з винаходом, включає органічні розчинники (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол, етилацетат, метилхлорид і тетрагідрофуран) і воду. Один або більше розчинників можуть бути присутніми у не стехіометричній кількості, наприклад, як сліди домішок, або у достатній кількості для розчинення сполуки згідно з винаходом. Альтернативно, один або більше розчинників можуть бути присутніми у стехіометричній кількості, наприклад, у 0,5:1, 1:1 або 2:1 молярному співвідношенні, на основі кількості сполуки згідно з винаходом.

В першому втіленні, щонайменше один додатковий інгредієнт, що є присутнім у композиції згідно з винаходом, є органічним розчинником.

Ще в одному втіленні, щонайменше один додатковий інгредієнт, що є присутнім у композиції згідно з винаходом, є водою.

В першому втіленні, щонайменше один додатковий інгредієнт, що є присутнім у композиції згідно з винаходом, є фармацевтично прийнятним носієм.

Ще в одному втіленні, щонайменше один додатковий інгредієнт, що є присутнім у композиції згідно з винаходом, є фармацевтично прийнятним ексципієнтом.

В першому втіленні, композиція згідно з винаходом є розчином.

Ще в одному втіленні, композиція згідно з винаходом є суспензією.

Ще в одному втіленні, композиція згідно з винаходом є твердою речовиною.
Ще в одному втіленні, композиція згідно з винаходом, містить кількість сполуки згідно з винаходом, ефективну для лікування анормального росту клітин.

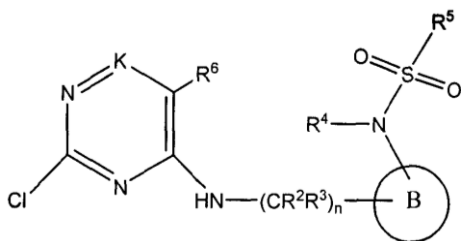
Ще в одному втіленні, винахід стосується композиції, що містить ефективну кількість сполуки згідно з винаходом, і фармацевтично прийнятний носій.

Ще в одному втіленні, винахід стосується композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з винаходом, як визначено вище, фармацевтично прийнятний носій і необов'язково, щонайменше один додатковий медичний або фармацевтичний агенти (надалі в цьому документі згадується як "фармацевтичні композиції згідно з винаходом"). У переважному втіленні, щонайменше один додатковий медичний або фармацевтичний агент є агентом проти раку.

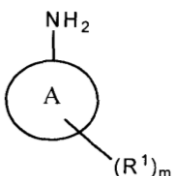
Ще в одному втіленні, винахід стосується композицій корисної для лікування анормального росту клітин у ссавця, що містить ефективну кількість сполуки згідно з винаходом, і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід також стосується способів одержання сполук згідно з винаходом.

В першому втіленні, винахід стосується способу одержання сполуки формули I, що включає сполуку формули,

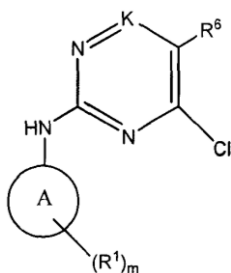


здатну до реакції з сполукою формули

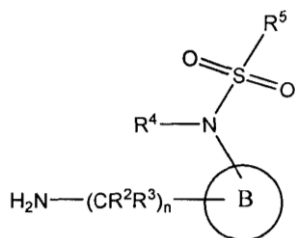


з одержанням сполуки формули I.

Ще в одному втіленні, винахід стосується способу одержання сполук згідно з винаходом, що включає сполуку формули,



здатну до реакції з сполукою формули



5

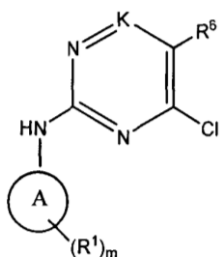
При одержанні сполук винаходу згідно з винаходом, форма проміжної сполуки, що забезпечує найкращу комбінацію характеристик для цієї цілі може бути рутинно вибрана спеціалістом в даній галузі. Такі характеристики включають температуру плавлення, розчинність, експлуатаційні характеристики і вихід проміжної форми сполуки і в результаті полегшує очищення і виділення продукту.

10

Винахід також стосується проміжних сполук, що є корисними для одержання сполук винаходу.

В першому втіленні, винахід стосується проміжних сполук, що мають формулу II:

15



II

в якій A, K, R¹, R⁵ і m є як визначено вище для сполуки формули I.

Винахід також стосується способів лікування анормального росту клітин у ссавця. В першому втіленні, винахід стосується способу лікування анормального росту клітин у ссавця, що включає призначення згаданому ссавцеві кількості сполуки винаходу, що є ефективною в лікуванні анормального росту клітин.

20

Ще в одному втіленні, анормальним ростом клітин є рак.

Ще в одному втіленні, рак вибирають з групи, що включає рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак ободової кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, хворобу Ходжкінса, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитоподібної залози, рак паращитоподібної залози, рак надниркової залози, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак пенісу, рак передміхурової залози, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або уретри, нирково-клітинну карциному, карциному ниркової області тазу, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини спінальної вісі, гліому стовбуру мозку, аденому гіпофізу або комбінацію одного або більше з наведених вище видів раку.

25

30

35

Винахід також стосується способів лікування ракових солідних пухлин у ссавця. В першому втіленні, винахід стосується лікування ракових солідних пухлини у ссавця, яке включає

призначення згаданому ссавцеві кількості сполуки винаходу, яка є ефективною в лікуванні згаданої ракової солідної пухлини.

5 Ще в одному втіленні, ракова солідна пухлина являє собою рак молочної залози, легенів, ободової кишки, мозку, передміхурової залози, шлунку, підшлункової залози, яєчника, шкіри (меланома), ендокринної системи, матки, яєчок та сечового міхура.

10 Ще в одному втіленні, винахід стосується способу лікування анормального росту клітин у ссавця, який включає призначення вказаному ссавцеві кількості сполуки винаходу, яка є ефективною в лікуванні анормального росту клітин, в комбінації з одним або більше протипухлинних агентів, вибраними з групи, яка складається з інгібіторів мітозу, алкілувальних агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактору росту, опромінювання, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної реакції, антитіл, цитотоксичних агентів, антигормонів та анти-андрогенних засобів.

15 Конкретний аспект даного винаходу спрямований на способи лікування або запобігання стану, який супроводжується зниженням кісткової маси у ссавця (включаючи людину), який включає призначення ссавцеві, який потребує такого лікування стану, який супроводжується зниженням кісткової маси, лікувальної кількості сполуки винаходу або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки винаходу. Даний винахід особливо спрямований на такі способи, коли стан, що супроводжується зниженням кісткової маси, являє собою остеопороз, ламкість, остеопорозний перелом, дефект кісток, ідіопатичне зниження кісткової маси у дітей, альвеолярну втрату кісток, зниження маси кісток щелепи, перелом кісток, остеотомію, періодонтит або вrostання протезу.

20 Конкретний аспект даного винаходу спрямований на способи лікування остеопорозу у ссавця (включаючи людину), який включає призначення ссавцеві, який потребує такого лікування остеопорозу, лікувальної кількості сполуки винаходу або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки.

25 Інший аспект даного винаходу спрямований на способи лікування кісткового перелому або остеопорозного перелому у ссавця, який включає призначення ссавцеві, який потребує такого лікування кісткового перелому або остеопорозного перелому, лікувальної кількості сполуки винаходу або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки.

30 Термін "остеопороз" включає первинний остеопороз, такий як старечий, постменопаузальний та ювенільний остеопороз, а також вторинний остеопороз, такий як остеопороз внаслідок гіпертиреозу або синдрому Кушинга (застосування кортикостероїдів), акромегалії, гіпогонадізму, дизостеогенезу та гіпофосфатаземії.

Детальний опис винаходу

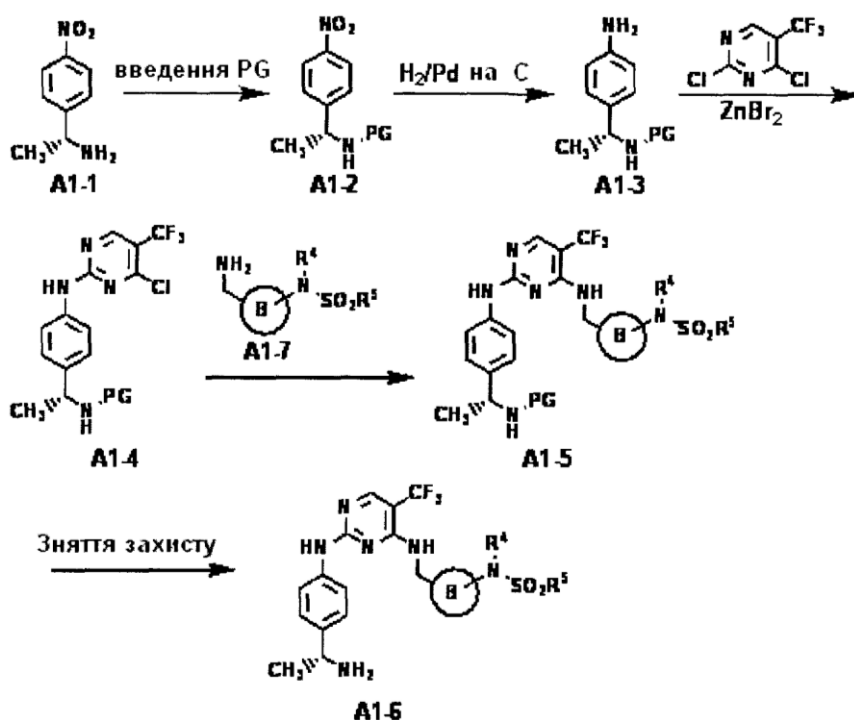
35 Синтез 2,4-Діамінопіримідинів

Сполуки винаходу можуть бути одержані за допомогою наступних загальних способів і детально описаних способів у Експериментальному Розділі.

40 Не обмежуючі способи одержання сульфоніламідів винаходу зображені у наведених нижче Схемах 1-6. Для повної ясності, у Схемах зображені тільки похідні піримідину сполук формули I (тобто, де K сполуки формули I є CH). Однак, подібні способи можуть використовуватися для одержання похідних сполук 1,2,4-триазину формули I (тобто, де K є N).

На Схемі 1 зображений один із способів одержання 2,4-діамінопіримідинів.

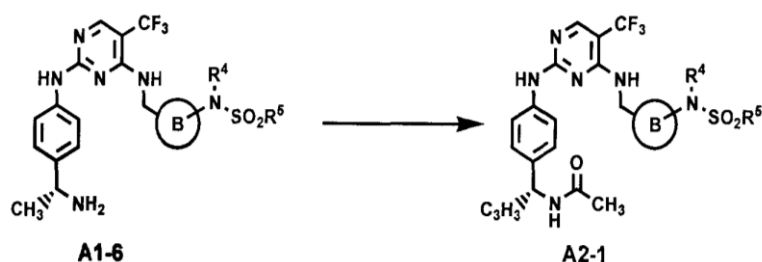
Схема 1



У Схемі 1, аміногрупу сполуки амінітроарилу структури A1-1 захищають (PG = захисною групою такою як BOC) з утворенням захищеної сполуки A1-2. Нітрогрупа A1-2 потім може бути селективно відновлена до відповідного аніліну A1-3, з використанням, наприклад, водню у присутності каталізатора на основі паладію. За допомогою реакції аніліну A1-3 з 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідином, у присутності прийнятної солі цинку (наприклад, $ZnBr_2$), одержують відповідний C-2 продукт приєднання A1-4. За допомогою реакції сполук формули A1-4 з амінами формули A1-7 в основних умовах, одержують сполуку формули I, що має структуру A1-5. Інші сполуки формули I може бути одержана шляхом селективного зняття захисту A1-5 з одержанням аміноалкільної сполуки формули I, що має структуру A1-6.

На Схемі 2 зображений необмежуючий спосіб одержання похідних амідів сполуки формули I.

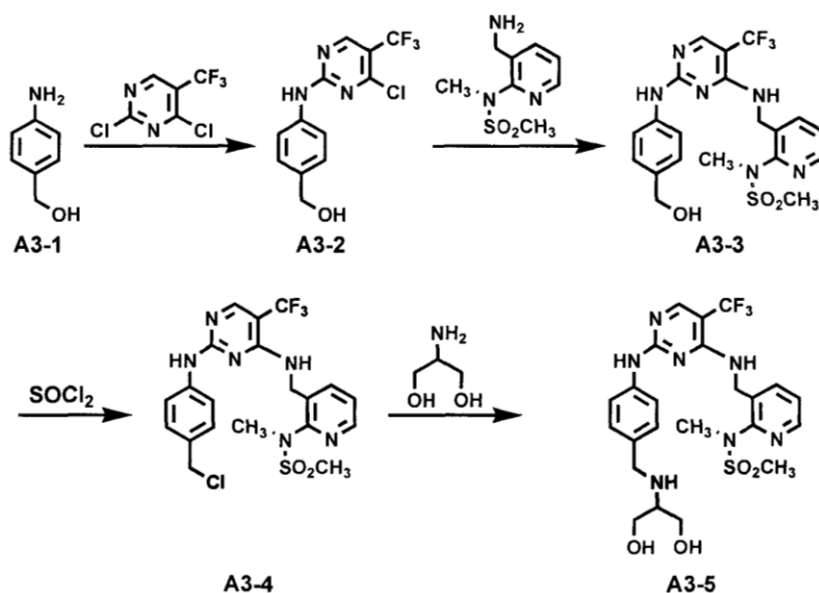
Схема 2



У Схемі 2, аміноалкіл такий як сполука формули I, що має структуру A1-6, може бути підданий взаємодії з кислотним галогенідом (наприклад, ацетилхлоридом) в основних умовах, з одержанням похідного аміду сполуки формули I, що має структуру A2-1.

На Схемі 3 представлений інший загальний необмежуючий спосіб одержання сполук формули I.

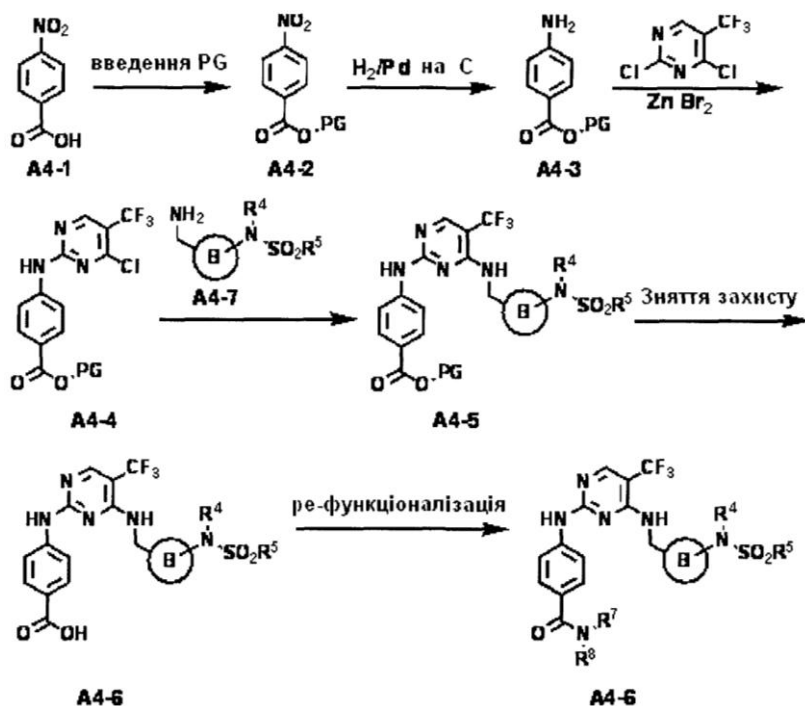
Схема 3



У Схемі 3, гідроксиалкіл-анілін формули A3-1 взаємодіє з 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідином, у присутності солі цинку (наприклад, ZnBr_2) з одержанням відповідного С-2 продукту приєднання A3-2. Шляхом обробки A3-2 аміном формули A3-6, одержують похідні гідроксиалкілу сполуки формули I, що має структуру A3-3. Сполука A3-3 потім може бути селективно перетворена на сполуку формули I, де гідроксильна група замінена іншою реакційноактивною функціональною групою (наприклад, алкілгалогенід або алкілсульфонат). Наприклад, у Схемі 3, гідроксилалкільна сполука формули A3-3 взаємодіє з тіонілхлоридом з одержанням хлоралкілу сполуки формули I, що має структуру A3-4. Сполука A3-4 потім може бути піддана взаємодії з амінами (наприклад, HNR^7R^8) з одержанням похідних аміноалкільних сполук формули I, що мають структуру A3-5. При необхідності, сполуки структури A3-5 можуть використовуватися як вихідний матеріал для одержання інших сполук формули I.

На Схемі 4 представлений ще один загальний необмежуючий спосіб одержання сполук формули I.

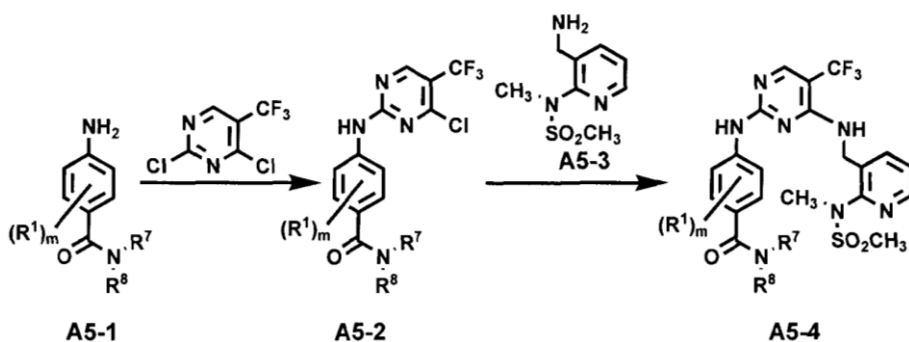
Схема 4



У Схемі 4 кислотну групу сполуки нітробензоату структури A4-1 піддавали захисту з утворенням захищеної сполуки A4-2. Нитрогрупа A4-2 потім може бути селективно відновлена до відповідного аніліну A4-3, з використанням, наприклад, водню, у присутності каталізатора на основі паладію. За допомогою реакції аніліну A4-3 з 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідином, у присутності прийнятної солі цинку (наприклад, ZnBr₂), одержують відповідний C-2 продукт приєднання A4-4. Шляхом обробки сполук хлорпіримідину формули A4-4 амінами формули A4-7 одержують бензоат-захищені сполуки формули I, що мають структуру A4-5. Шляхом селективного зняття захисту сполуки A4-5 можна одержати похідні бензойної кислоти сполуки формули I, що мають структуру A4-6. Похідні бензойної кислоти формули A4-6 потім можуть бути піддані взаємодії з аміном з одержанням похідних амідів сполуки формули I, що мають структуру A4-6.

На Схемі 5 зображений ще один необмежувачий спосіб одержання сполук формули I.

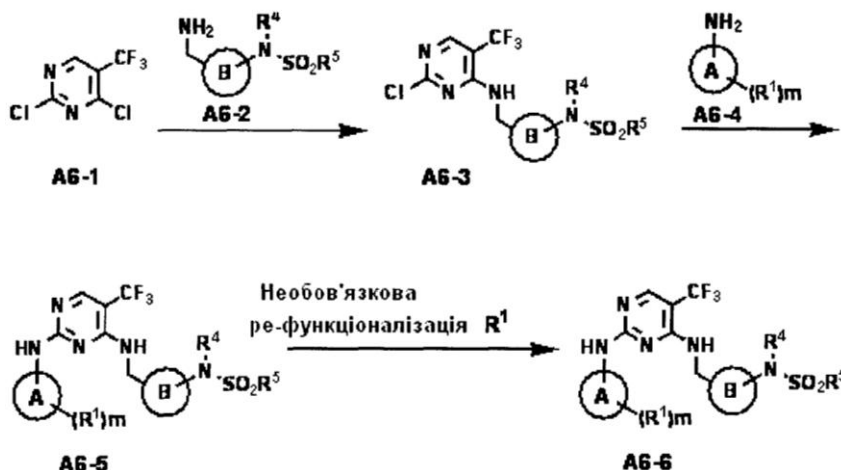
Схема 5



У Схемі 5, сполуку анілінаміду структури A5-1 піддають взаємодії з 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідином, у присутності солі цинку (наприклад, ZnBr₂), з одержанням відповідного C-2 продукту приєднання A5-2. Шляхом обробки сполук хлорпіримідину формули A5-2 аміном формули A5-3 одержують похідні амідів сполук формули I, що мають структуру A5-4. Похідні амідів формули A5-4 можуть використовуватися як вихідний матеріал для одержання інших сполук формули I.

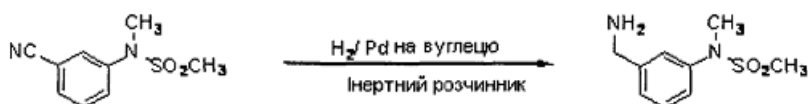
У Схемах 1 і 3-5, 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідин першим утворює С-2 продукт приєднання ("проміжний С4-хлор"). Групу С-4 потім додають шляхом забезпечення взаємодії проміжного С4-хлору з реактивом аралалкіламіно. На Схемі 6 зображений інший необмежуючий спосіб одержання сполук винаходу, де першою утвореною проміжною сполукою є С-4 проміжна сполука приєднання ("проміжний С2-хлор").

Схема 6

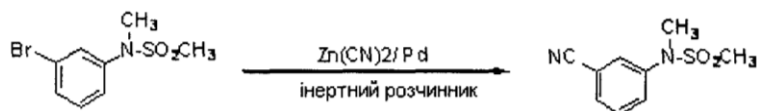


У Схемі 6, 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідин взаємодіє з реактивом аралкіламіно формули A6-2 з одержанням 2-хлорпіримідину продукту приєднання A6-3. За допомогою реакції A6-3 з амінореактивом формули A6-4 одержують сполуку формули I, що має структуру A6-5. В залежності від груп-замісників R¹, сполуки формули A6-5 можуть потім взаємодіяти як описано вище у Схемах 1-5, з одержанням додаткових сполук формули I.

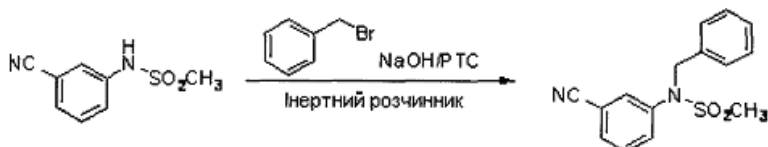
Арилалкіламіни або гетероарилалкіламіни (наприклад, A1-7 у Схемі 1), що приєднані у 4 положенні піримідинового ядра (або у 5 положенні 1,2,4-триазинового ядра) можуть бути одержані з відповідного нітрилу шляхом каталітичної гідрогенізації з використанням каталізаторів, таких як Pd/C або нікель Ренею або відновленням гідридом літійалюмінію, (дивіться Rylander, Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Academic Press, 1979); або за допомогою способів описаних в цьому документі у розділі Приклади.



Нітрильні вихідні матеріали можуть бути придбані з комерційних джерел або одержані з відповідного арил/гетероарилброміду, -йодиду або -трифлату та Zn(CN)₂ з використанням умов Pd сполучення, описаних у Tschaen, D. M., et. al Synthetic Communications (1994), 24, 6, pp 887-890.



Відповідно захищені аміни можуть бути перетворені на інші аміни формули A1-7 (дивіться Схему 1) у відповідності до способів, добре знайомих спеціалістам в даній галузі, наприклад, шляхом N-алкілювання сульфаніліду за умов фазового переходу з використанням умов, описаних у Brehme, R. "Synthesis", (1976), pp113-114.



Як буде зрозуміло спеціалісту в даній галузі, хімічне перетворення на арилгалогеніду або -трифлату або гетероарилгалогеніду або -трифлату на ароматичний або гетероароматичний амін може бути здійснене з використанням умов, описаних в літературі, дивіться Hartwig, J. F.: "Angew. Chem. Int. Ed." (1998), 37, pp. 2046-2067, Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J. F.; Buchwald, S.L.; "Ace. Chem. Res.", (1998), 31, pp 805-818, Wolfe, J. P.; Buchwald, S.L.; "J. Org. Chem.", (2000), 65, pp 1144-1157, Muci, A. R.; Buchwald, S. L.; "Topics in Current Chemistry" (2002), pp 131-209 і та цитовані в даних роботах посилання. Крім того, спеціалісту в даній галузі буде зрозуміло, що такі ж хімічні перетворення з амінування арилу або гетероарилу альтернативно можуть бути здійснені на нітрильних (або первинних амідних) прекурсорах, які забезпечують аміни після відновлення нітрилу (або амиду).

Інші способи одержання проміжних сполук (наприклад, A1-7 у Схемі 1) можна знайти у опублікованій патентній заявці США №. 20040220177, Патенті США № 7,109,335, Патенті США № 7,10,9,337 і РСТ/IB2006/003349, повний зміст кожного з вищезгаданих посилань спеціально включений посиланням в цьому документі.

Як наведено вище, аміни, що містять кільцевий фрагмент А (наприклад, A6-4 у Схемі 6) приєднані у 2 положенні піримідинового ядра (або у 3 положенні 1,2,4-триазинового ядра). Такі аміно-циклічні групи є доступними в продажу або можуть бути одержані за допомогою способів відомих спеціалістам даної галузі. Наприклад, аміни, що містять алкіл-, гідроксил-, карбоксил- і гало-захищені кільцеві фрагменти є доступними у продажу. Крім того, деякі з цих комерційно доступних амінів таких як, наприклад, гало- і гідроксил-заміщених кільцевих сполук, можна піддавати взаємодії з утворенням інших сполук винаходу, використовуючи описані вище способи у розділі Приклади, або способи відомі спеціалістам даної галузі. Такі реакції можуть бути проведені перед реакцією з піримідиновим ядром. Альтернативно, такі реакції можуть бути проведені після приєднання циклічного аміну у C2 положенні піримідинового ядра.

Даний винахід також стосується способу лікування анормального росту клітин у ссавця, включаючи людину, який включає введення згаданому ссавцеві кількості сполуки винаходу, як визначено вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, яка є ефективною в лікуванні анормального росту клітин. В одному втіленні цього способу анормальний ріст клітин являє собою рак, включаючи, але не обмежуючись ними, рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак ободової кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, хворобу Ходжкінса, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитоподібної залози, рак парашитоподібної залози, рак надниркової залози, саркома м'яких тканин, рак уретри, рак пенісу, рак передміхурової залози, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або уретри, нирково-клітинну карциному, карциному ниркової області тазу, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини спінальної вісі, гліому стовбуру мозку, аденому гіпофізу або комбінацію одного або більше з наведених вище видів раку. В одному втіленні спосіб включає введення ссавцеві кількості сполуки винаходу, яка є ефективною в лікуванні згаданої солідної ракової пухлини. В одному переважному втіленні солідна пухлина являє собою рак молочної залози, легенів, ободової кишки, мозку, передміхурової залози, шлунку, підшлункової залози, яєчника, шкіри (меланому), ендокринної системи, матки, яєчок та сечового міхура.

В іншому втіленні згаданого способу згаданий анормальний ріст клітин являє собою доброякісне проліферативне захворювання, включаючи, але не обмежуючись ними, псоріаз, доброякісну гіперплазію передміхурової залози або рестеноз.

Даний винахід також стосується способу лікування анормального росту клітин у ссавця, який включає введення згаданому ссавцеві кількості сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, яка є ефективною в лікуванні анормального росту клітин, в комбінації з одним або більше протипухлинних агентів, вибраних з групи, яка складається з інгібіторів мітозу, алкілувальних агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактора росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антитіл, цитотоксичних агентів, антигормонів та анти-андрогенних засобів.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування анормального росту клітин у ссавця, включаючи людину, яка включає кількість сполуки винаходу, як визначено вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, яка є ефективною в лікуванні анормального росту клітин, та фармацевтично прийнятний носій. В одному втіленні

згаданої композиції згаданий аномальний ріст клітин являє собою рак, включаючи, але не обмежуючись ними, рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунку, рак ободової кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрію, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, хворобу Ходжкінса, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитоподібної залози, рак парашитоподібної залози, рак надниркової залози, саркома м'яких тканин, рак уретри, рак пенісу, рак передміхурової залози, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або уретри, нирково-клітинну карциному, карциному ниркової області тазу, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини спінальної вісі, гліому стовбуру мозку, аденому гіпофізу або комбінацію одного або більше з наведених вище видів раку. В іншому втіленні згаданої фармацевтичної композиції згаданий аномальний ріст клітин являє собою доброякісне проліферативне захворювання, включаючи, але не обмежуючись ними, псоріаз, доброякісну гіперплазію передміхурової залози або ретенноз.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування аномального росту клітин у ссавця, яка містить сполуку винаходу, як визначено вище, або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват або проліки, що є ефективною в лікуванні аномального росту клітин і інший протипухлинний агент, вибраний з групи, яка складається з інгібіторів мітозу, алкілувальних агентів, антиметаболітів, інтеркалюючих антибіотиків, інгібіторів фактора росту, інгібіторів клітинного циклу, ферментів, інгібіторів топоізомерази, модифікаторів біологічної відповіді, антитіл, цитотоксичних агентів, антигормонів та анти-андрогенних засобів.

Даний винахід також стосується способу для лікування розладу, пов'язаного з ангіогенезом у ссавця, включаючи людину, який включає введення згаданому ссавцеві кількості сполуки винаходу, як визначено вище, або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, яка є ефективною в лікуванні згаданого розладу, в комбінації з одним або більше наведених вище протипухлинних агентів. Такі розлади включають такі ракові пухлини, як меланому; очні розлади такі як пов'язана з віком дегенерація сітківки, підозрюваний синдром очного гістоплазмозу, а також неоваскуляризацію сітківки в результаті проліферативної діабетичної ретинопатії; ревматоїдний артрит; розлади, пов'язані із зниженням кісткової маси такі як остеопороз, хвороба Педжета, гуморальна гіперкальціємія при злоякісних новоутвореннях, гіперкальціємію внаслідок метастазування пухлин в кістки, а також остеопороз, викликаний лікуванням глюкокортикоїдами; ретенноз коронарних артерій; та деякі мікробні інфекції, включаючи ті, що пов'язані з мікробними патогенами з числа аденовірусу, хантавірусів, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis* та *Streptococcus* групи A.

Даний винахід також стосується способу (та фармацевтичної композиції для) лікування аномального росту клітин у ссавця, який включає кількість сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або проліків, в комбінації з однією або більше речовин, вибраних з анти-ангіогенних агентів, інгібіторів перетворення сигналу та антипроліферативних агентів, кількості яких разом є ефективними в лікуванні згаданого аномального росту клітин.

Анти-ангіогенні агенти, такі як інгібітори MMP-2 (матрикс-металопротейназа 2), інгібітори MMP-9 (матрикс-металопротейназа 9) та інгібітори ЦОГ-II (циклооксигеназа II), можуть використовуватися в поєднанні з сполукою винаходу в способах та фармацевтичних композиціях, описаних в цьому документі. Приклади придатних для використання інгібіторів ЦОГ-II включають CELEBREX™ (целекоксиб), Vextra (валдекоксиб), паракоксиб, Vioxx (рофекоксиб) та Arcoxia (еторікоксиб). Приклади придатних для використання інгібіторів матрикс-металопротейназ описані у WO 96/33172 (опублікована 24 жовтня 1996), WO 96/27583 (опублікована 7 березня 1996), Європейській Патентній Публікації № EP0818442, Європейській Патентній Публікації № EP1004578, WO 98/07697 (опублікована 26 лютого 1998), WO 98/03516 (опублікована 29 січня 1998), WO 98/34918 (опублікована 13 серпня 1998), WO 98/34915 (опублікована 13 серпня 1998), WO 98/33768 (опублікована 6 серпня 1998), WO 98/30566 (опублікована 16 липня 1998), Європейській Патентній Публікації 606,046 (опублікована 13 липня 1994), Європейській Патентній Публікації 931,788 (опублікована 28 липня 1999), WO 90/05719 (опублікована 31 травня 1990), WO 99/52910 (опублікована жовтня 21, 1999), WO 99/52889 (опублікована 21 жовтня 1999), WO 99/29667 (опублікована 17 червня 1999), Міжнародній Патентній Публікації № WO 99/007675, Європейській Патентній Заявці № 99302232,1 (подана 25 березня 1999), патентній заявці Великобританії № 9912961,1 (подана 3 червня 1999), Патенті США № 7,030,242, Патенті США № 5,863,949 (виданий 26 січня 1999), Патенті США 5,861,510 (виданий 19 січня 1999) та Європейській Патентній Публікації 780,386

(опублікована 25 червня 1997), всі з яких включені до цього документу як посилання у всій їх повноті. Переважними інгібіторами MMP-2 та MMP-9 є ті, які не володіють або володіють незначною здатністю інгібувати MMP-1. Більш переважними є ті, які селективно інгібують MMP-2 та/або MMP-9 відносно до інших матрикс-металопротейназ (тобто, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 та MMP-13).

Деякі конкретні приклади інгібіторів MMP, що є придатними для використання в сполученні з сполуками представленого винаходу являють собою AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 та сполуки, наведені в наступному переліку:

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклопентил)аміно]пропіонова кислота;

гідроксиамід 3-ексо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти;

гідроксиамід (2R,3R) 1-[4-(2-хлор-4-фторбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;

гідроксиамід 4-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїлциклобутил)аміно]пропіонова кислота;

гідроксиамід 4-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-4-карбонової кислоти;

гідроксиамід 3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідропіран-3-карбонової кислоти ;

гідроксиамід (2R,3R) 1-[4-(4-фтор-2-метилбензилокси)бензолсульфоніл]-3-гідрокси-3-метилпіперидин-2-карбонової кислоти;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(1-гідроксикарбамоїл-1-метилетил)аміно]пропіонова кислота;

3-[[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніл]-(4-гідроксикарбамоїлтетрагідропіран-4-іл)аміно]пропіонова кислота;

гідроксиамід 3-ексо-3-[4-(4-хлорфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти; гідроксиамід 3-ендо-3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]-8-оксабіцикло[3,2,1]октан-3-карбонової кислоти; і

гідроксиамід 3-[4-(4-фторфенокси)бензолсульфоніламіно]тетрагідрофуран-3-карбонової кислоти;

і фармацевтично прийнятні солі, сольвати і проліки згаданих сполук.

Інгібітори VEGF, наприклад, SU-11248, SU-5416 та SU-6668 (Sulen Inc. of South San Francisco, California, USA) також можуть скомбіновані з сполукою винаходу. Інгібітори VEGF описані, наприклад, в WO 99/24440 (опублікована 20 травня 1999), Міжнародний Заявці PCT PCT/IB99/00797 (подана 3 травня 1999), в WO 95/21613 (опублікована 17 серпня 1995), WO 99/61422 (опублікована 2 грудня 1999), Патент США 5,834,504 (виданий 10 листопада 1998), WO 98/50356 (опублікована 12 листопада 1998), Патент США 5,883,113 (виданий 16 березня 1999), Патент США 5,886,020 (виданий 23 березня 1999), Патент США 5,792,783 (виданий 11 серпня 1998), Патент США № US 6,653,308 (виданий 25 листопада 2003), WO 99/10349 (опублікована 4 березня 1999), WO 97/32856 (опублікована 12 вересня 1997), WO 97/22596 (опублікована 26 червня 1997), WO 98/54093 (опублікована 3 грудня 1998), WO 98/02438 (опублікована 22 січня 1998), WO 99/16755 (опублікована 8 квітня 1999) та WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998), всі з яких включені в цей документ шляхом посилання у всій їх повноті. Іншими прикладами деяких специфічних інгібіторів VEGF є IM862 (Cytran Inc. of Kirkland, Washington, USA); Avastin, анти-VEGF моноклональне антитіло від Genentech, Inc. of South San Francisco, California; та ангіозим, синтетичний рибозим від Ribozyme (Boulder, Colorado) та Chiron (Emeryville, California).

Інгібітори рецептора ErbB2, такі як GW-282974 (Glaxo Wellcome pic) та моноклональні антитіла AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. of The Woodlands, Texas, USA) та 2B-1 (Chiron), можуть вводитися в комбінації з сполукою винаходу. Такі erbB2 інгібітори включають Герцептин, 2C4 та пертузумаб. Вказані інгібітори erbB2 включають описані в WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998), WO 99/35146 (опублікована 15 липня 1999), WO 99/35132 (опублікована 15 липня 1999), WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998), WO 97/13760 (опублікована 17 квітня 1997), WO 95/19970 (опублікована 27 липня 1995), Патент США 5,587,458 (виданий 24 грудня 1996) та Патент США 5,877,305 (виданий 2 березня 1999), всі з яких включені до даного опису шляхом посилання у всій їх повноті. Інгібітори рецептора ErbB2, корисні у представленому винаході, також описані у Патенті США № 6,465,449 і Патенті США № 6,284,764, обидва включені в цей

документ шляхом посилання у всій їх повноті. Інші інгібітори рецептора *erbB2* включають TAK-165 (Takeda) та GW-572016 (Glaxo-Wellcome).

Також продемонстровано, що різноманітні інші сполуки, такі як похідні стиrolу, володіють інгібувальними властивостями по відношенню до тирозинкінази, і деякі з інгібіторів тирозинкінази були ідентифіковані, як інгібітори рецептора *erbB2*. Нещодавно п'ять Європейських патентних публікацій, а саме EP 0566226 A1 (опублікована 20 жовтня 1993), EP 0602851 A1 (опублікована 22 червня 1994), EP 0635507 A1 (опублікована 25 січня 1995), EP 0635498 A.1 (опублікована 25 січня 1995) та EP 0520722 A1 (опублікована 30 грудня 1992), посилаються на деякі біциклічні похідні, зокрема, похідні хіназоліну, як такі, що володіють протираковими властивостями, які є результатом інгібувальних властивостей по відношенню до тирозинкінази. Також, публікація міжнародної патентної заявки WO 92/20642 (опублікована 26 листопада 1992) згадує деякі біс-моно- та біциклічні арильні та гетероарильні сполуки як інгібітори тирозинкінази, які є корисними в інгібуванні аномальної проліферації клітин. Публікації міжнародних патентних заявок WO96/16960 (опублікована 6 червня 1996), WO 96/09294 (опублікована 6 березня 1996), WO 97/30034 (опублікована 21 серпня 1997), WO 98/02434 (опублікована 22 січня 1998), WO 98/02437 (опублікована 22 січня 1998) та WO 98/02438 (опублікована 22 січня 1998), також згадують заміщені біциклічні гетероароматичні похідні як інгібітори тирозинкінази, які є корисними для досягнення тієї ж цілі. Іншими патентними заявками, які згадують протиракові сполуки, є публікація міжнародної патентної заявки WO 00/44728 (опублікована 3 серпня 2000), EP 1029853A1 (опублікована 23 серпня 2000) та WO01/98277 (опублікована 12 грудня 2001), всі з яких включені в цей документ посиланням у всій їх повноті.

Інші антипроліферативні агенти, які можуть бути використані із сполуками представленого винаходу, включають інгібітори ферменту фарнезилпротеїнтрансферази та інгібітори рецепторної тирозинкінази PDGFr, включаючи сполуки, розкриті та заявлені в наступних патентних заявках США: 09/221946 (подана 28 грудня 1998); 09/454058 (подана 2 грудня 1999); 09/501163 (подана 9 лютого 2000); 09/539930 (подана 31 березня 2000); 09/202796 (подана 22 травня 1997); 09/384339 (подана 26 серпня 1999) та 09/383755 (подана 26 серпня 1999); та сполуки, розкриті та заявлені в наступних тимчасових патентних заявках США: 60/168207 (подана 30 листопада 1999); 60/170119 (подана 10 грудня 1999); 60/177718 (подана 21 січня 2000); 60/168217 (подана 30 листопада 1999) та 60/200834 (подана 1 травня 2000). Кожна з вищезгаданих патентних заявок та тимчасових патентних заявок включена в цей документ як посилання у всій її повноті.

Сполука винаходу також може використовуватися з іншими агентами, корисними в лікуванні аномального росту клітин або раку, включаючи, але не обмежуючись ними, агенти, здатні підсилювати протипухлинні імунні відповіді такі як антитіла CTLA4 (цитотоксичний лімфоцитарний антиген 4) та інші агенти, здатні блокувати CTLA4; а також антипроліферативні агенти такі як інші інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази, наприклад, інгібітори фарнезилпротеїнтрансферази, описані в посиланнях, наведених вище в розділі "Передумови винаходу". Специфічні антитіла проти CTLA4, які можуть використовуватися у представленому винаході, включають описані в тимчасовій заявці США 60/113,647 (подана 23 грудня 1998), що включена в цей документ як посилання у всій її повноті.

Сполука формули I може застосовуватися як окрема терапія або може включати одну або більше інших протипухлинних речовин, наприклад, вибраних з числа, інгібіторів мітозу, наприклад, вінбластину; алкілюючих агентів, наприклад, цис-платину, оксаліплатину, карбоплатину та циклофосфаміду; антиметаболітів, наприклад, 5-фторурацилу, капецитабіну, цитозин арабіозиду та гідроксисечовини або, наприклад, одного з переважних антиметаболітів, розкритих в Європейській Патентній Заявці № 239362, таких як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноїл)-L-глутамінова кислота; інгібітори фактора росту; інгібітори клітинного циклу; інтеркалюючі антибіотики, наприклад, адриаміцин та блеоміцин; ферменти, наприклад, інтерферон; та анти-гормони, наприклад, анти-естрогени, такі як Nolvadex (тамоксифен) або, наприклад, анти-андрогени, такі як Casodex (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіонанлід).

Сполуки представленого винаходу можуть використовуватися окремо або в сполученні з одним або більше з різноманітних протиракових агентів або агентів для допоміжної терапії. Наприклад, сполуки за даним винаходом можуть використовуватися з цитотоксичними агентами, наприклад, одним або більше, вибраних з групи, що складається з наступних: кампттецин, іринотекан HCl (Камптосар), едотекарин, SU-11248, епірубіцин (Еленц), доцетаксел (Таксотер), паклітаксел, ритуксимаб (Ритуксан), бевацизумаб (Авастин), іматиніб мезилат (Глівак), Ербітукс, гефітініб (Іреса) та їх комбінації. Винахід також передбачає

використання сполук представленого винаходу разом з гормональною терапією, наприклад, екземестан (Аромазин), Лупрон, анастрозол (Аримідекс), тамоксифену цитрат (Нолвадекс), Трелстар та їх комбінації. Додатково, винахід забезпечує сполуку представленого винаходу окремо або в комбінації з одним або більше продуктів для підтримуючої терапії, наприклад,

5 продуктів, вибраних з групи, що складається з Філграстиму (Неупоген), ондансетрону (Зофран), Фрагміну, Прокриту, Алокі, Еменду або з їх комбінаціями. Така супутня терапія може бути досягнута шляхом одночасного, послідовного або окремого введення окремих компонентів лікування.

10 Сполуки винаходу можуть використовуватися з протипухлинними агентами, алкілювальними агентами, антиметаболітами, антибіотиками, протипухлинними агентами рослинного походження, похідними камптотецину. Інгібіторами тирозинкінази, антитілами, інтерферонами та/або модуляторами біологічних відповідей. З цієї точки зору далі наведено не обмежуючий перелік прикладів других агентів, які можуть використовуватися з сполуками винаходу.

15 - Алкілювальні агенти включають, але не обмежуються ними, N-оксид іпритного азоту, циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, бусульфамід, мітобронітол, карбоксон, тіотеп, ранімустин, німустин, темозоломід, AMD-473, альтретамін, AP-5280, апазиквон, бросталіцин, бендамустин, кармустин, естрамустин, фотемустин, глүфосфамід, іфосфамід, KW-2170, мафосфамід та мітолактол; координаційні алкілювальні сполуки платини, включаючи, але не обмежуються ними, цис-платин, карбоплатин, ептаплатин, лобоплатин, недаплатин,

20 оксаліплатин або сатрплатин;
- Антиметаболіти включають, але не обмежуються ними, метотрексат, 6-меркаптопурину рибозид, меркаптопурин, 5-фторурацил (5-ФУ) окремо або в комбінації з лейковорином, тегафуром, UFT, доксіфлуридином, кармофуром, цитарабіном, цитарабіну октофосфатом, еноцитабіном, S-1, гемцитабіном, флударабіном, 5-азецитидином, капецитабіном, кладрибіном, клофарабіном, децитабіном, ефлорнітином, етинілцитидином, цитозину арабінозидом, гідроксисечовиною, TS-1, мелфаланом, неларабіном, нолатрекседом, окфосфатом, динатрію преметрекседом, пентостатином, пелітрексолом, ралтітрекседом, триапіном, триметрекседом, відарабіном, вінкрістином, вінорельбіном; або, наприклад, одним з переважним антиметаболітів, розкритих в Європейській Патентній Заявці № 239362, таким як N-{5-[N-(3,4-

25 дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиламіно]-2-теноїл}-L-глутамінова кислота;
- Антибіотики включають, але не обмежуються ними: акларубіцин, актиномицин D, амрубіцин, анаміцин, блеоміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, елзамітруцин, епірубіцин, галарубіцин, ідарубіцин, мітоміцин C, неморубіцин, неокарзиностатин, пепломіцин, пірарубіцин, ребеккаміцин, стимуламер, стрептозоцин, валрубіцин або циностатин;

35 - Агенти гормональної терапії, наприклад, екземестан (Аромазин), Лупрон, анастрозол (Аримідекс), доксекальциферол, фадрозол, форместан, анти-естрогени такі як тамоксифену цитрат (Нолвадекс) та фулвестрант, Трелстар, тореміфен, ралоксифен, лазофоксифен, летрозол (Фемара) або анти-андрогени такі як бікалутамід, флутамід, міфепристон, нілутамід, Casodex® (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіонанілід) та їх комбінації;

40 - Протипухлинні речовини рослинного походження включають, наприклад, речовини, вибрані з числа інгібіторів мітозу, наприклад, вінбластин, доцетаксель (Таксотер) та паклітаксель;

45 - Цитотоксичні агенти, які інгібують топоізомеразу включають один або більше агентів, вибраних з групи, яка складається з акларубіцину, амонафід, белотекану, камптотецину, 10-гідроксикамптотецину, 9-аміокамптотецину, дифломотекану, іринотекану HCl (Камптосар), едотекарину, епірубіцину (Еленц), етопозиду, ексатекану, гіматекану, луртотекану, мітоксантрон, пірарубіцину, піксантрон, рубітеккану, собузоксану, SN-38, тафлупозиду і топотекану, а також їх комбінацій;

50 - Імунологічні засоби включають інтерферони та численні інші засоби, які підсилюють імунітет. Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2a, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1a або інтерферон гама-n1. Інші агенти включають філграстим, лентінан, сизофілан, TheraCys, убенімекс, WF-10, алдеслейкін, алемтузумаб, BAM-002, дакарбазин, даклізумаб, денілейкін, гемтузумаб, озогаміцин, ібритумомаб, імівімо, ленограстим, лентінан, вакцина проти меланоми (Corixa), молграмостим, OncoVAX-CL, сарграмостим, тазонермін, теклейкін, тималазин, тозитумомаб, Вірулізин, Z-100, епратузумаб, мітумомаб, ореговомаб, пемтумомаб, Provenge;

55 - Модулятори біологічної відповіді являють собою агенти, які модифікують механізми захисту живих організмів або біологічні відповіді такі як виживання, ріст або диференціація

тканинних клітин, для спрямування їх до набуття протипухлинної активності. Такі агенти включають крестин, лентінан, сизофіран, піцибаніл або убенімекс.

- Інші протиракові агенти включають алітретиноїн, ампліген, атразентан, бексаротен, бортезоміб, Босентан, кальцітріол, екзизулід, фінастерид, фотемустин, ібандронову кислоту, мілтефозин, мітоксантрон, l-аспарагіназу, прокарбазин, дакарбазин, гідроксикарбамід, пегарспаргазу, пентостатин, тазаротен, TLK-286, Velcade, Tarceva або третиноїн;

- Інші анти-ангогенні сполуки включають ацитретин, фенкретинід, талідомід, холендронову кислоту, ангіостатин, аплідін, ціленгтід, комбретастатин, А-4, ендостатин, галофугінон, ребімастат, ремоваб, Ревлімід, скваламін, україн та Витаксин;

- Координаційні сполуки платини включають, але не обмежуючись ними, цис-платин, карбоплатин, недаплатин або оксалиплатин;

- Похідні камптотецину включають, але не обмежуючись ними, камптотецин, 10-гідроксикамптотецин, 9-амінокамптотецин, іринотекан, SN-38, едотекарин та топотекан;

- Інгібітори тирозинкінази - Іреса або SU5416;

- Антитіла включають Герцептин, Ербітукс, Авастин або Ритуксимаб; і

- Інтерферони включають інтерферон альфа, інтерферон альфа-2а, інтерферон альфа-2b, інтерферон бета, інтерферон гама-1а або інтерферон гама-п1.

"Аномальний ріст клітин", в даному контексті, якщо не вказано інше, означає ріст клітин, який відбувається незалежно від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, втрата контактного інгібування). Аномальний ріст клітин включає аномальний ріст: (1) пухлинних клітин (пухлин), які проліферують шляхом експресії мутантної тирозинкінази або надмірної експресії рецепторної тирозинкінази; (2) доброякісні і злоякісні клітини при інших проліферативних захворюваннях, при яких виникає аберантна активація тирозинкінази; (4) будь-які пухлини, які проліферують за допомогою рецепторних тирозинкіназ; (5) будь-які пухлини, які проліферують за допомогою аберантної активації серин/треонін кіназ; і (6) доброякісні і злоякісні клітини при інших проліферативних захворюваннях, при яких виникає аберантна активація серин/треонінкінази.

Сполуки за даним винаходом є потужними інгібіторами FAK протеїнтирозинкіназ, і, таким чином, всі вони пристосовані для терапевтичного застосування як антипроліферативні агенти (наприклад, протиракові), протипухлинні (наприклад, ефективні проти солідних пухлин), проти ангіогенезу (наприклад, припинення або профілактика проліферації кровеносних судин) у ссавців, особливо у людей. Зокрема, сполуки представленого винаходу є придатними для використання у запобіганні та лікуванні різноманітних гіперпроліферативних розладів у людей таких як злоякісні та доброякісні пухлини печінки, нирки, сечового міхура, молочної залози, шлунку, яєчника, колоно-ректальної області, передміхурової залози, підшлункової залози, легенів, вульви, щитоподібної залози, карциноми печінки, саркоми, гліобластоми, пухлини голови та шиї, а також інші гіперпластичні стани такі як доброякісна гіперплазія шкіри (наприклад, псоріаз) та доброякісна гіперплазія передміхурової залози (наприклад, ДГП). Крім того, очікується, що сполука представленого винаходу може володіти активністю проти широкого спектру видів лейкемії та лімфоїдних злоякісних новоутворень.

В одному переважному втіленні даного винаходу рак вибраний з наступного: раку легенів, раку кісток, раку підшлункової залози, раку шкіри, раку голови або шиї, шкірної або внутрішньоочної меланоми, раку матки, раку яєчника, гінекологічного раку, раку прямої кишки, раку анальної області, раку шлунку, раку ободової кишки, раку молочної залози, раку матки, карциноми фаллопієвих труб, карциноми ендометрію, карциноми шийки матки, карциноми піхви, карциноми вульви, хвороби Ходжкінса, раку стравоходу, раку тонкого кишечника, раку ендокринної системи, раку щитоподібної залози, раку парашитоподібної залози, раку надниркової залози, саркоми м'якої тканини, раку уретри, раку пенісу, раку пласких клітин, раку передміхурової залози, хронічної або гострої лейкемії, лімфоцитарних лімфом, раку сечового міхура, раку нирки або уретри, нирково-клітинної карциноми, карциноми ниркової області тазу, новоутворень центральної нервової системи (ЦНС), первинної лімфоми ЦНС, пухлин спінальної вісі, мозку, аденоми гіпофізу або комбінації одного або більше з наведених вище видів раку.

В більш переважному втіленні рак вибраний із солідних пухлин таких як, але не обмежуючись ними, рак молочної залози, легенів, ободової кишки, мозку, передміхурової залози, шлунку, підшлункової залози, яєчника, шкіри (меланома), ендокринної системи, матки, яєчок та сечового міхура.

Сполуки представленого винаходу також можуть бути придатними для використання в лікуванні додаткових розладів, при яких має місце аномальна експресія взаємодії ліганд/рецептор або активація, або сигнальні події, в які залучені різноманітні протеїнтирозинкінази. Такі розлади можуть включати розлади нейронної, гліальної,

астроцитальної, гіпоталамічної та іншої залозистої, макрофагальної, епітеліальної, стромальної і бластоцеліакальної природи, при яких має місце аномальне функціонування, експресія, активація або проведення сигналу тирозинкіназами erbB. Крім того, сполуки представленого винаходу можуть знайти терапевтичне застосування при запальних, ангіогенних та імунологічних розладах, в яких залучені як ідентифіковані, так і ще не ідентифіковані тирозинкінази, які інгібуються сполуками представленого винаходу.

Конкретний аспект даного винаходу спрямований на способи лікування або запобігання стану, який присутній з низькою кістковою масою у ссавця (включаючи людину), які включають введення ссавцеві, який потребує такого лікування стану, який супроводжується зниженням кісткової маси, лікувальної кількості сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки.

Даний винахід, зокрема, спрямований на такі способи, коли стан, що супроводжується зниженням кісткової маси, являє собою остеопороз, ламкість, остеопорозний перелом, дефект кісток, ідіопатичне зниження кісткової маси у дітей, альвеолярна втрата кісток, зниження маси кісток щелепи, перелом кісток, остеотомію, періодонтит або вrostання протезу.

Конкретний аспект даного винаходу спрямований на способи лікування остеопорозу у ссавця (включаючи людину), які включають введення ссавцеві, який потребує такого лікування остеопорозу, лікувальної кількості сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки.

Інший аспект даного винаходу спрямований на способи лікування кісткового перелому або остеопорозного перелому у ссавця, які включають введення ссавцеві, який потребує такого лікування кісткового перелому або остеопорозного перелому, лікувальної кількості сполуки Формули (I) або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки.

Термін "остеопороз" включає первинний остеопороз такий як старечий, постменопаузальний та ювенільний остеопороз, а також вторинний остеопороз, такий як остеопороз внаслідок гіпертиреозу або синдрому Кушинга (застосування кортикостероїдів), акромегалії, гіпогонадізму, дизостеогенезу та гіпофосфатаземії.

Термін "лікування" в даному контексті, якщо не вказано інакше, означає обернення, полегшення, інгібування прогресу або запобігання розладу або стану, до якого застосовується цей термін, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", в даному контексті, якщо не вказано інше, означає акт лікування як "лікування", визначене вище.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, як описано вище в цьому документі, в поєднанні з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, розбавником або носієм.

Крім того, винахід забезпечує спосіб одержання фармацевтичної композиції винаходу, що включає змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, як описано вище в цьому документі, в поєднанні з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, розбавником або носієм.

Для описаного вище терапевтичного застосування дозування буде звичайно варіювати в залежності від того, яка сполука застосовується, способу введення, бажаного лікування і наявного розладу. Добові дози сполуки формули (I)/солі/сольвату (активний інгредієнт) може знаходитися в інтервалі від 1 мг до 1 г, переважно від 1 мг до 250 мг, більш переважно від 10 мг до 100 мг.

Даний винахід також включає композиції із сповільненим вивільненням.

Як наведено вище, сполуки винаходу є придатними для використання для лікування аномального росту клітин так, наприклад, раку. Не обмежуючись теорією, Винахідники впевнені, що сполуки винаходу є придатними для використання для лікування або запобігання аномальному росту клітин шляхом інгібування FAK кіназ.

Дослідження In Vitro і In Vivo

Як наведено вище, сполуки винаходу є придатними для використання як інгібітори рецепторів тирозинкіназ таких як, наприклад, FAK, Aurora-1, Aurora-2, HgK і Pyk. Способи визначення in vitro і in vivo активності цих сполук, інгібіторів рецепторів тирозинкіназ описані нижче:

А. Активність FAK In-vitro:

Активність сполук винаходу in vitro може бути визначена за наступною методикою. Більш конкретно, наступний аналіз забезпечує спосіб визначення того, чи інгібують сполуки винаходу активність тирозинкінази каталітичного конструктору FAK(410-689). Аналіз виконаний у форматі на базі ELISA, вимірювання інгібування poly-glu-tyr фосфорилування FAK(410-689).

Протокол аналізу включає три частини:

- I. Очищення та розщеплення His-FAK(410-689)
- II. Активацію FAK410-689 (те ж саме, що й FAKcd)
- III. ELISA FAKcd кінази

Матеріали:

- 5 -Ni-NTA агароза (Qiagen)
- колонка -ХК-16 (Amersham-Pharmacia)
- 300 мМ Імідизолу
- препаративна колонка Superdex 200 HiLoad 16/60 (Amersham Biotech.)
- антитіло: анти-фосфотирозин HRP-кон'юговане Рy20 (перетворення лабораторне)
- 10 -FAKcd: очищене та активоване нами
- TMB Microwell субстрат пероксидази (Oncogene Research Products #CL07)
- BSA: Sigma #A3294
- Твін-20: Sigma #P1379
- ДМСО: Sigma #D-5879
- 15 -D-ФБР: Gibco #14190-037
- Реактиви для очищення:
- Буфер А: 50 мМ HEPES pH 7,0
- 500 мМ NaCl
- 0,1 мМТСЕР
- 20 Таблетки повного коктейлю інгібіторів протеази CompleteTM (Roche)
- Буфер В: 25 мМ HEPES pH 7,0
- 400 мМ NaCl
- 0,1 мМТСЕР
- Буфер С: 10 мМ HEPES pH 7,5
- 25 200 мМ сульфату амонію
- 0,1 мМТСЕР
- Реактиви для активації:
- FAK(410-689): 3 пробірки заморожених аліквот 150 мкл/пробірку до загального об'єму 450 мкл при концентрації 1,48 мг/мл (660 мкг)
- 30 -His-Src(249-524): ~0,74 мг/мл запасний в 10 мМ HEPES, 200 мМ (NH₄)₂SO₄
- Src буфер реакції (Upstate Biotech):
- 100 мМ Трис-НСl pH 7,2
- 125 мМ MgCl₂
- 25 мМ MnCl₂
- 35 2 мМ EDTA
- 250 мкМ Na₃VO₄
- 2 мМ DTT
- коктейль Mn²⁺/АТФ (Upstate Biotech)
- 75 мМ MnCl₂
- 40 500 мкМ АТФ
- 20 мМ MOPS pH 7,2
- 1 мМ Na₃VO₄
- 25 мМ гліцерофосфату
- 5 мМ EGTA
- 45 1 мМ DTT
- АТФ: 150 мМ готовий
- MgCl₂: 1М готовий
- DTT: 1М готовий
- Реактиви для FAKcd кінази ELISA
- 50 -Буфер фосфорилування:
- 50 мМ HEPES, pH7,5
- 125 мМ NaCl
- 48 мМ MgCl₂
- Буфер для промивання: TBS+0,1% Твін-20,
- 55 -Буфер для блокування:
- Трис буфер сольовий розчин, 3% BSA
- 0,05% Твін-20, фільтрований,
- Буфер для покриття планшетів:
- 50 мг/мл Poly-Glu-Tyr (Sigma #P0275) в фосфатному сольовому буферному розчині (D-ФБР),
- 60 -АТФ: 0,1М АТФ в Н₂О або HEPES, pH 7

Примітка: АТФ буфер для аналізу: виготовляють як 75 мкМ АТФ в PBS, таким чином, що 80 мкл в 120 мкл об'єму реакції = 50 мкМ кінцева концентрація АТФ.

I. Очищення His-FAKcd(410-689):

1. Ресуспендують 130 г пасти клітин бакуловірусу, що містить надмірно експресований рекомбінантний білок His-FAKcd410-689 в 3 об'ємах (400 мл) Буферу А.
2. Лізують клітини, пропускаючи їх крізь мікрофлюїдизатор.
3. Видаляють уламки клітин шляхом центрифугування при температурі 4°C протягом 35 хв при 14000 об./хв в роторі Sorval SLA-1500.
4. Переносять супернатант до чистої пробірки та додають 6,0 мл Ni-NTA агарози (Qiagen)
5. Інкують суспензію при обережному струшуванні при температурі 4°C протягом 1 год.
6. Центрифугують суспензію при 700×g в бакет-роторі, що коливається.
7. Відкидають супернатант та ресуспендують агарозні гранули в 20,0 мл Буферу А
8. Переносять гранули на колонку ХК-16 (Amersham-Pharmacia), приєднану до FPLCTM.
9. Промивають агарозні гранули 5 об'ємами колонки Буферу А та елюють з колонки з покривним градієнтом Буферу А, що містить 300 мМ Імідизолу.
10. Здійснюють обмін буферу для елюйованих фракцій на Буфер В.
11. Після обміну буфера фракції об'єднують і додають тромбін у співвідношенні 1:300 (мас.) та інкують протягом ночі при 13°C для видалення N-кінцевого His-tag (His-FAK410-698 → FAK410-689 (те саме, що і FAKcd)).
12. Реакційну суміш знову повертають на колонку Ni-NTA, врівноважену Буфером А та збирають вихідний потік.
13. Концентрують вихід до об'єму 1,7 мл та завантажують безпосередньо на препаративну колонку Superdex 200 HiLoad 16/60, врівноважену Буфером С. Цільовий білок елюється в об'ємі 85-95 мл.

14. Відбирають аліквоту білка FAKcd та зберігають в замороженому стані при -80°C

II. Активація FAK

1. До 450 мкл FAK(410-689) з концентрацією 1,48 мг/мл (660 мкг) додають наступне:

30 мкл 0,037 мг/мл (1 мкМ) His-Src(249-524)

30 мкл 7,5 мМ АТФ

12 мкл 20 мМ MgCl₂

10 мкл коктейлю Mn²⁺/АТФ (UpState Biotech)

4 мкл 6,7 мМ DTT

60 мкл Src буфера реакції (Upstate Biotec год.)

2. Інкують реакційну суміш протягом щонайменше 3 годин при кімнатній температурі В точці часу t_0 майже весь FAK(410-689) є первинно фосфорильованим. Вторинне фосфорилування відбувається повільно. В точці часу t_{120} ($t=120$ хв) додають 10 мкл 150 мМ АТФ.

T_0 =(Start) 90% первинно фосфорильованого FAK(410-689) (1 PO₄)

T_{43} =(43 хв) 65% первинно фосфорильованого (1 PO₄), 35% вторинно фосфорильованого (2 PO₄)

T_{90} =(90 хв) 45% 1 PO₄, 55% 2 PO₄

T_{150} =15% 1 PO₄, 85% 2 PO₄

T_{210} =<10% 1 PO₄, >90% 2 PO₄ знесолений зразок

3. Вміщують аліквоти по 180 мкл знесоленого матеріалу на колонку NiNTA, що обертається, та інкують на колонці, що обертається.

4. Обертають при 10к об./хв (мікрофуга) протягом 5 хв для виділення та збирають вихідний потік (активований FAK(410-689)) та видаляють His-Src (захоплюється на колонці).

III. ELISA FAKcd кінази

1. Вкривають 96-коміркові планшети Nunc MaxiSorp poly-glu-tyr (pGT) в кількості 10 мкг/лунку: Готують 10 мкг/мл pGT в PBS та вносять аліквоту 100 мкл/лунку. Інкують планшети при 37°C, протягом ночі, відсмоктують супернатант, планшети тричі промивають буфером для промивання та струшують до висушування, після чого зберігають при 4°C.

2. Готують запасні розчини сполук з концентрацією 2,5 мМ в 100% ДМСО. Далі запасні розчини розбавляють (60х) до кінцевої концентрації в 100% ДМСО та розводять 1:5 в буфері фосфорилування кінази.

3. Готують 75 мкМ робочий розчин АТФ в буфері фосфорилування кінази. Додають 80 мкл до кожної лунки до кінцевої концентрації АТФ 50 мкМ.

4. Переносять 10 мкл розбавлених розчинів сполук (серійні розведення 0,5log) до кожної лунки планшета для аналізу pGT, в потрібному повторенні для кожної сполуки на одному і тому самому планшеті.

5. Розводять на льоду, білок FAKcd до 1:1000 в буфері фосфорилювання кінази. Вміщують по 30 мкл на лунку.

6. Примітка: Лінійність та відповідне розведення повинні бути визначені попередньо для кожної серії білка. Концентрація фермента, яку вибирають, повинна бути такою, щоб кількісне визначення сигналу проби знаходилося в інтервалі приблизно 0,8-1,0 при OD450 та інтервалі лінійності швидкості реакції.

7. Готують контроль без АТФ (шум) та контроль без сполуки (сигнал):

8. (Шум) До одного холостого ряду лунок вміщують 10 мкл розведених 1:5 сполук в ДМСО, 80 мкл буфера фосфорилювання (мінус АТФ) та 30 мкл розчину FAKcd.

9. (Сигнал) В контрольні лунки вміщують по 10 мкл розбавленого 1:5 ДМСО (мінус сполука) в буфері фосфорилювання кінази, 80 мкл 75 мкМ АТФ та 30 мкл фермента CJ FAKcd 1:100.

10. Інкують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 15 хв при обережному струшуванні на шейкері для планшету.

11. Реакцію зупиняють відсмоктуванням реакційної суміші та промиванням тричі буфером для промивання.

12. Розбавляють фосфо-тирозин HRP-кон'юговане антитіло (pY20HRP) до концентрації 0,250 мкг/мл (1:1000 запасного розчину) в блокувальному буфері. Вміщують по 100 мкл до кожної лунки та інкують при струшуванні протягом 30 хв. при температурі 25°C.

13. Відсмоктують супернатант та промивають планшет тричі буфером для промивання.

14. Додають по 100 мкл розчину TMB до кожної лунки при кімнатній температурі для ініціації утворення кольору. Утворення кольору зупиняють після проходження приблизно 1,5-30 сек. додаванням 100 мкл 0,09 H₂SO₄ до кожної лунки.

15. Здійснюють кількісне визначення сигналу шляхом вимірювання поглинання при 450 нм на пристрої для зчитування мікропланшетів BioRad або здатному зчитуванню OD450.

16. Інгібування активності тирозинкінази буде приводити до зменшення сигналу поглинання. Сигнал типово становить 0,8-1,0 ОД оптичної густини. Значення реєструють як IC_{50S}, мкМ концентрації.

Аналіз індукованої в культурі клітин FAK методом ELISA: кінцевий протокол

Матеріали:

Козячі антикролячі 96-лункові планшети Reacti-Bind (Pierce Product#15135ZZ @115,00 USD)

Кроляче поліклональне антитіло FAKpY397 (Biosource #44624 @315,00 USD)

Кролячий IgG ChromePure, цільна молекула (Jackson Laboratories #001-000-003 @60/25мг USD)

Клон UBI CtFAK 2A7 мишачого моноклонального антитіла (Upstate#05-182 @289,00 USD)

Кон'югований з пероксидазою козячий анти-мишачий IgG AffiniPure (Jackson Labs #115-035-146 @95/1,5мл USD)

SuperBlock TBS (Pierce Product#37535ZZ @99 USD)

Бичачий альбумін сироватки (Sigma #A-9647 @117,95/100 г USD)

Субстрат пероксидази TMB (Oncogene Research Products #CL07-100 мл @40,00 USD)

Натрію ортованадат Na₃VO₄ (Sigma #S6508 @43,95/50 г USD)

Субстрат MTT (Sigma # M-2128 @25,95/500 мг USD)

Середовище для росту: DMEM+10% ФБР, P/S, Glu, 750 мкг/мл Zeocin та 50 мкг/мл гіроміцину (Zeocin InVitrogen #R250-05 @725 USD та гіромікону InVitrogen #R220-05 @150 USD)

Міфепристон InVitrogen # H110-01 @125 USD

CompleteTM вільні від ЕДТА гранули інгібітора протеази Boehringer Mannheim #1873580

Протокол FAK у культурі клітин для селективності кіназа-залежного фосфоFAKY397

Методика:

Дослідження в форматі ELISA індукованої у клітинах FAK для скринінгу хімічного матеріалу для ідентифікації специфічних інгібіторів тирозинкінази. Клітинний аналіз застосовує механізм системи GeneSwitchTM (InVitrogen) для екзогенного контролю експресії та фосфорилювання FAK та кіназа-залежного сайту аутофосфорилювання в області залишку Y397.

Інгібування кіназа-залежного аутофосфорилювання в області залишку Y397 приводить до зменшення сигналу поглинання при OD450. Сигнал типово становить від 0,9 до 1,5 одиниць OD450 з шумом в інтервалі від 0,08 до 0,1 одиниць OD450. Значення реєструють як IC_{50S}, мкМ концентрації.

В день 1, вирощують A431-FAKwt в колбах T175. В день перед проведенням клітинного аналізу FAK, засівають клітини A431-FAKwt в середовище для росту на 96-лункових планшетах з U-подібною формою дна. Залишають клітини закріпитися при 37°C, 5% CO₂ протягом 6-8 годин перед індукуванням FAK. Готують запасний розчин Міфепристону з

концентрацією 10 мкМ в 100% етанолі. Запасний розчин послідовно розводять (10х) кінцевої концентрації в середовищі для росту. Переносять 10 мкл одержаного розведення (кінцева концентрація 0,1 нМ Міфепристон) в кожну лунку. Дозволяють клітинам закріпитися при 37°C, 5% CO₂ протягом ночі (12-16 год). Також готують контрольні лунки без Міфепристону індукування експресії та фосфорилування FAK.

В день 2, планшет(и) з козячим антикролячим антитілом, яке містить 3,5 мкг/мл фосфоспецифічного поліклонального антитіла FAKpY397, готують в буфері SuperBlock TBS і залишають планшет(и) струшуватися на шейкері для планшетів при кімнатній температурі протягом 2 годин. Необов'язково контрольні лунки можуть бути покриті контрольним захоплюючим антитілом з концентрацією 3,5 мкг/мл (цілісні молекули кролячого IgG), приготованого в SuperBlock TBS. Вимивають тричі надлишок антитіл FAKpY397 з використанням буфера. Блокують покритий(і) анти-FAKpY397 планшет(и) за допомогою 200 мкл на лунку 3% BSA/0,5% Твін блокуючого буфера протягом 1 години при кімнатній температурі на шейкері для планшетів. Під час блокування планшету(ів) готують запасні розчини сполуки з концентрацією 5 мМ в 100% ДМСО. Запасні розчини поступово серійно розводять 100% ДМСО (100х) до кінцевої концентрації. Готують розведення 1:10 з використанням розчину (100х) в середовищі для вирощування і переносять 10 мкл відповідних розведень сполуки в кожну лунку, що містить індуковані FAK або неіндуковані контрольні клітини A431 та інкубують протягом 30 хв при 37°C, 5% CO₂. Готують лізуючий буфер RIPA (50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 1% NP-40, 0,25% Na-дезоксихолат, 150 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 1 мМ Na₃VO₄, 1 мМ NaF та одну гранулу CompleteTM вільного від EDTA інгібітора протеази на 50 мл розчину). Наприкінці 30 хв обробки сполуки сполуку тричі промивають з використанням TBS-T буфера для промивання. Клітини лізують з використанням 100 мкл/лунку буфера RIPA.

З покритого планшету видаляють блокувальний буфер та промивають 3 рази, використовуючи буфер для промивання TBS-T. Використовуючи автоматизований мікродиспенсер для 96-лункових планшетів, переносять 100 мкл цілісного лізату клітині (із стадії 6) до лункових планшету(планшетів), покритих козячим анти-кролячим FAKpY397 для захоплення білків фосфоFAKpY397. Струшують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Незв'язані білки 3 рази промивають з використанням TBS-T буфера для промивання. Готують розчин 0,5 мкг/мл (розведення 1:2000) детектувального антитіла UBI альфа-FAK в 3% BSA/0,5% Твіні блокувальному буфері. Вміщують по 100 мкл розчину UBI альфа-FAK до кожної лунки та струшують протягом 30 хв при кімнатній температурі. Надлишок антитіла UBI альфа-FAK 3 рази вимивають з використанням буфера для промивання TBS-T. Готують розчин 0,08 мкг/мл (розведення 1:5000) вторинного мишачого кон'югованого з пероксидазою антитіла (анти-2MHRP). Вміщують по 100 мкл розчину анти-2MHRP до кожної лунки та струшують протягом 30 хв при кімнатній температурі. Вимивають надлишок анти-2MHRP антитіла 3 рази з використанням TBS-T буфера для промивання. Додають при кімнатній температурі по 100 мкл на лунку розчину субстрату TMB і залишають для утворення кольору. Зупиняють реакцію TMB за допомогою 100 мкл на лунку зупиняючого розчину TMB (0,09M H₂SO₄) та кількісно вимірюють сигнал шляхом вимірювання поглинання при 450 нм на пристрої для зчитування мікропланшетів BioRad.

Додаткові аналізи клітин FAK, таким чином, включені шляхом посилання з WO2004/027018.

В переважному втіленні сполуки представленого винаходу демонструють активність *in vitro*, як визначено за допомогою аналізу кінази, наприклад, такого, що описаний в цьому документі, при концентрації менше 500 нМ. Переважно, сполуки демонструють IC₅₀ менше 25 нМ в аналізі кінази та більш переважно менше 10 нМ. В додатковому переважному втіленні, сполуки проявляють IC₅₀ в аналізі на базі клітин FAK, наприклад, такому як описано в цьому документі, при концентрації менше 1 мкМ, більш переважно менше 100 нМ та найбільш переважно менше 25 нМ.

Введення сполук представленого винаходу (надалі в цьому документі "активна(і) сполука(и)") може здійснюватися за допомогою будь-якого способу, який дозволяє доставку сполук до місця дії. Ці способи включають пероральний шлях введення, інтрадуоденальний шлях введення, парентеральне ін'єкційне введення (в тому числі внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне або інфузійне), місцеве і ректальне введення.

Кількість активної сполуки, яка вводиться, буде залежати від суб'єкта, який підлягає лікуванню, серйозності розладу або стану, швидкості введення, розподілу сполуки та рішення лікаря. Однак, ефективна доза знаходиться в інтервалі від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг на кг маси тіла на день, переважно від приблизно 1 до приблизно 35 мг/кг/день, у вигляді єдиної дози або розділеної на кілька прийомів. Для людини масою 70 кг кількість може становити від приблизно 0,05 до приблизно 7 г/день, переважно від приблизно 0,2 до приблизно

2,5 г/день. В деяких випадках рівні доз нижче за вказану нижчу межу наведеного вище інтервалу, можуть бути більш ніж адекватними, тоді як в інших випадках можуть застосовуватися ще більші дози без будь-яких шкідливих побічних ефектів, за умови, що такі більші дози спочатку розділені на декілька менших доз для введення протягом доби.

Активна сполука може застосовуватися у вигляді окремої терапії або в комбінації з однією або більше інших протипухлинних речовин, наприклад, вибраних з інгібіторів мітозу, наприклад, вінбластину; алкілюючих агентів, наприклад, цис-платину, карбоплатину і циклофосфаміду; антиметаболітів, наприклад, 5-фторурацилу, цитозину арабінозиду та гідроксисечовини або, наприклад, одного з переважних антиметаболітів, розкритих в Європейській патентній заявці № 239362, такого як N-(5-[N-(3,4-дигідро-2-метил-4-оксохіназолін-6-ілметил)-N-метиладельміно]-2-теноїл)-L-глутамінова кислота; інгібіторів фактора росту; інгібіторів клітинного циклу; інтеркалюючих антибіотиків, наприклад, адриаміцину та блеомицину; ферментів, наприклад, інтерферону; та анти-гормонів, наприклад, анти-естрогенів, таких як Nolvadex (тамоксифен) або, наприклад, анти-андрогенів, таких як Casodex® (4'-ціано-3-(4-фторфенілсульфоніл)-2-гідрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропіонанлід). Така супутня терапія може бути досягнута шляхом одночасного, послідовного або окремого введення окремих терапевтичних сполук.

Фармацевтична композиція може бути, наприклад, у формі, придатній для перорального введення як таблетка, капсула, пігулка, порошок, лікарські форми подовженого вивільнення, розчин, суспензія; стерильний розчин суспензія або емульсія для парентеральної ін'єкції; мазі або крему для місцевого нанесення або супозиторія для ректального введення. Фармацевтична композиція може бути виготовлена у вигляді дозованих лікарських форм, придатних для одноразового введення точних доз. Фармацевтична композиція буде включати традиційний фармацевтичний носій або ексціпієнт і сполуку у відповідності до винаходу як активний інгредієнт. Крім того, вона може включати інший медичний або фармацевтичний агенти, носії, допоміжні речовини і т.д.

Приклади форм для парентерального введення включають розчини або суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад, водні розчини пропіленгліколю або декстрози. За бажанням, такі дозовані форми можуть бути придатним чином буферизовані.

Придатні фармацевтичні носії включають інертні розбавлювачі або наповнювачі, воду і різноманітні органічні розчинники. Фармацевтичні композиції можуть, за бажанням, містити додаткові інгредієнти такі як ароматизатори, зв'язувальні речовини, ексціпієнти і т. п. Таким чином, у випадку таблеток для перорального введення, які містять різноманітні ексціпієнти такі як лимонна кислота, одночасно можуть застосовуватися різноманітні дезінтегранти такі як крохмаль, альгінова кислота і деякі комплексні силікати, а також зв'язувальні агенти такі як сахароза, желатин та акацієва камедь. Крім того, для таблетування часто є корисними змашувальні агенти такі як магнію стеарат, натрію лаурилсульфат і тальк. Тверді композиції подібного типу також можуть застосовуватися для наповнення м'яких і твердих желатинових капсул. Переважні матеріали, таким чином, включають лактозу або молочний цукор та високомолекулярні поліетиленгліколи. Якщо водні суспензії або еліксири призначені для перорального введення, активна сполука в них може поєднуватися з різноманітними підсолоджувальними агентами або ароматизаторами, матеріалами, що надають кольору або барвниками та, за бажанням, емульгаторами або суспендувальними агентами, разом з розбавлювачами такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Способи одержання різноманітних фармацевтичних композицій (композиції із вказаною кількістю активного інгредієнта відомі або будуть очевидними для спеціалістів в даній галузі, дивіться Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

Приклади та Препаративні приклади, наведені нижче, додатково ілюструють та пояснюють сполуки представленого винаходу і способи одержання таких сполук. Має бути зрозуміло, що межі даного винаходу не обмежуються будь-яким чином межами наступних Прикладів та Препаративних прикладів. В наступних прикладах молекули, які містять один хіральний центр, якщо не вказано інакше, існують у вигляді рацемічної суміші. Молекули з двома або більше хіральною центрами, якщо не вказано інакше, існують у вигляді рацемічної суміші діастереомерів. Окремі енантіомери/діастереомери можуть бути одержані за допомогою способів, добре відомих спеціалістам даної галузі.

Всі патенти, заявки, публікації, способи досліджень, література і інші матеріали, наведені в цьому документі, включені в цей документ посиланням у всій своїй повноті.

Приклади

Загальні способи:

ВЕРХ:

Якщо у Прикладах та Препаративних прикладах наведених нижче здійснюється посилання на хроматографію ВЕРХ, використовують наступні загальні умови, якщо не вказано інше. Використовують колонку ZOR8AX™ RXC18 (виробник Hewlett Packard) довжиною 150 мм з внутрішнім діаметром 4,6 мм. Зразки аналізують на системі Hewlett Packard-1100.

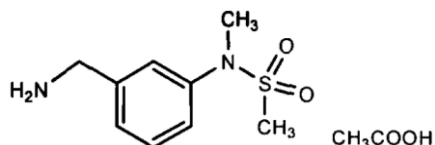
5

Одержання проміжних сполук:

10

Групи приєднані до піридинового циклу у 4 положенні одержують за допомогою способів, описаних нижче для сполук В1-В19.

Одержання N-(3-амінометилфеніл)-N-метилметансульфонаміду ацетату (В1):



15

Стадія 1. Одержання N-(3-ціанофеніл)метансульфонаміду (В1-1): Розчин 3-амінобензонітрилу (10 г, 84,64 ммоль) у піридині (160 мл) охолоджували до 0°C і додавали метансульфонілхлорид (8,6 мл, 74,8 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували протягом приблизно 20 годин. Реакційну суміш потім концентрували і одержаний залишок розчиняли в етилацетаті (EtOAc) (250 мл), промивали за допомогою 2N HCl (50 мл), насиченого сольового розчину (25 мл) і сушили над безводним Na₂SO₄. Розчин потім концентрували, одержуючи (В1-1) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Вихід: 17,1 г. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 10,25 (с, 1H), 7,45-7,65 (м, 4H) і 3,1 (с, 3H). Маса: (М-1) 195 розраховано для C₈H₈N₂O₂S.

20

25

Стадія 2. Одержання N-(3-ціанофеніл)-N-метилметансульфонаміду (В1-2): Суміш хлориду бензилтриетиламонію (ВТЕАС) (2,44 г, 10,7 ммоль) і В1-1 (21 г, 107,1 ммоль) у тетрагідрофурані (ТГФ) (250 мл) і 40% NaOH розчині (250 мл) охолоджували до 10°C, обробляли метилйодидом (8,6 мл, 139,0 ммоль) і залишали нагріватися до 25°C. Через приблизно 20 годин шляхом відгонки видаляли ТГФ і концентровану суміш екстрагували дихлорметаном (DCM) (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл), насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 60-120 меш; 20% EtOAc у гексані як елюювальному розчиннику), одержуючи В1-2 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 20 г, 89,3%. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7,9 (с, 1H), 7,7-7,84 (м, 2H), 7,52-7,65 (м, 2H), 3,3 (с, 3H) і 3,02 (с, 3H). Маса: (М+1) 211 розраховано для C₉H₁₀N₂O₂S.

30

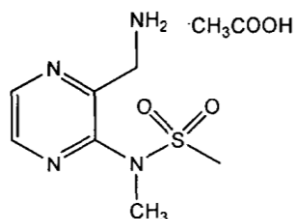
35

Стадія 3. Розчин В1-2 (20 г, 95,12 ммоль) у ТГФ (100 мл) і оцтовій кислоті (400 мл) завантажували до реактора Парра. Вміст реактора потім обробляли, використовуючи 10% Pd/C (10,12 г) і гідрували у атмосфері водню при тиску 50 псі і 25°C протягом 4 годин. Вміст реактора фільтрували через шар Celite® і промивали етанолом (50 мл). Об'єднані фільтрати потім концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок азеотропували, використовуючи EtOAc (3×50 мл). Одержану маслоподібну масу розчиняли у EtOAc і залишали стояти при 25°C протягом приблизно 20 годин. Одержані тверді речовини білого кольору збирали шляхом фільтрації і сушили, одержуючи В1 у вигляді ацетатної солі. Вихід: 15,2 г, 60%. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 7,2-7,45 (м, 4H), 4,6-5,65 (широкий, 4H), 3,75 (с, 2H), 3,2 (с, 3H), 2,95 (с, 3H) і 1,9 (с, 3H). Маса: (М+1) 215 розраховано для C₉H₁₄N₂O₂S. ВЕРХ Чистота: 99,1%.

40

45

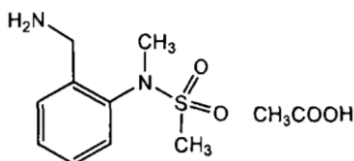
Одержання N-(3-амінометилпіразин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду ацетату (В2):



Стадія 1. Одержання N-(3-ціанопіразин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (B2-1): Розчин хлорпіразин-2-карбонітрилу (4,2 г, 30,21 ммоль) у ацетонітрилі (200 мл) при 25°C обробляли, використовуючи послідовно Cs₂CO₃ (13,7831 г, 42,293 ммоль) і N-метилметансульфонамід (3,957 г, 36,25 ммоль). Суміш потім нагрівали до 80°C. Через приблизно 20 годин суміш охолоджували до 25°C і фільтрували. Тверді речовини промивали, використовуючи EtOAc (3×25 мл) і об'єднані фільтрати концентрували. Одержаний залишок обробляли водою (50 мл) і екстрагували, використовуючи EtOAc (3×75 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 100-200 меш; 40% EtOAc у петролейному етері як елюювальному розчиннику), одержуючи B2-1 у вигляді рідини блідо-коричневого кольору. Вихід: 4,7 г, 73,43%. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,92 (д, 2H), 3,4 (с, 3H) і 3,25 (с, 3H). Маса: (M+1) 213 розраховано для C₇H₈N₄O₂S. (Примітка: Продукт, який містить N-метансульфонамід як домішку, що не прореагував). Продукт використовували без подальшого очищення для одержання B2 у стадії наведеній нижче.

Стадія 2. Суспензію B2-1 (5,345 г, 23,21 ммоль) у 2N метаноловому розчині NH₃ (566,7 мл) у реакторі Парра обробляли, використовуючи 10% Pd/C (395 мг, 3,78 ммоль) і вміст реактора гідрували у атмосфері водню при тиску 45 псі і 25°C протягом 3 годин. Вміст реактора потім фільтрували через шар Celite®, промивали метанолом (MeOH) і концентрували. Одержаний залишок обробляли, використовуючи EtOAc (25 мл) і оцтову кислоту (1,5 г), перемішували при 25°C і концентрували. Одержаний залишок обробляли, використовуючи EtOAc (100 мл), і залишали стояти при 25°C протягом приблизно 20 годин. Одержані тверді речовини збирали, промивали, використовуючи EtOAc, і сушили, одержуючи B2. Вихід: 3,5 г, 64,3%. ІЧ (см⁻¹): 3453, 3222, 2937, 3859, 1641, 1560, 1405, 1340 і 1155. ¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 8,7 (с, 1H), 8,5 (с, 1H), 5,3-5,8 (широкий, 2H), 4,0 (с, 2H), 3,2 (с, 3H), 3,12 (с, 3H) і 1,84 (с, 3H). Маса: (M+1) 217 розраховано для C₇H₁₂N₄O₂S.

Одержання ацетату N-(2-амінометилфеніл)-N-метилметансульфонаміду (B3):



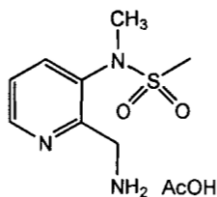
Стадія 1. Одержання N-(2-ціанофеніл)-N-диметансульфонаміду (B3-1): Розчин 2-амінобензонітрилу (10 г, 8,46 ммоль) у піридині (250 мл) при 25°C обробляли краплями метансульфонілхлориду (21,33 г, 18,62 ммоль) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім перемішували при 25°C протягом приблизно 20 годин і концентрували. Одержаний залишок розчиняли у EtOAc (200 мл), промивали, з використанням 2N HCl (200 мл) і насиченого сольового розчину (30 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчин потім концентрували, одержуючи B3-1 у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Вихід: 20,7 г, 89%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 8,06 (д, 1H), 7,82-7,85 (м, 2H), 7,7-7,75 (м, 1H), 3,62 (с, 6H).

Стадія 2. Одержання N-(2-ціанофеніл)-N-метилметансульфонаміду (B3-2): Розчин B3-1 (4 г, 1,45 ммоль) у ТГФ (30 мл) при 25°C обробляли, використовуючи 40% розчин NaOH (30 мл) і ВТЕАС (0,331 г, 0,145 ммоль), і інтенсивно перемішували протягом 30 хвилин. Суміш потім обробляли, використовуючи метилйодид (2,48 г, 1,7 ммоль), і перемішували при 25°C протягом приблизно 20 годин. ТГФ видаляли при зниженому тиску і суміш екстрагували, використовуючи DCM (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували, одержуючи B3-2 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 3 г, 96%. ¹H ЯМР (CDCl₃) : 7,62-7,8 (м, 2H), 7,55-7,56 (м, 1H), 7,4-7,52 (м, 1H), 3,4 (с, 3H) і 3,15 (с, 3H). Маса: (M-1) 209 розраховано для C₉H₁₀N₂O₂S. Продукт використовували без подальшого очищення для одержання B3 у стадії наведеній нижче.

Стадія 3. Розчин B3-2 (2 г, 9,5 ммоль) у суміші оцтової кислоти (100 мл) і ТГФ (25 мл) завантажували до шейкеру Парра. Вміст реактора обробляли, використовуючи 10% Pd/C (1,01 г), і гідрували у атмосфері водню при тиску 60 псі і 25°C протягом 3,5 годин. Вміст реактора потім фільтрували через шар Celite® і промивали, використовуючи MeOH (20 мл). Об'єднані фільтрати потім концентрували. Одержаний залишок азеотропували, використовуючи толуол (2×20 мл) і EtOAc (20 мл) і сушили у вакуумі, одержуючи B3 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 1,9 г, 95%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO) δ: 7,5-7,62 (м, 1H), 7,25-7,5 (м, 3H), 3,92-5,6

(широкий, 3H), 3,8 (с, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,04 (с, 3H) і 1,9 (с, 2H). Маса: (M+1) 215 розраховано для $C_9H_{14}N_2O_2S$. ВЕРХ Чистота: 98,8%.

Одержання ацетатної солі N-(2-амінометилпіридин-3-іл)-N-метилметансульфонаміду (B4):



5

Стадія 1. Одержання 6-хлорпіридин-3-іламіну (B4-1): Розчин 2-хлор-5-нітропіридину (30 г, 189 ммоль) у MeOH (600 мл) завантажували до реактора Парра. Вміст реактора обробляли, використовуючи нікель Ренея (2 г), і гідрували у атмосфері водню при тиску 60 псі і 25°C протягом 16 годин. Вміст реактора потім фільтрували через шар Celite® і промивали, використовуючи MeOH (100 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (колонка на силікагелі 60-120 меш; 10% MeOH у $CHCl_3$ як елюювальному розчиннику), одержуючи B4-1 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 19 г, 78%. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 7,85 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H) і 3,52-3,98 (широкий с, 2H).

Стадія 2. Одержання N-(6-хлорпіридин-3-іл)метансульфонаміду (B4-2): Розчин B4-1 (38 г, 295,7 ммоль) і піридину (28 г, 354 мм) у DCM (874 мл) при 10°C обробляли краплями метансульфонілхлориду (37,2 г, 325 ммоль) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Суміш потім обробляли, використовуючи DCM (300 мл) і промивали водою (1500 мл) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок промивали петролейним етером (80 мл), фільтрували і сушили, одержуючи B4-2 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 36 г, 60%. 1H ЯМР (d_6 -DMCO) δ : 10,12 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 7,65 (дд, 1H), 7,46 (д, 1H) і 3,08 (с, 3H).

Стадія 3. Одержання N-(6-хлорпіридин-3-іл)-N-метилметансульфонаміду (B4-3): Розчин B4-2 (13 г, 62,8 ммоль), BTEAC (1,42 г, 6,2 ммоль) і 40% водн. NaOH (117 мл) у ТГФ (117 мл) при 0°C обробляли краплями протягом 30 хвилин, використовуючи метилйодид (10,6 г, 75,3 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували протягом додаткових 3 годин. Суміш потім обробляли ТГФ (100 мл) і одержаний органічний шар збирали. Водний шар екстрагували, використовуючи EtOAc (2×100 мл), і об'єднані органічні шари промивали, використовуючи 1N NaOH і насичений сольовий розчин. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок потім розтирали з петролейним етером, одержуючи B4-3 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 12 г, 86%. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 8,4 (д, 1H), 7,72 (дд, 1H), 7,35 (д, 1H), 3,38 (с, 3H) і 2,88 (с, 3H). Маса: (M+1) 221 розраховано для $C_7H_9ClN_2O_2S$.

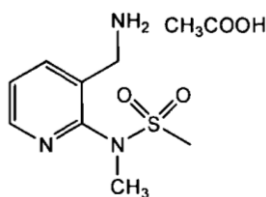
Стадія 4. Одержання N-(6-хлор-1-гідроксипіридин-3-іл)-N-метилметансульфонаміду (B4-4): Розчин B4-3 (15 г, 68,1 ммоль) у DCM (172 мл) охолоджували до 0°C і повільно обробляли протягом 10 хвилин розчином 77% м-хлорпероксибензойної кислоти (MCPBA) (27,9 г, 124 мм) у DCM (200 мл). Швидкість додавання регулювали так, щоб температура реакційної суміші не перевищувала 3-5°C. Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Суміш потім охолоджували до 0°C і обробляли, використовуючи 1N NaOH (300 мл). Одержаний органічний шар збирали і промивали, використовуючи 1N NaOH (100 мл) і 10% сульфат натрію (100 мл). Органічний шар потім сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували, одержуючи B4-4 у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору. Вихід: 8 г, 49%. 1H ЯМР (d_6 -DMCO) δ : 8,55 (с, 1H), 7,85 (д, 1H), 7,46 (дд, 1H), 3,26 (с, 3H) і 3,1 (с, 3H). Маса: (M+1) 237 розраховано для $C_7H_{11}ClN_2O_3S$.

Стадія 5. Одержання N-(6-хлор-2-ціанопіридин-3-іл)-N-метилметансульфонаміду (B4-5): Диметилсульфат (3,2 мл) охолоджували до 0°C і обробляли частинами B4-4 (8 г, 33,6 ммоль) протягом 3 годин. Одержану суспензію залишали нагріватися до 25° і витримували при 25°C протягом 16 годин. Одержану смолоподібну масу потім промивали діетиловим етером. Одержаний залишок розчиняли у воді (37,6 мл) і додавали краплями протягом 30 хвилин до водного розчину ціаніду натрію (6,5 г, 134,4 мм) при 10°C. Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і витримували її при 25°C протягом 16 годин. Одержані коричневі тверді речовини збирали і розчиняли у EtOAc (200 мл). Органічний розчин потім промивали водою (500 мл) і насиченим сольовим розчином, і сушили над безводним сульфатом натрію.

Органічний розчин концентрували і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель; 10% MeOH у CHCl_3 як елюювальному розчиннику), одержуючи В4-5 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 2,5 г, 30%. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 8,38 (д, 1H), 8,02 (д, 1H), 3,3 (с, 3H) і 3,28 (с, 3H).

Стадія 6. Розчин В4-5 (2,5 г, 10,2 ммоль) у суміші ТГФ (80 мл) і оцтової кислоти (200 мл) завантажували до реактора Парра. Вміст реактора Парра потім обробляли, використовуючи 10% Pd/C (2,4 г, 22,4 ммоль), і гідрували у атмосфері водню при тиску 60 псі і 25°C протягом 16 годин. Вміст реактора фільтрували через шар Celite® і промивали, використовуючи MeOH (100 мл). Об'єднані органічні фільтрати концентрували і одержаний залишок азеотропували, використовуючи EtOAc (2×50 мл). Одержані тверді речовини збирали і сушили, одержуючи В4 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 2,0 г, 95%. ІЧ (cm^{-1}): 3438, 3245, 2994, 2601, 1590, 1467, 1328, 1151 і 1047. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 8,65 (д, 1H), 8,25-8,55 (широкий с, 2H), 8,15 (д, 1H), 7,5-7,7 (м, 1H), 4,0-4,42 (с, 2H), 3,25 (с, 3H) і 3,14 (с, 3H). Маса: (M+1) 216 розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$.

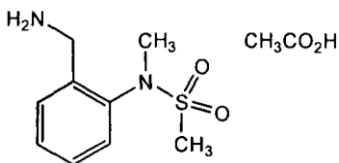
Одержання ацетату N-(3-амінометилпіридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (В5):



Стадія 1. Одержання N-(3-ціанопіридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (В5-1): Розчин 2-хлор-3-ціанопіридину (10 г, 72,4 ммоль) у ацетонітрилі (200 мл) при 25°C обробляли N-метилметансульфонамідом (14 г, 128,2 ммоль) і Cs_2CO_3 (33 г, 101,2 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до 80°C і витримували при 80°C протягом 8 годин. Реакційну суміш потім охолоджували до 25°C, фільтрували через шар Celite® і концентрували. Одержаний залишок обробляли водою (300 мл) і екстрагували, використовуючи EtOAc (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, обробляли вуглицем і фільтрували. Фільтрат потім концентрували і одержаний залишок розтирали з етером (100 мл). Одержані тверді речовини збирали і сушили, одержуючи В5-1 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 7 г, 46%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,6-8,72 (м, 1H), 8,02-8,12 (д, 1H), 7,3-7,45 (м, 1H), 3,4 (с, 3H) і 3,2 (с, 3H). Маса: (M+1) 212 розраховано для $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. ВЕРХ чистота: 99,9%.

Стадія 2. Розчин В5-1 (10 г, 47,3 ммоль) у етанолі завантажували до реактора Парра і вміст реактора обробляли, використовуючи 300 мл 2М етанольного розчину аміаку і 5% Pd/C (1,2 г). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 60 псі і 37°C протягом 3 годин, і потім при 30°C протягом 20 годин. Вміст реактора фільтрували через шар Celite® і концентрували. Одержаний залишок обробляли, використовуючи EtOAc, охолоджували до 20°C і обробляли оцтовою кислотою (10 мл). Суміш потім перемішували 10 хвилин і концентрували. Одержаний залишок розчиняли у EtOAc (150 мл) у скляній колбі. Стінки колби потім шкрябали і білі тверді речовини починали утворюватися. Тверді речовини збирали і промивали, використовуючи EtOAc, а потім петролейний етер. Тверді речовини потім сушили, одержуючи В5. Вихід: 11 г, 85%. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 8,3-8,5 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 7,4-7,55 (м, 1H), 6,02-7,15 (широкий, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,14 (д, 6H), 1,9 (с, 3H). Маса: (M+1) 216 розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$.

Одержання ацетату N-(2-Амінометилфеніл)-N-метилметансульфонаміду (В6):



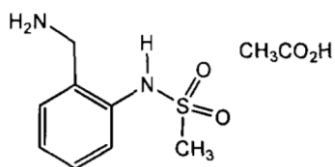
Стадія 1. Одержання N-(2-Ціанофеніл)-N-диметансульфонаміду (В6-1): Розчин 2-амінобензонітрилу (10 г, 8,46 ммоль) у піридині (250 мл) обробляли краплями при 25°C протягом 30 хвилин метансульфонілхлоридом (21,33 г, 18,62 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 25°C протягом 20 годин і концентрували. Одержаний залишок розчиняли у

EtOAc (200 мл) і промивали з використанням 2 N HCl (200 мл) і насиченого сольового розчину (30 мл). Розчин сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували, одержуючи B6-1 у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Вихід: 20,7 г, 89%. ^1H ЯМР (d_6 -DMCO): δ 8,06 (д, 1H), 7,82-7,85 (м, 2H), 7,7-7,75 (м, 1H), 3,62 (с, 6H). Продукт використовували без подальшого очищення для одержання B6-2 у стадії наведеній нижче.

Стадія 2. Одержання N-(2-Ціанофеніл)-N-метилметансульфонаміду (B6-2): Розчин B6-1 (4 г, 1,45 ммоль) у ТГФ (30 мл) обробляли, використовуючи 40% NaOH (30 мл) і BTEAC (0,331 г, 0,145 ммоль) при 25°C, і інтенсивно перемішували протягом 30 хвилин. Суміш потім обробляли, використовуючи метилйодид (2,48 г, 1,7 ммоль), і перемішували при 25°C протягом 20 годин. ТГФ видаляли при зниженому тиску і концентровану суміш екстрагували, використовуючи DCM (3×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували, одержуючи B6-2 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 3 г, 96%. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,62-7,8 (м, 2H), 7,55-7,56 (м, 1H), 7,4-7,52 (м, 1H), 3,4 (с, 3H) і 3,15 (с, 3H). Маса: (M-1) 209 розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Продукт використовували без подальшого очищення для одержання B6 у стадії наведеній нижче.

Стадія 3. Розчин B6-2 (2 г, 9,5 ммоль) у суміші оцтової кислоти (100 мл) і ТГФ (25 мл) завантажували до реактора Парра. Вміст реактора обробляли, використовуючи Pd/C (1,01 г), і гідрували у атмосфері водню при тиску 60 псі і 25°C протягом 3,5 годин. Суміш потім фільтрували через шар Celite® і промивали метанолом (20 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний залишок азеотропували, використовуючи толуол (2×20 мл), а потім EtOAc (20 мл). Залишок потім сушили при зниженому тиску, одержуючи B6 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 1,9 г, 95%. ^1H ЯМР (d_6 -DMCO): δ 7,5-7,62 (м, 1H), 7,25-7,5 (м, 3H), 3,92-5,6 (широкий, 3H), 3,8 (с, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,04 (с, 3H) і 1,9 (с, 2H). Маса: (M+1) 215 розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. ВЕРХ Чистота: 98,8%.

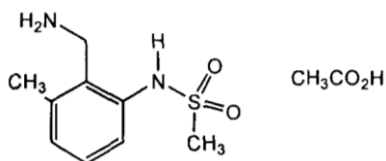
Одержання ацетату N-(2-Амінометилфеніл)метансульфонаміду (B7):



Стадія 1. Одержання N-(2-ціанофеніл)метансульфонаміду (B7-1): Розчин B6-1 (4 г, 14,8 ммоль) у ТГФ (29,26 мл) обробляли, використовуючи 40% водний NaOH (29,26 мл) і BTEAC (0,331 г, 1,45 ммоль), і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Реакційну суміш потім концентрували і одержаний залишок розводили водою (100 мл), і нейтралізували, використовуючи 6N HCl (30 мл). Суміш екстрагували, використовуючи DCM (200 мл), і органічний шар промивали водою (150 мл) і насиченим сольовим розчином. Органічний розчин потім сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували, одержуючи B7-1 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 2,8 г, 92%. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,7-7,76 (м, 1H), 7,6-7,65 (м, 1H), 6,8-6,98 (широкий, 1H) і 3,14 (с, 3H). Маса: (M-1) 195 розраховано для $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$.

Стадія 2. Розчин B7-1 (2 г, 10,19 ммоль) у суміші ТГФ (133 мл) і оцтової кислоти (250 мл) завантажували до реактора Парра. Вміст реактора потім обробляли, використовуючи 10% Pd/C (2 г), і гідрували у атмосфері водню при тиску 60 псі і 25°C протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і концентрували. Одержаний залишок розводили толуолом (20 мл) і концентрували. Одержаний залишок потім розводили EtOAc (20 мл) і концентрували, одержуючи B7 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 2 г, 98%. ^1H ЯМР (d_6 -DMCO): δ 7,32-8,6 (широкий, 4H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,1-7,32 (м, 2H), 6,82 (т, 1H), 3,9 (с, 2H), 2,85 (с, 3H) і 1,9 (с, 3H). Маса: (M+1) 201 розраховано для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. ВЕРХ Чистота: 98,9%.

Одержання ацетату N-(2-Амінометил-3-метилфеніл)метансульфонаміду (B8):



Стадія 1. Одержання N-(2-ціано-3-метилфеніл)-N-диметансульфонаміду (B8-1): Суспензію 2-аміно-6-метилбензонітрилу (35 г, 265,5 ммоль) у піридині (600 мл) охолоджували до приблизно

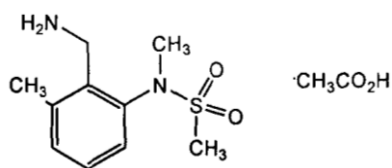
від 0°C до -5°C і повільно обробляли мезилхлоридом (30 мл, 397,71 ммоль) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш залишали нагріватися до 26°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували і одержаний залишок розводили EtOAc (600 мл). Органічний розчин потім промивали водою (100 мл), 2N HCl (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100

мл). Органічний розчин потім сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували, одержуючи В8-1 у вигляді суміші ди- і моно-мезилатованих продуктів. Вихід: 49 г. Продукт використовували без подальшого очищення для одержання В8-2 у стадії наведеній нижче.

Стадія 2. Одержання N-(2-ціано-3-метилфеніл)метансульфонаміду (В8-2): Розчин В8-1 (35 г, 166,6 ммоль) у ТГФ (300 мл) обробляли, використовуючи 40% водн. розчин NaOH (300 мл) і ВТЕАС (1,84 г, 8,09 ммоль) при 25°C, і перемішували протягом 1 години. ТГФ видаляли при зниженому тиску і концентровану суміш екстрагували, використовуючи DCM (500 мл). Водний шар підкислювали, використовуючи 2N HCl, і екстрагували, використовуючи DCM (250 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічний розчин потім сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 60-120 меш; 3% MeOH у CHCl₃ як елюювальному розчиннику), одержуючи В8-2 у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Вихід: 24 г. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 9,98 (с, 1H), 7,6 (т, 1H), 7,26-7,4 (м, 2H), 3,1 (с, 3H), 2,5 (с, 3H). Маса: (M-1) 209 розраховано для C₉H₁₀N₂O₂S.

Стадія 3. Розчин В8-2 (10 г, 47,6 ммоль) у оцтовій кислоті (75 мл) і ТГФ (250 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи 10% Pd/C (6 г). Реакційну суміш потім гідрували у атмосфері водню при тиску 50 псі і 25°C протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і промивали етанолом (3×20 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний залишок відганяли сумісно з EtOAc (100 мл). Одержане коричневе масло розчиняли у EtOAc (100 мл) і залишали стояти при 25°C протягом 20 годин. Одержані тверді речовини білого кольору збирали і сушили, одержуючи В8. Вихід: 11 г. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 7,65-8,65 (широкий, 3H), 7,15 (д, 1H), 7,05 (т, 1H), 6,68 (д, 1H), 3,9 (с, 2H), 2,8 (с, 3H), 2,26 (с, 3H) і 1,9 (с, 3H). Маса: (M+1) 215 розраховано для C₉H₁₄N₂O₂S. ВЕРХ Чистота: 98,6%.

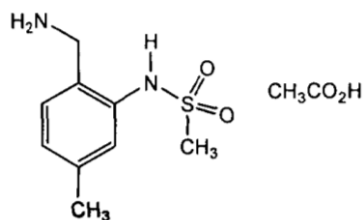
Одержання ацетату N-(2-Амінометил-3-метилфеніл)-N-метилметансульфонаміду (В9):



Стадія 1. Одержання N-(2-ціано-3-метилфеніл)-N-метилметансульфонаміду (В9-1): Розчин В8-1 (15 г, 71,42 ммоль) у ТГФ (150 мл) обробляли, використовуючи 40% водн. NaOH (150 мл) і ВТЕАС (1,6 г, 7,14 ммоль) при 25°C, і перемішували 10 хвилин. Реакційну суміш потім охолоджували до 10°C і обробляли метилйодидом (5,78 мл, 85,7 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Реакційну масу концентрували і одержаний залишок розводили DCM (600 мл). Органічний розчин потім промивали водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічний розчин сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 60-120 меш; 2% MeOH у CHCl₃ як елюювальному розчиннику), одержуючи В9-1 у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору. Вихід: 20 г, 98%. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 7,65 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,14 (с, 3H) і 2,5 (с, 3H). Маса: (M+1) 225 розраховано для C₁₀H₁₂N₂O₂S.

Стадія 2. Розчин В9-1 (10 г, 47,6 ммоль) у суміші ТГФ (100 мл) і оцтової кислоти (300 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи Pd/C (6 г). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 50 псі і 25°C протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і промивали етанолом (3×30 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний залишок відганяли сумісно з EtOAc (100 мл). Одержане коричневе масло переносили у EtOAc (100 мл) і перемішували при 25°C протягом 16 годин. Одержані тверді речовини білого кольору збирали, промивали, використовуючи EtOAc (2×25 мл) і сушили, одержуючи В9. Вихід: 11,6 г, 89%. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО): δ 7,15-7,36 (м, 3H), 4,64-5,45 (широкий, 3H), 3,76 (д, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,42 (с, 3H) і 1,9 (с, 3H). Маса: (M+1) 229 розраховано для C₁₀H₁₆N₂O₂S. ВЕРХ Чистота: 97,4%.

Одержання ацетату N-(2-Амінометил-5-метилфеніл)метансульфонаміду (В10):



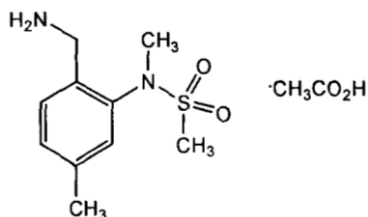
Стадія 1. Одержання 2-аміно-4-метилбензонітрилу (B10-1): Розчин 4-метил-2-нітробензонітрилу (10 г, 61,72 ммоль) у етанолі (200 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи 10% Pd/C (1 г). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 50 псі 25°C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і промивали етанолом. Об'єднані фільтрати концентрували, одержуючи B10-1. Вихід: 8,5 г. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,28 (с, 1H), 6,5-6,62 (м, 2H), 4,2-4,42 (широкий, 2H) і 2,3 (с, 3H). Маса: (M-1) 132 розраховано для C₈H₈N₂. Продукт використовували без подальшого очищення для одержання B10-2 у стадії наведеній нижче.

Стадія 2. Одержання N-(2-ціано-5-метилфеніл)метансульфонамідів і N-(2-ціано-5-метилфеніл)-N-(метилсульфоніл)метансульфонамідів (B10-2): Розчин B10-1 (8,5 г, 64,39 ммоль) у піридині (50 мл) охолоджували до 0°C і обробляли краплями мезилхлориду (8,85 г, 77,22 ммоль) протягом 15 хвилин. Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували її при 25°C протягом 20 годин. Реакційну суміш потім концентрували і одержаний залишок підкислювали, використовуючи 2N HCl (50 мл) і екстрагували, використовуючи EtOAc (200 мл). Одержаний органічний шар промивали водою (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний розчин потім концентрували, одержуючи B10-2 у вигляді суміші обох моно- і ди-мезилатованих продуктів. Вихід: 9,2 г. Продукт використовували без подальшого очищення для одержання B10-3 у стадії наведеній нижче.

Стадія 3. Одержання N-(2-ціано-5-метилфеніл)метансульфонамідів (B10-3): Розчин B10-2 (17 г, 80,95 ммоль) у суміші ТГФ (70 мл) і 40% розчину NaOH (70 мл) обробляли BTEAC (1,84 г, 8,09 ммоль) при 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. ТГФ видаляли при зниженому тиску і концентровану суміш екстрагували, використовуючи DCM (300 мл). Водний шар підкислювали, використовуючи 2N HCl і екстрагували, використовуючи DCM (200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний розчин потім концентрували і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 60-120 меш; 30% EtOAc у DCM як елюювальному розчиннику), одержуючи B10-3 у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору. Вихід: 16 г, 97%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 7,9 (д, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,55 (д, 1H), 3,62 (с, 6H) і 2,45 (с, 3H). Маса: (M-1) 209 розраховано для C₉H₁₀N₂O₂S.

Стадія 4. Розчин B10-3 (17 г, 80,95 ммоль) у суміші ТГФ (250 мл) і оцтової кислоти (250 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи 10% Pd/C (8 г) при 25°C. Реакційну суміш потім гідрували у атмосфері водню при тиску 50 псі і 25°C протягом 4 годин. Суміш фільтрували через шар Celite® і промивали етанолом (3×20 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний залишок азеотропували, використовуючи EtOAc (2×20 мл). Одержане масло коричневого забарвлення переносили у EtOAc (50 мл) і залишали стояти при 25°C протягом 20 годин. Одержані тверді речовини білого кольору збирали і сушили, одержуючи B10. Вихід: 15,1 г, 71,2%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 7,62-8,2 (широкий, 3H), 7,02-7,18 (м, 2H), 6,7 (д, 1H), 3,85 (с, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,25 (с, 3H) і 1,9 (с, 3H). Маса: (M+1) 215 розраховано для C₉H₁₄N₂O₂S. ВЕРХ Чистота: 99,7%.

Одержання ацетату N-(2-Амінометил-5-метилфеніл)-N-метилметансульфонамідів (B11):

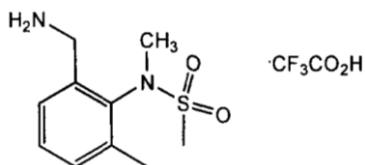


Стадія 1. Одержання N-(2-ціано-5-метилфеніл)-N-метилметансульфонамідів (B11-1): Розчин B10-2 (10 г, 47,61 ммоль) у суміші ТГФ (100 мл) і 40% водн. розчину NaOH (100 мл) при 25°C

обробляли ВТЕАС (1,1 г, 4,7 ммоль) і метилйодидом (8,78 г, 61,89 ммоль). Реакційну суміш потім перемішували при 25°C протягом 20 годин. ТГФ видаляли при зниженому тиску і концентровану суміш екстрагували, використовуючи DCM (300 мл). Органічний шар промивали водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний розчин потім концентрували і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 60-120 меш; 10% EtOAc у CHCl₃ як елюювальному розчиннику), одержуючи В11-1 у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Вихід: 10,3 г, 96%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,62 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 3,38 (с, 3H), 3,1 (с, 3H) і 2,45 (с, 3H). Маса: (M-1) 223 розраховано для C₁₀H₁₂N₂O₂S.

Стадія 2. Розчин В11-1 (4 г, 17,85 ммоль) у оцтовій кислоті (150 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи Pd/C (2 г). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 50 псі і 25°C протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і промивали етанолом (2×20 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержану коричневу тверду речовину азеотропували, використовуючи EtOAc (3×25 мл). Одержану тверду речовину переносили у EtOAc (25 мл) при перемішували при 25°C протягом 20 годин. Одержані тверді речовини збирали і сушили при зниженому тиску, одержуючи В11. Вихід: 2,7 г, 53%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 7,45 (д, 1H), 7,3 (с, 1H), 7,2 (д, 1H), 5,04-5,7 (широкий, 2H), 3,75-3,92 (широкий, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,3 (с, 3H) і 1,9 (с, 2H). Маса: (M+1) 229 розраховано для C₁₀H₁₆N₂O₂S. ВЕРХ Чистота: 97,7%.

Одержання трифторацетату N-(2-Амінометил-6-метилфеніл)-N-метилметансульфонаміду (В12):



Стадія 1. Одержання ди-трет-бутилімінодикарбоксилату калію (В12-1): Розчин ди-трет-бутилімінодикарбоксилату (56 г, 258 ммоль) у етанолі (200 мл) охолоджували до 15°C і обробляли протягом 30 хвилин розчином КОН (17 г) у етанолі (150 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім концентрували і одержаний залишок розводили діетиловим етером (300 мл), і перемішували 3 годин. Одержані тверді речовини збирали і відразу сушили при зниженому тиску, одержуючи В12-1 у вигляді твердої кристалічної речовини білого кольору. Вихід: 57 г, 82%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 1,35 (с, 18H). Маса: (M-1) 216 розраховано для C₁₀H₁₉NO₄.

Стадія 2. Одержання 1-хлорметил-3-метил-2-нітробензолу (В12-2): Розчин 3-(метил-2-нітрофеніл)метанолу (12 г, 71,78 ммоль) у DCM (500 мл) охолоджували до -5°C і обробляли диметиламінопіридином (DMAP) (11,4 г, 93,3 мм) з наступною обробкою розчином тозилхлориду (17,79 г, 93,3 ммоль) у DCM. Реакційну суміш перемішували при -5°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш потім залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Реакційну суміш розводили DCM (100 мл) і промивали, використовуючи 1N HCl (2×50 мл), насичений NaHCO₃ (2×25 мл) і насичений сольовий розчин. Органічний розчин потім сушили над безводним MgSO₄ і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (колонка на силікагелі; 15% EtOAc у гексані як елюювальному розчиннику), одержуючи В12-2 у вигляді зеленувато-жовтого масла. Вихід: 14 г, 89%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,35-7,46 (м, 2H), 7,26-7,35 (м, 1H), 4,6 (с, 2H) і 2,36 (с, 3H).

Стадія 3. Одержання 3-метил-2-нітробензил-ди-трет-бутилімінодикарбоксилату (В12-3): Розчин В12-2 (14 г, 75,6 ммоль) у N-метилпіролідіноні (NMP) (135 мл) охолоджували до -5°C і обробляли В12-1 (29,7 г, 116,4 ммоль) протягом 20 хвилин. Суміш потім нагрівали при 50°C протягом 4 годин. Реакційну суміш розводили водою (150 мл) і екстрагували, використовуючи EtOAc (4×250 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (300 мл) і насиченим сольовим розчином. Органічний розчин потім сушили над безводним MgSO₄ і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; 20% EtOAc у гексані як елюювальному розчиннику), одержуючи В12-3 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 21 г, 76%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,35 (т, 1H), 7,1-7,25 (м, 2H), 4,76 (с, 2H), 2,3 (с, 3H) і 1,42 (с, 18H).

Стадія 4. Одержання 2-аміно-3-метилбензил-ди-трет-бутилімінодикарбоксилату (В12-4): Розчин В12-3 (20 г, 54,64 ммоль) у етанолі (500 мл) завантажували до реактора Парра і

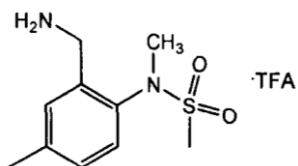
обробляли, використовуючи 10% Pd/C (7 г). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 55 псі і 25°C протягом 5 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і концентрували, одержуючи В12-4 у вигляді зеленувато-жовтого масла (19 г). ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,1 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 6,6 (т, 1H), 4,7 (с, 2H), 4,3-4,5 (широкий, 2H), 2,15 (с, 3H) і 1,45 (с, 18H).

5 Стадія 5. Одержання ди-ВОС 3-метил-2-(метилсульфонамідо)бензиламіну (В12-5): Розчин В12-4 (20 г, 59,6 ммоль) у піридині (150 мл) охолоджували до 0°C і обробляли протягом 25 хвилин мезилхлоридом (6,15 мл, 79,4 ммоль). Суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Реакційну суміш розводили EtOAc (300 мл) і промивали, використовуючи 1N HCl розчин. Водний шар збирали і екстрагували, використовуючи EtOAc (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином і сушили над безводним MgSO₄. Органічний розчин потім концентрували і одержаний залишок переносили у петролейний етер, і перемішували протягом 1 години. Одержані тверді речовини збирали і сушили при зниженому тиску, одержуючи В12-5 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 22 г, 89%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,9 (с, 1H), 7,35 (д, 1H), 7,05-7,25 (м, 2H), 4,9 (с, 2H), 3,1 (с, 3H), 2,45 (с, 3H) і 1,45 (с, 18H). Маса: (М-1) 413 розраховано для C₁₉H₃₀N₂O₆S.

20 Стадія 6. Одержання ди-ВОС 3-метил-2-(N-метилметан-2-ілсульфонамідо)бензиламіну (В12-6): Розчин В12-5 (22 г, 53,14 ммоль) у ТГФ (58,6 мл) охолоджували до 15°C і обробляли, використовуючи 40% водн. розчин NaOH (58,6 мл), а потім ВТЕАС (1,25 г, 5,5 мм). Суміш перемішували 15 хвилин і обробляли протягом 20 хвилин метилйодидом (4,2 мл, 67,4 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Реакційну суміш потім розводили водою (300 мл) і екстрагували, використовуючи DCM (3×200 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (3×400 мл) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄ і концентрували. Одержаний залишок розчиняли у петролейному етері у скляній колбі і стінки колби шкрябали, викликаючи утворення твердих речовин. Одержані тверді речовини збирали і сушили, одержуючи В12-6 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 20 г, 88%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,1-7,25 (м, 2H), 7,04 (д, 1H), 5,05 (д, 1H), 4,8 (д, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,1 (с, 3H), 2,36 (с, 3H) і 1,45 (с, 18H).

30 Стадія 7. Розчин В12-6 (13 г, 30,3 ммоль) у DCM (35 мл) охолоджували до 0°C і обробляли трифтороцтовою кислотою (TFA) (70 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували і одержаний залишок азеотропували, використовуючи EtOAc (2×100 мл). Одержаний залишок розводили сумішшю DCM і пентану (1:1) у скляній колбі, і стінки колби шкрябали. Вміст колби перемішували протягом 1 години і одержаний осад збирали і сушили, одержуючи В12 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 9 г, 87%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 8,3-8,45 (широкий, 2H), 7,38-7,5 (м, 3H), 4,2 (с, 2H), 3,14 (с, 6H) і 2,44 (с, 3H). Маса: (М+1) 229 розраховано для C₁₀H₁₆N₂O₂S. ВЕРХ Чистота: 97,5%.

40 Одержання трифторацетату N-(2-Амінометил-4-метилфеніл-N-метилметансульфонаміду (В13):



45 Стадія 1. Одержання ди-ВОС-5-метил-2-нітробензиламіну (В13-1): Розчин 2-хлорметил-4-метил-1-нітробензолу (20 г, 107,5 ммоль) у NMP (140 мл) охолоджували до 0°C і обробляли протягом 30 хвилин ди-трет-бутилімінодикарбоксилатом калію (40 г, 156 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Реакційну суміш потім розводили водою (150 мл) і екстрагували, використовуючи EtOAc (2×500 мл). Одержаний органічний шар промивали водою (250 мл) і насиченим сольовим розчином, і сушили над безводним MgSO₄. Органічний розчин потім концентрували і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; 20% EtOAc у гексані як елюювальному розчиннику), одержуючи В13-1 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 29 г, 73%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,98 (д, 1H), 7,2 (д, 1H), 7,1 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,4 (с, 3H) і 1,44 (с, 18H).

55 Стадія 2. Одержання ди-ВОС 2-аміно-5-метилбензиламіну (В13-2): Розчин В13-1 (29 г, 79,23 ммоль) у етанолі (500 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи Pd/C

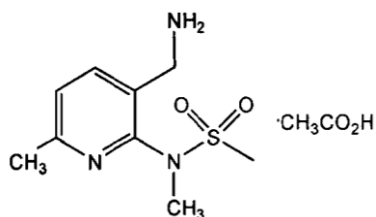
(9 г). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 55 псі і 25°C протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і концентрували, одержуючи В13-2 у вигляді масла. Вихід: 26 г. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,02 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 4,7 (с, 2H), 4,02-4,38 (широкий, 2H), 2,22 (с, 3H) і 1,46 (с, 18H).

5 Стадія 3. Одержання ди-ВОС 5-метил-2-(метилсульфонамідо)бензиламіну (В13-3): Розчин В13-2 (26 г, 77,38 ммоль) у піридині (165 мл) охолоджували до 0°C і обробляли протягом 20 хвилин мезилхлоридом (12,18 г, 106,4 ммоль), який додавали протягом періоду 20 хвилин. Суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Реакційну суміш потім розводили EtOAc (350 мл) і промивали, використовуючи 1N HCl розчин (2×250 мл).
10 Одержаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним MgSO₄ і концентрували. Одержаний залишок обробляли петролейним етером і перемішували при 25°C протягом 1 години. Одержані тверді речовини потім збирали і сушили при зниженому тиску, одержуючи В13-3 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 23 г, 71%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,7 (с, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,1 (д, 1H), 4,72 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,3 (с, 3H) і 1,46 (с, 18H). Маса: (М-1) 413 розраховано для C₁₉H₃₀N₂O₆S.

Стадія 4. Одержання ди-ВОС 5-метил-2-(N-метилметан-2-ілсульфонамідо)бензиламіну (В13-4): Розчин В13-3 (22 г, 53,14 ммоль) у ТГФ (70 мл) охолоджували до 0°C і обробляли, використовуючи 40% водн. розчин NaOH (70 мл), а потім ВТЕАС (1,5 г, 6,6 ммоль). Через 15 хвилин суміш обробляли метилйодидом (9,51 г, 67,4 ммоль) протягом періоду 20 хвилин.
20 Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Реакційну суміш потім розводили DCM (800 мл). Органічний шар збирали і промивали водою (2×200 мл) і насиченим сольовим розчином, і сушили над безводним MgSO₄. Органічний розчин концентрували і одержаний залишок розтирали з петролейним етером, одержуючи В13-4 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 20 г, 88%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,0-7,4 (м, 3H), 4,85-5,1 (д, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,35 (с, 3H) і 1,45 (с, 18H).

Стадія 5. Розчин В13-4 (15 г, 35,04 ммоль) у DCM (45 мл) охолоджували до 0°C і обробляли протягом 30 хвилин, використовуючи TFA (90 мл). Суміш потім залишали нагріватися до 25°C. Через 3 години суміш концентрували і одержаний залишок азеотропували, використовуючи EtOAc (2×200 мл). Одержаний залишок розводили сумішшю DCM і етеру (8:2), і перемішували протягом 1 години. Одержаний осад збирали і сушили при зниженому тиску, одержуючи В13 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 12 г, 98%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 7,98-8,2 (широкий, 2H), 7,5 (д, 1H), 7,4 (с, 1H), 7,3 (д, 1H), 3,96-4,28 (широкий, 2H), 3,2 (с, 3H), 3,05 (с, 3H) і 2,35 (с, 3H). Маса: (М+1) 229 розраховано для C₁₀H₁₆N₂O₂S.

Одержання ацетату N-(3-Амінометил-6-метилпіридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (В14):
35

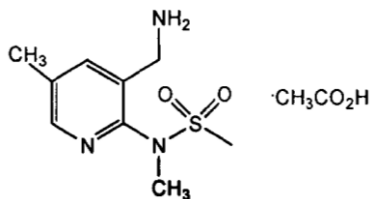


Стадія 1. Одержання N-(3-ціано-6-метилпіридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (В14-1):
40 Розчин 2-хлор-6-метилнікотинітрилу (20 г, 131,5 ммоль) у ацетонітрилі (300 мл) при 25°C обробляли, використовуючи HN(CH₃)SO₂Me (13,1 мл, 124,1 ммоль) і Cs₂CO₃ (60 г, 184,0 мм). Реакційну суміш потім перемішували при 80°C протягом 15 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до 25°C і фільтрували. Одержаний фільтрат концентрували і розводили EtOAc (600 мл). Органічний розчин потім промивали водою (2×250 мл) і насиченим сольовим розчином, і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний розчин потім концентрували і одержаний залишок перекристалізовували з етером, одержуючи В14-1 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 18,5 г, 62,5%. ¹H ЯМР(COCl₂): δ 7,9 (д, 1H), 7,16-7,26 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,24 (с, 3H) і 2,22 (с, 3H). Маса: (М+1) 226 розраховано для C₉H₁₁N₃O₂S.

Стадія 2. Розчин В14-1 (10 г, 44,4 ммоль) у суміші ТГФ (100 мл) і оцтової кислоти (900 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи 10% Pd/C (9 г, 84,9 ммоль). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 55 псі і 40°C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім фільтрували через шар Celite® і концентрували. Одержаний залишок розводили EtOAc (100 мл) і перемішували протягом 3 годин. Одержані тверді речовини збирали

і сушили при зниженому тиску, одержуючи В14 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 10 г, 98%. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 7,9 (д, 1H), 7,3 (д, 1H), 7,0-7,25 (широкий, 2H), 3,82 (с, 2H), 3,06-3,18 (д, 5H), 2,45 (с, 3H) і 1,82-1,96 (м, 5H). Маса: (M+1) 230 розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. ВЕРХ Чистота: 98,1%.

- 5 Одержання ацетату N-(3-Амінометил-5-метилпіридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (В15):



- 10 Стадія 1. Одержання 5-метилнікотинової кислоти (В15-1): Розчин 3,5 лутидину (100 г, 934,57 ммоль) у воді при 25°C обробляли частинами KMnO_4 (221,1 г, 1401,86 ммоль) протягом 5. Реакційну суміш потім нагрівали при 45°C протягом приблизно 20 годин. Реакційну суміш фільтрували і промивали водою. Одержані фільтрати концентрували і одержаний залишок розводили етанолом (3×500 мл), кип'ятили і фільтрували. Фільтрат потім концентрували при
15 зниженому тиску, одержуючи В15-1 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 76 г, 59,4%. ^1H ЯМР (D_2O): δ 8,6-8,7 (с, 1H), 8,3-8,4 (м, 1H), 7,92 (с, 1H) і 2,3 (с, 3H). Маса: (M+1) 138 розраховано для $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_2$.

- Стадія 2. Одержання 5-метилнікотинаміду (В15-2): Суспензію В15-1 (70 г, 510 ммоль) у тіонілхлориді (350 мл) нагрівали при 80°C протягом 20 годин. Одержаний прозорий розчин залишали охолоджуватися до 25°C і концентрували. Одержаний залишок розводили 1,2 дихлоретаном (1,5 л), охолоджували до -5°C і обробляли газоподібним NH_3 шляхом барботування до тих пір, доки суміш насичувалася. Суміш залишали нагріватися до 25°C, перемішували протягом 3 годин і концентрували. Одержану коричневу тверду речовину переносили у EtOAc (3×800 мл), кип'ятили із зворотним холодильником протягом 20 хвилин і
20 фільтрували. Одержаний фільтрат потім концентрували, одержуючи В15-2 у вигляді твердої речовини коричневого кольору. Вихід: 52 г, 75%. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 8,85-8,9 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,05-8,18 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,48-7,65 (с, 1H) і 2,35 (с, 3H). Маса: (M+1) 137 розраховано для $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$.

- Стадія 3. Одержання 1-Гідрокси-5-метилнікотинаміду (В15-3): Розчин В15-2 (35 г) у оцтовій кислоті (200 мл) охолоджували до 10°C і обробляли протягом 10 хвилин, використовуючи H_2O_2 (40% розчин у воді, 200 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і потім нагрівали при 80°C протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, обробляли 20% розчином сульфату натрію (200 мл) і підлюговували, використовуючи 35% NH_4OH (200 мл). Суміш потім залишали нагріватися до 25°C і перемішували протягом додаткових 2 годин. Одержані тверді
35 речовини збирали і сушили при зниженому тиску, одержуючи В15-3 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 30,1 г. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 8,45 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 4,42-4,7 (широкий м, 2H), 2,3 (с, 3H). Маса: (M-1) 153 розраховано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$.

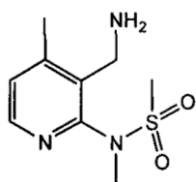
- Стадія 4. Одержання 2-хлор-5-метилнікотинітрилу (В15-4): Чистий POCl_3 (120 мл) охолоджували до приблизно 10°C і обробляли частинами В15-3 протягом 10 хвилин. Реакційну суміш потім нагрівали при 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували, охолоджували до приблизно 10°C, підлюговували насиченим Na_2CO_3 і екстрагували, використовуючи EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний розчин потім концентрували і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової
45 хроматографії (сілікагель; 35% EtOAc у гексані як елюювальному розчиннику), одержуючи В15-4 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 3,5 г, 68%. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 8,42 (с, 1H), 7,82 (с, 1H) і 2,4 (с, 3H). Маса: (M+1) 153 розраховано для $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_2$.

- Стадія 5. Одержання N-(3-ціано-5-метилпіридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (В15-5): Суспензію В15-4 (16 г, 0,1049 ммоль) у ацетонітрилі (150 мл) при 25°C обробляли, використовуючи Cs_2CO_3 (51,3 г, 0,157 ммоль) і N-метилметансульфонамід (12,5 г, 0,115 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при 80°C протягом 20 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і промивали ацетонітрилом (3×50 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний залишок розводили EtOAc (500 мл), і промивали водою (3×100 мл). Одержаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним

сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; 40% EtOAc у гексані як елюювальному розчиннику), одержуючи В15-5 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 15,1 г, 62,8%. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 8,65 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 3,22-3,26 (с, 3H), 1,5-3,22 (с, 3H) і 2,36 (с, 3H). Маса: (M+1) 226 розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$.

Стадія 6. Розчин В15-5 (15 г) у суміші оцтової кислоти (200 мл) і ТГФ (200 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи Pd/C (4 г). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 50 псі і 25°C протягом 5 годин. Суміш фільтрували через шар Celite® і промивали етанолом (50 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; 5% MeOH у CHCl_3 як елюювальному розчиннику), одержуючи В15 у вигляді червонувато-коричневої твердої речовини. Вихід: 12,3 г, 98%. ІЧ (cm^{-1}): 3450, 3264, 2937, 2161, 1706, 1633, 1548, 1413, 1321 і 1151. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 8,3 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,02-7,25 (широкий с, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,15 (д, 6H), 2,4 (с, 3H), 1,92 (с, 3H). Маса: (M+1) $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. (Примітка: Під час процесу очищення на силікагелевій колонці, до рухомої фази додавали кілька крапель триетиламіну.)

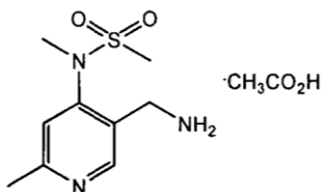
Одержання N-(3-Амінометил-4-метилпіридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (В16):



Стадія 1. Одержання N-(3-ціано-4-метилпіридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (В16-1): Суспензію 2-хлор-4-метилнікотинітрилу (4 г, 26,2 ммоль) (дивіться WO 02/30901), N-метилметансульфонаміду (3,43 г, 31,4 ммоль) і CsCO_3 (12 г, 36,7 ммоль) у ацетонітрилі (40 мл) нагрівали при 60°C протягом 20 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і промивали ацетонітрилом (40 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний залишок розводили EtOAc (100 мл). Органічний розчин промивали водою (100 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний розчин потім концентрували і одержаний залишок перемішували у метанолі. Одержані тверді речовини збирали і сушили при зниженому тиску, одержуючи В16-1 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 1,6 г, 26%. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,46 (д, 1H), 7,25 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,18 (с, 3H) і 2,6 (с, 3H). Маса: (M+1) 226 розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$.

Стадія 2. Розчин В16-1 (5 г, 22,1 ммоль) у 2N етанольному розчині аміаку (250 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи 10% Pd/C (5 г, 47 мм). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 60 псі і 25°C протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite® і промивали етанолом (50 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний маслоподібний залишок розтирали з діетиловим етером (20 мл). Одержані тверді речовини білого кольору збирали і сушили, одержуючи В16 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 5 г, 90%. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 8,46 (д, 1H), 8,2-8,38 (широкий с, 2H), 7,42 (д, 1H), 4,55-4,9 (широкий с, 4H), 4,15-4,3 (широкий с, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,1 (с, 3H) і 2,5 (с, 3H). Маса: (M+1) 230 розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. ВЕРХ Чистота: 95,03%.

Одержання ацетату N-(5-амінометил-2-метилпіридин-4-іл)-N-метилметансульфонаміду (В17):



Стадія 1. Одержання етилового естеру 2,4-дигідрокси-6-метилнікотинової кислоти (В17-1): Шматочки металу натрію (33 г, 1434 ммоль) повільно додавали до сухого етанолу (800 мл) при 25°C і перемішували до тих пір, доки всі шматочки натрію не прореагували. Одержану суспензію потім обробляли протягом 15 хвилин діетиловим естером маленової кислоти (140 г, 875 ммоль) з наступною обробкою етил-3-амінокротонатом (110 г, 850 ммоль) протягом 15 хвилин. Реакційну суміш потім нагрівали при 110°C протягом 20 годин і концентрували. Одержаний

залишок охолоджували до 15°C, розчиняли у воді (800 мл) і перемішували 15 хвилин. Суміш нейтралізували, використовуючи суміш $\text{AcOH:H}_2\text{O}$ (1:1), доки не досягали значення показника pH 6-7. Суміш потім перемішували протягом додаткових 20 хвилин. Одержані тверді речовини збирали, промивали петролейним етером (300 мл) і сушили при зниженому тиску, одержуючи

5 В17-1 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 60,3 г, 35%. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 12,6 (с, 1H), 11,38 (с, 1H), 5,8 (с, 1H), 4,25 (кв, 2H), 2,14 (с, 3H) і 1,25 (т, 3H). Маса: (M+1) 198 розраховано для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{MO}_4$.

Стадія 2. Одержання етилового естеру 2,4-дихлор-6-метилнікотинової кислоти (В17-2): Суспензію В17-1 (36 г, 182,2 ммоль) у N,N-біс(2-гідроксietил) 2-пропаноламіні (DEIPA) (36 мл)

10 охолоджували до 0°C і повільно обробляли, використовуючи POCl_3 (250 мл). Одержаний прозорий розчин залишали нагріватися до 25°C і потім нагрівали при 15°C протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували і одержаний залишок виливали на подрібнений лід. Охолоджену суміш потім підлюговували насиченим Na_2CO_3 до тих пір, доки не досягали значення показника pH 8. Органічний шар збирали і водний шар екстрагували, використовуючи

15 EtOAc (3×500 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель; 2% EtOAc у петролейному етері як елюювальному розчиннику), одержуючи В17-2 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 24 г, 55%. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 7,2 (с, 1H), 4,45 (кв, 2H), 2,52 (с, 3H) і 1,42 (т, 3H). Маса: (M+1) 236 розраховано

20 для $\text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$.

Стадія 3. Одержання етилового естеру 2-хлор-4-метокси-6-метилнікотинової кислоти (В17-3): Розчин В17-2 (30 г, 128,2 ммоль) у метанолі (102 мл) охолоджували до 0°C і обробляли частинами протягом 30 хвилин, використовуючи NaOMe (8,5 г, 157,4 ммоль). Реакційну суміш потім нагрівали при 60°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до 25°C,

25 фільтрували і концентрували. Одержаний залишок розводили DCM (350 мл), фільтрували через шар Celite® і промивали, використовуючи DCM. Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний залишок очищали за допомогою (силікагель; 6% EtOAc у петролейному етері як елюювальному розчиннику), одержуючи В17-3 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 20,62 г, 70%. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,66 (с, 1H), 4,4 (кв, 2H), 3,95 (с, 1H), 3,92 (с, 3H),

30 2,52 (с, 3H) і 1,38 (т, 3H). Маса: (M+1) 230 розраховано для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$.

Стадія 4. Одержання етилового естеру 4-метокси-6-метилнікотинової кислоти (В17-4): Суміш В17-3 (27 г, 117,3 ммоль) і ацетату калію (11,0 г, 112 ммоль) у ізопропанолі (IPA) (500 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи Pd/C (9,5 г, 70,15 ммоль). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 55 psi і 25°C протягом 4 годин. Суміш

35 фільтрували через шар Celite® і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель; 8% EtOAc у петролейному етері як елюювальному розчиннику), одержуючи В17-4 у вигляді зеленої в'язкої рідини. Вихід: 23 г, 90%. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,84 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,35 (кв, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,6 (с, 3H) і 1,4 (т, 3H). Маса: (M+1) 196 розраховано

40 для $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$.

Стадія 5. Одержання гідрохлориду 6-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (В17-5): Суспензію В17-4 (50 г, 256 ммоль) у концентрованій HCl (600 мл) нагрівали при 110°C протягом 20 годин. Реакційну суміш потім концентрували і одержаний залишок промивали, використовуючи послідовно етанол (150 мл), DCM (2×300 мл) і суміш DCM:Et₂O (1:1). Одержані

45 тверді речовини збирали і сушили, одержуючи В17-5 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 40 г. IR (cm^{-1}): 3449, 3095, 2890, 1674, 1647, 1565, 1470, 1428, 1345, 1257, 1186 і 1028. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО): δ 11,4-12,7 (ш, 2H), 8,45 (с, 1H), 6,64 (с, 1H) і 2,4 (с, 3H). Маса: (M+1) 154 розраховано для $\text{C}_7\text{H}_7\text{NO}_3$.

Стадія 6. Одержання метилового естеру 6-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (В17-6): Розчин В17-5 (40 г, 261,4 ммоль) у метанолі (600 мл) охолоджували до 0°C і обробляли краплями протягом 20 хвилин, використовуючи SOCl_2 (100 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C, нагрівали при 70°C протягом 20 годин і концентрували. Одержаний залишок промивали етанолом (100 мл), фільтрували і сушили, одержуючи В17-6 у

50 вигляді смолоподібної твердої речовини. Вихід: 40 г. ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,8 (с, 1H), 6,7 (с, 1H), 3,9 (с, 3H) і 2,45 (с, 3H). Маса: (M+1) 168 розраховано для $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$. Продукт використовували

55 для одержання наведеного нижче В17-7 без подальшого очищення.

Стадія 7. Одержання аміду 6-метил-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбонової кислоти (В17-7): Суспензію В17-6 (40 г, 239,5 ммоль) у водному NH_3 (800 мл) нагрівали при 50°C протягом 20 годин. Реакційну масу потім концентрували і одержаний залишок промивали сумішшю діетиловий етер:DCM (8:2) (300 мл). Одержані тверді речовини збирали і сушили при зниженому

60 тиску, одержуючи В17-7 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід 40 г. ^1H ЯМР

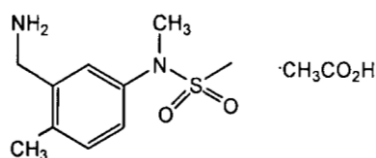
(d₆-DMCO): δ 12,1 (ш, 1H), 9,4 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 6,25 (с, 1H) і 2,25 (с, 3H). Маса: (M+1) 153 розраховано для C₇H₈N₂O₂.

Стадія 8. Одержання 4-Хлор-6-метилнікотинонітрилу (B17-8): Суспензію B17-7 (20 г, 131,5 ммоль) у POCl₃ (62 мл, 580 ммоль) нагрівали при 110°C протягом 15 хвилин. Суміш залишали охолоджуватися до 25°C і обробляли частинами PCl₅ (38,12 г, 183,4 ммоль) протягом 20 хвилин. Суміш потім нагрівали при 110°C протягом 1 години і концентрували. Одержаний залишок розводили EtOAc (100 мл), охолоджували до 10°C і гасили водним Na₂CO₃ (200 мл). Суміш потім екстрагували, використовуючи EtOAc (3×250 мл), і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель; 4-5% EtOAc у петролейному етері як елюювальному розчиннику), одержуючи B17-8 у вигляді пухкої твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 7,5 г, 37%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,75 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 2,65 (с, 3H). Маса: (M+1) 153 розраховано для C₇H₅ClN₂.

Стадія 9. Одержання N-(5-Ціано-2-метилпіридин-4-іл)-N-метилметансульфонаміду (B17-9): Розчин B17-8 (7 г, 46,8 ммоль) у ацетонітрилі (165 мл) при 25°C обробляли, послідовно використовуючи Cs₂CO₃ (19 г, 58,2 ммоль) і HN(Me)SO₂Me (8,9 мл, 95 ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом 20 годин і концентрували. Одержаний залишок розводили EtOAc (300 мл) і водою (100 мл), і перемішували 10 хвилин. Органічний шар збирали і водний шар екстрагували, використовуючи EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO₄ і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії (силікагель; DCM як елюювальний розчинник), одержуючи B17-9 у вигляді твердої речовини. Вихід: 9 г, 87%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,8 (с, 1H), 7,3 (д, 1H), 3,4 (с, 3H), 3,18 (с, 3H) і 2,65 (с, 3H). Маса: (M+1) 226 розраховано для C₉H₁₁N₃O₂S.

Стадія 10. Розчин B17-9 (7,5 г, 33,3 ммоль) у EtOH-NH₃ (300 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи Pd/C (5 г). Вміст реактора гідрували у атмосфері водню при тиску 60 псі і 25°C протягом 4 годин. Суміш фільтрували через шар Celite® і концентрували. Одержаний залишок розводили EtOAc:оцтова кислота (1,1 екв.) і концентрували. Одержану смолоподібну оранжево-забарвлену рідину потім розводили сумішшю етеру і EtOAc у скляній колбі і стінки колби шкрябали. Одержані тверді речовини збирали, одержуючи B17 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 4,4 г, 42%. ІЧ (см⁻¹): 3484, 3343, 3166, 2975, 1644, 1601, 1560, 1505, 1412, 1313, 1136 і 1058. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 8,62 (с, 1H), 7,4 (с, 1H), 4,7-5,3 (широкий, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,14 (д, 2H), 2,45 (с, 3H) і 1,9 (с, 3H). Маса: (M+1) 230 розраховано 230 для C₉H₁₅N₃O₂S.

Одержання ацетату N-(3-Амінометил-4-метилфеніл)-N-метилметансульфонаміду (B18):



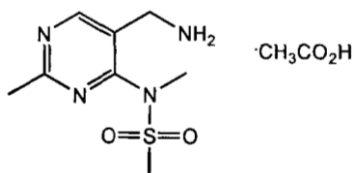
Стадія 1. Одержання 5-аміно-2-метилбензонітрилу (B18-1): перемішувану суспензію 2-метил-5-нітробензонітрилу (20 г, 123,45 ммоль) у суміші діоксану (640 мл), етанолу (480 мл) і води (160 мл) при 25°C обробляли, використовуючи NH₄Cl (26,4 г, 493,8 ммоль), з наступною обробкою порошком заліза (34,4 г, 617,2 ммоль). Суміш потім нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Суміш фільтрували через шар Celite® і концентрували. Одержаний залишок розводили EtOAc (600 мл), промивали водою (150 мл) і насиченим сольовим розчином (100 мл), і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний розчин потім концентрували, одержуючи B18-1 у вигляді твердої речовини оранжевого кольору. Вихід: 18,2 г. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,08 (д, 1H), 6,84-6,9(м, 1H), 6,75-6,82 (м, 1H), 3,65-3,82 (м, 2H) і 2,4 (с, 3H). Маса: (M+1) 133 розраховано для C₈H₈N₂. Продукт надалі використовували для одержання B18-2 без подальшого очищення.

Стадія 2. Одержання N-(3-ціано-4-метилфеніл)метансульфонаміду (B18-2): Розчин B18-1 (18 г, 136,36 ммоль) у піридині (150 мл) охолоджували до 0°C і обробляли мезилхлоридом (12,6 мл, 163,63 ммоль). Суміш залишали нагріватися до 25°C, перемішували протягом 20 годин і концентрували. Одержаний залишок розводили EtOAc (500 мл) і промивали за допомогою 2N HCl (50 мл), води (100 мл) і насиченого сольового розчину (50 мл). Органічний розчин потім сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували, одержуючи B18-2 у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Вихід: 25,1 г, 87,3%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,5 (с, 1H), 7,3-7,45 (м, 2H), 7,1-7,25 (м, 1H), 3,05 (с, 3H) і 2,5 (с, 3H). Маса: (M+1) 209 розраховано для C₉H₁₀N₂O₂S.

Стадія 3. Одержання N-(3-ціано-4-метилфеніл)-N-метилметансульфонаміду (В18-3): Розчин В18-2 (25 г, 119,04 ммоль) у суміші ТГФ (200 мл) і 40% розчину NaOH (200 мл) при 25°C обробляли ВТЕАС (2,7 г, 11,9 ммоль), і інтенсивно перемішували протягом 20 хвилин. Суміш потім обробляли, використовуючи метилйодид (8,89 мл, 142,8 ммоль), перемішували протягом 20 годин і концентрували. Одержаний залишок екстрагували, використовуючи DCM (500 мл) і промивали водою (100 мл), і насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічний розчин сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель 60-120 меш; 40% EtOAc у гексані як елюювальному розчиннику), одержуючи В18-2 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 26,2 г, 97%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,55-7,65 (м, 1H), 7,5-7,54 (м, 1H), 7,3-7,4 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 2,85 (с, 3H) і 2,55 (с, 3H). Маса: (M+1) 225 розраховано для C₁₀H₁₂N₂O₂S.

Стадія 4. Розчин В18-3 (28 г, 124,4 ммоль) у оцтовій кислоті (500 мл) і ТГФ (200 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи 10% Pd/C (8 г). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 50 псі і 25°C протягом 4 годин. Суміш фільтрували через шар Celite® і промивали етанолом (50 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний залишок азеотропували, використовуючи EtOAc (3×50 мл). Одержаний маслоподібний залишок розчиняли у EtOAc (200 мл) і витримували при 25°C протягом 20 годин. Одержані тверді речовини збирали і сушили, одержуючи В18 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 2,9 г, 81%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 7,42 (с, 1H), 7,15 (с, 2H), 5,7-5,98 (широкий, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,2 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,25 (с, 3H) і 1,86 (с, 3H). Маса: (M+1) 229 розраховано для C₁₀H₁₆N₂O₂S. ВЕРХ Чистота: 99,9%.

Одержання ацетату N-(5-Амінометил-2-метилпіримідин-4-іл)-N-метил-метансульфонаміду (В19):



Стадія 1. Одержання етилового естеру 4-гідрокси-2-метилсулфанілпіримідин-5-карбонової кислоти (В19-1): Суміш води (410 мл) і 50% розчину NaOH (115,98 г, 2899 ммоль) охолоджували до 0°C і обробляли, використовуючи сульфат 2-метил 2-тіопсевдосечовини (100 г, 359 ммоль). Одержаний прозорий розчин обробляли розчином етоксиметиленамалонату (155,38 г, 719 ммоль) у етанолі (251 мл) і перемішували до тих пір, доки реакційна суміш не ставала мутною. Суміш потім залишали нагріватися до 25°C і залишали її стояти при 25°C протягом 20 годин. Одержані тверді речовини збирали, промивали етанолом (2×50 мл) і сушили при зниженому тиску, одержуючи В19-1 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 58 г, 75%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 8,25 (с, 1H), 4,12 (кв, 2H), 2,32 (с, 3H) і 1,24 (т, 3H).

Стадія 2. Одержання етилового естеру 4-хлор-2-метилсулфанілпіримідин-5-карбонової кислоти (В19-2): Чистий POCl₃ (120 мл) охолоджували до 10°C і обробляли частинами В19-1 (50 г, 232 ммоль) протягом 4 годин, не перевищуючи температуру більше 25°C. Суміш потім нагрівали при 65°C. Через 3 години суміш охолоджували до 10°C, виливали на подрібнений лід (350 г), обробляли краплями води (676 мл) при інтенсивному перемішуванні. Одержані тверді речовини збирали і сушили при зниженому тиску, одержуючи В19-2 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 22 г, 40%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,95 (с, 1H), 4,44 (кв, 2H), 2,62 (с, 3H) і 1,42 (т, 3H).

Стадія 3. Одержання етилового естеру 4-хлор-2-метансульфонілпіримідин-5-карбонової кислоти (В19-3): Розчин В19-2 (40 г, 172 ммоль) у метанолі (720 мл) охолоджували до 0°C і обробляли суспензією оксону (317,9 г, 517 ммоль) у дистильованій воді (720 мл). Суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували протягом 5 годин. Суміш фільтрували і тверді речовини промивали, використовуючи DCM (500 мл). Одержаний органічний шар збирали і водний шар екстрагували, використовуючи DCM (3×200 мл). Об'єднані органічні шари потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували, одержуючи В19-2 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 31 г, 68%. ІЧ (см⁻¹): 3015, 2932, 1734, 1550, 1445, 1391, 1325, 1258, 1222, 1142 і 1067. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,28 (с, 1H), 4,5 (кв, 2H), 3,4 (с, 3H) і 1,45 (т, 3H). Маса: (M+1) 265 розраховано для C₈H₉ClN₂O₄S.

Стадія 3. Одержання етилового естеру 4-хлор-2-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (В19-3): Розчин В19-2 (40 г, 151 ммоль) у ТГФ (700 мл) охолоджували до 0°C і обробляли краплями 3

молярного розчину метилмагнійхлориду у ТГФ (54 мл, 166 ммоль) протягом 2 годин. Суміш залишали нагріватися до 25°C і витримували при 25°C протягом 4 годин. Суміш додавали до води (500 мл) і екстрагували, використовуючи EtOAc (3×300 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (250 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували, одержуючи В19-2 у вигляді коричневої рідини. Вихід: 30 г, 98%. ІЧ (см⁻¹): 2983, 2934, 2868, 1736, 1574, 1523, 1434, 1373, 1269, 1181 і 1070. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 9,1 (с, 1H), 4,5 (кв, 2H), 2,74 (с, 3H) і 1,5 (т, 3H).

Стадія 3. Одержання етилового естеру 4-(метансульфонілметиламіно)-2-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (В19-3): Розчин N-метилметансульфонаміду (18,2 г, 180 ммоль) у ацетонітрилі (420 мл) охолоджували до 0°C і обробляли, використовуючи карбонат цезію (68 г, 225 ммоль). Суміш потім обробляли протягом 2 годин, використовуючи В19-2 (30 г, 150 ммоль). Суміш залишали нагріватися до 25°C і витримували її при 25°C протягом 20 годин. Суміш потім фільтрували і тверді речовини промивали, використовуючи EtOAc (200 мл). Об'єднані фільтрати потім розводили EtOAc (500 мл), промивали водою (2×500 мл) і насиченим сольовим розчином, і сушили над безводним сульфатом натрію. Органічний розчин потім концентрували, одержуючи В19-3 у вигляді твердої речовини оранжевого кольору. Вихід: 18 г, 44%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 8,94 (с, 1H), 4,3 (кв, 2H), 3,25-3,3(м, 6H), 2,65 (с, 3H) і 1,3(т, 3H). Маса: (M+1) 274 розраховано для C₁₀H₁₅N₃O₄S.

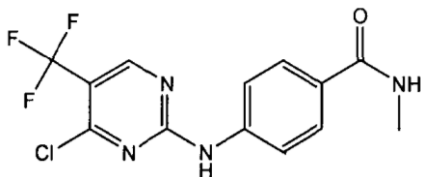
Стадія 4. Одержання аміду 4-(метансульфонілметиламіно)-2-метилпіримідин-5-карбонової кислоти (В19-4): Суспензію В19-3 (10 г, 36 ммоль) у 25% NH₄OH (100 мл) нагрівали при 32°C протягом 20 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок розтирали з EtOAc. Суміш потім фільтрували і концентрували. Одержаний залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель 60-120 меш; 10% MeOH у CHCl₃ як елюювальному розчиннику), одержуючи В19-4 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 3 г, 33%. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 8,75 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,7 (с, 1H), 3,3-3,42 (м, 3H), 3,25 (с, 3H) і 2,65 (с, 3H). Маса: (M+1) 245 розраховано для C₈H₁₂N₄O₃S.

Стадія 5. Одержання N-(5-ціано-2-метилпіримідин-4-іл)-N-метилметансульфонаміду (В19-5): Розчин В19-4 (5,2 г, 22,3 ммоль) і піридину (3,36 г, 42,6 ммоль) у 1,4 діоксані (78 мл) охолоджували до 0°C і обробляли краплями TFA (5,8 г, 27,7 ммоль) протягом 10 хвилин. Суміш залишали нагріватися до 25°C. Через 4 години суміш розводили EtOAc (100 мл) і промивали водою (2×200 мл). Водний шар збирали і промивали, використовуючи EtOAc (2×100 мл). Об'єднані органічні шари потім промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію і концентрували. Одержаний залишок потім промивали петролейним етером і сушили, одержуючи В19-5 у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 3,5 г, 76%. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,84 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,4 (с, 3H) і 2,75 (с, 3H). Маса: (M-1) 225 розраховано для C₈H₁₀N₄O₂S.

Стадія 6. Розчин В19-5 (5 г, 22 ммоль) у 2N метанольному розчині аміаку (350 мл) завантажували до реактора Парра і обробляли, використовуючи 10% Pd/C (3,75 г, 35 ммоль). Вміст реактора потім гідрували в атмосфері водню при тиску 48 псі і 25°C протягом 1 години. Суміш фільтрували через шар Celite® і промивали метанолом (200 мл). Об'єднані фільтрати концентрували і одержаний залишок розводили, використовуючи EtOAc (25 мл) і оцтову кислоту (1,3 г, 21 ммоль). Суміш перемішували 30 хвилин і одержані тверді речовини збирали, одержуючи В19 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 4,2 г, 80%. ІЧ (см⁻¹): 3433, 3381, 3017, 2930, 1720, 1591, 1555, 1446, 1331, 1148 і 1058. ¹H ЯМР (d₆-DMCO): δ 9,05 (с, 1H), 8,5-8,7 (широкий с, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,15 (с, 3H) і 2,66 (с, 3H). ВЕРХ Чистота: 99,9%.

Проміжні 4-хлорпіримідину одержували за допомогою способів подібних до описаних нижче для сполуки В20.

Одержання 4-(4-хлор-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)-N-метилбензаміду (В20):

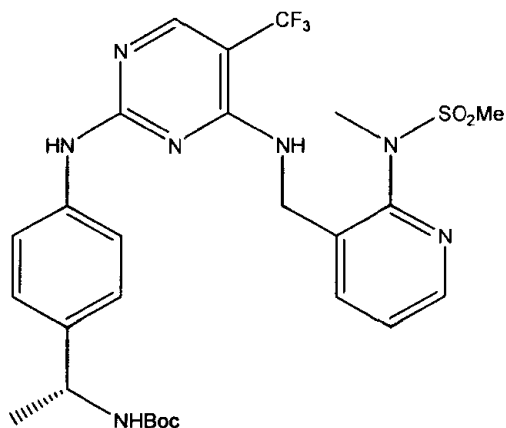


Розчин 2,4-дихлор-5-трифторметилпіримідину (8,63 ммоль) у 1:1 t-BuOH/DCE (10 мл) охолоджували до 5°C, обробляли твердим ZnBr₂ (22,5 ммоль) і перемішували при 5°C протягом 30 хвилин. Одержаний розчин витримували при 5°C і обробляли спочатку твердим 4-аміно-N-метилбензамідом (7,5 ммоль), потім TEA (16,5 ммоль). Одержану білу суміш залишали

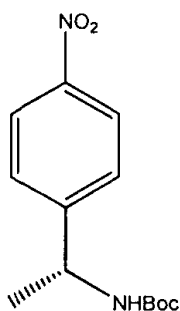
нагріватися до 25°C і її перемішували при 25°C протягом 20 годин. Суміш адсорбували на силікагелі і фракцію, що елюювали з використанням 0-10% метанол/DCM, збирали і концентрували. Одержаний залишок розтирали з водою і фільтрували, одержуючи В20. Вихід: 3,0 ммоль, 40%. РХМС 2,3 хв, MZ+=331,1 ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ млн. ч. 10,89 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,34 (д, J=4,67 Гц, 1H), 7,73-7,89 (м, 3H), 2,78 (д, J=4,67 Гц, 3H).

Приклад 1

(R)-трет-бутил 1-(4-(4-((2-(N-метилметан-5-ілсульфонамідо)піридин-3-іл)метиламіно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)феніл)етилкарбамат (1)

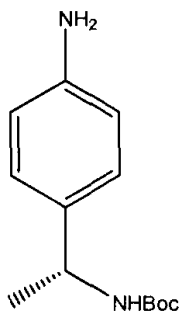


Стадія 1: Одержання (R)-трет-бутил 1-(4-нітрофеніл)етилкарбамату (C1).



Гідрохлоридну сіль (R)-1-(4-нітрофеніл)етанаміну (1,0 г, 4,9 ммоль), ангідрид трет-бутоксикарбонілу (BOC) (1,18 г, 5,43 ммоль) і 10,0 мл 1M розчину бікарбонату натрію розчиняли у DCM (15 мл) і залишали перемішуватися при 25°C протягом 24 годин. Органічний шар збирали і водний шар промивали, використовуючи DCM. Об'єднані органічні шари потім промивали водою і 0,1N HCl, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували, одержуючи C1 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 1,2 г, 92%. ГХ-МС=266. ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 8,15 (д, 2H), 7,56 (д, 1H), 7,52 (д, 2H), 4,68 (м, 1H), 1,32 (с, 9H), 1,27 (д, 3H).

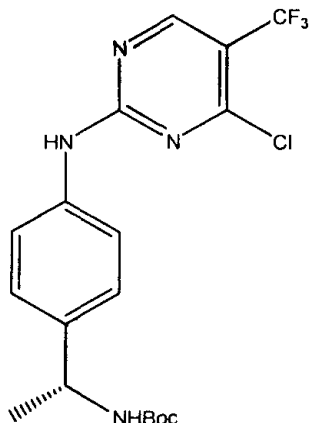
Стадія 2: Одержання (R)-трет-бутил 1-(4-амінофеніл)етилкарбамату (C2)



Розчин C1 (1,0 г, 3,8 ммоль) у MeOH (20 мл) завантажували до реактора Парра, і вміст реактора обробляли, використовуючи 10% Pd/C (800 мг, 0,376 ммоль). Вміст реактора потім гідрували у атмосфері водню при тиску 45 псі і 25°C протягом 4 годин. Вміст реактора

фільтрували через Celite® і промивали, використовуючи DCM. Об'єднані фільтрати концентрували, одержуючи С2 у вигляді клейкого оранжевого залишку. Вихід: 690 мг, 78%. ГХ-МС = 236. ¹Н ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,07 (д, 1Н), 6,88 (д, 2Н), 6,43 (д, 2Н), 4,85 (с, 2Н), 4,40 (м, 1Н), 1,31 (с, 9Н), 1,18 (д, 3Н).

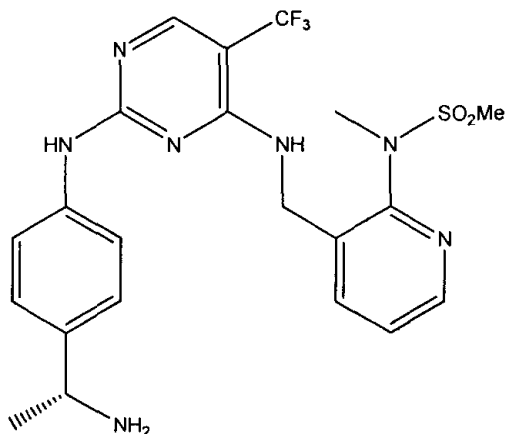
5 Стадія 3. Одержання (R)-трет-бутил 1-(4-(4-хлор-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)феніл)етилкарбамату (С3)



10 С2 (690 мг, 2,92 ммоль) розчиняли у 10 мл DCE:t-BuOH (1:1 о:о) і одержаний розчин обробляли, використовуючи ZnBr₂ (1,97 г, 8,76 ммоль) і 2,4-дихлор-5-(трифторметил)піримідин (748 мг, 3,45 ммоль). Одержану суміш потім обробляли краплями TEA (406 мл, 2,92 ммоль) і суміш залишали перемішуватися при 25°C протягом приблизно 20 годин. Реакційну суміш концентрували і одержаний залишок обробляли, використовуючи EtOAc. Одержаний розчин
15 промивали водою і насиченим сольовим розчином, і сушили над MgSO₄. Суміш потім фільтрували, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи з використанням 22% EtOAc/Гептан. Елюенти, що містять продукт, об'єднували і концентрували, одержуючи С3 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 680 мг, 56%. МС- 415,2. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ: 10,59 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 7,53 (д, 2Н), 7,31 (д, 1Н), 7,23 (д, 2Н), 4,54 (м, 1Н), 1,33 (с, 9Н), 1,25 (д, 3Н).

20 Стадія 4. Сполуку С3 (100 мг, 0,24 ммоль), В5 (88,5мг, 0,264 ммоль) і діетиламін (DIEA) (0,127 мл, 0,960 ммоль) розчиняли у 1,2-дихлоретані (DCE):t-BuOH (1:1 о:о) (1,2 мл). Одержаний розчин нагрівали при 80°C протягом приблизно 20 годин, охолоджували до 25°C, обробляли EtOAc і промивали водою. Органічну фазу збирали і водну фазу промивали, використовуючи EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували, одержуючи 1 у вигляді клейкого залишку. МС⁺ 596,8. ¹Н ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,50 (с, 1Н), 8,41 (м, 1Н), 8,22 (с, 1Н), 7,61 (м, 2Н), 7,35 (м, 3Н), 6,99 (д, 2Н), 4,76 (д, 2Н), 4,47 (м, 1Н), 3,14 (с, 3Н), 3,11 (с, 3Н), 1,33 (с, 9Н), 1,21 (д, 3Н). Продукт використовували для одержання сполуки 2 у наведеному
нижче Прикладі 2 без подальшого очищення.

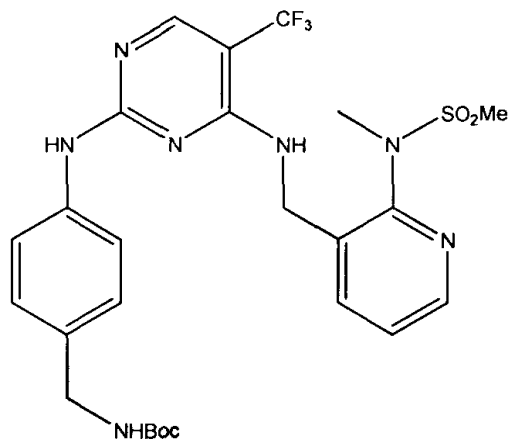
30 Приклад 2
Одержання гідрохлориду (R)-N-(3-((2-(4-(1-аміноетил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (2)



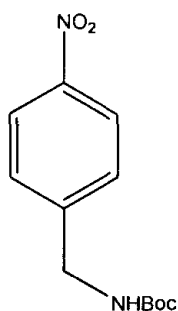
Розчин 1 (143 мг, 0,24 ммоль) у ТГФ (0,3 мл) обробляли, використовуючи 4N HCl у діоксані (0,240 мл, 0,96 ммоль), і перемішували при 25°C протягом приблизно 20 годин. Реакційну суміш потім розтирали з EtOAc і фільтрували, і фільтрат концентрували, одержуючи HCl сіль 2, у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 128 мг, 94% вихід. M_s^- 494,0. 1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,2 (с, 1H), 8,40 (м, 4H), 8,12 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,45 (м, 3H), 7,27 (д, 2H), 4,84 (д, 2H), 4,28 (м, 1H), 3,16 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 1,45 (д, 3H). FAK IC_{50} : <0,000595 мкМ (Таблиця 1, Приклад 354)

Приклад 3

Одержання трет-бутил 4-(4-((2-(N-метилметан-5-ілсульфонамідо)піридин-3-іл)метиламіно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)бензилкарбамату (3)

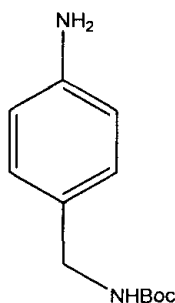


Стадія 1: Одержання трет-бутил 4-нітробензилкарбамату (C4).



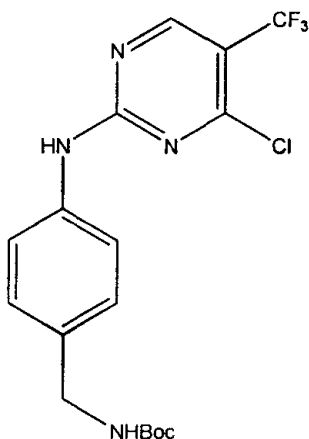
Перемішуваний розчин гідрохлориду (4-нітрофеніл)метанаміну (10 г, 53,0 ммоль) у ТГФ (150 мл) і воді (13 мл) охолоджували до 0°C і обробляли, використовуючи ВОС ангідрид (11,6 г, 53,0 ммоль) і DIEA (27,7 мл, 159 ммоль). Реакційну суміш, перед тим як залишити нагріватися до 25°C, перемішували протягом приблизно 20 годин. Потім суміш концентрували і одержаний залишок розчиняли у EtOAc. Одержаний розчин промивали, використовуючи 1N HCl, насичений бікарбонат натрію і насичений сольовий розчин. Органічну фазу потім сушили над $MgSO_4$, фільтрували і концентрували, одержуючи C4 у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. Вихід: 14,0 г, 99%. 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 8,16 (д, 2H), 7,55 (т, 1H), 7,46 (д, 2H), 4,21 (д, 2H), 1,36 (с, 9H).

Стадія 2. Одержання трет-бутил 4-амінобензилкарбамату (C5)



С4 (7,0 г, 27,7 ммоль) розчиняли у діоксані (325 мл), етанолі (240 мл) і воді (160 мл). Одержаний розчин потім обробляли порошком Fe(0) (7,12 г, 127,4 ммоль) і хлоридом амонію (5,33 г, 99,7 ммоль) і одержану суміш перемішували при 70°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до 25°C, фільтрували через Celite® і промивали, використовуючи EtOAc. Органічні розчинники випарювали і одержаний водний залишок екстрагували, використовуючи EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували, одержуючи С5 у вигляді твердої речовини жовтого кольору. Вихід: 6,52 г, 99% вихід. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 7,146 (т, 1H), 6,87 (д, 2H), 6,48 (д, 2H), 4,95 (с, 2H), 3,92 (д, 2H), 1,38 (с, 9H).

Стадія 3. трет-бутил 4-(4-хлор-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)бензилкарбамат (С6)

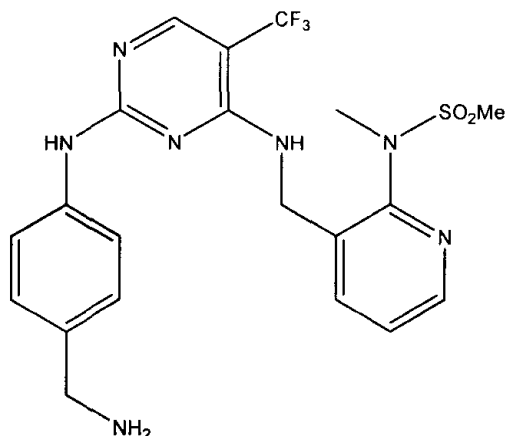


Сполуку С6 одержували у вигляді твердої речовини білого кольору за допомогою способу подібного до описаного у Стадії 3 Прикладу 1, за винятком того, що замість С2, використовували С5 (1,30 г, 5,86 ммоль). Вихід: 1,37 г, 49%. МС⁻ 401,1. ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 10,6 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 7,56 (д, 2H), 7,34 (т, 1H), 7,18 (д, 2H), 4,05 (д, 2H), 1,36 (с, 9H).

Стадія 4. Сполуку 3 одержували у вигляді твердої речовини білого кольору за допомогою способу подібного до описаного у Стадії 4 Прикладу 1, за винятком того, що замість С3 використовували С6 (1,2 г, 2,98 ммоль) і одержаний неочищений продукт очищали за допомогою колонкової хроматографії, елюючи з використанням суміші 45-55% EtOAc/Гептан. Вихід: 1,17 г, 68%. МС⁺ 582,3. ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,57 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,35 (м, 4H), 6,94 (д, 2H), 4,80 (д, 2H), 3,98 (д, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Приклад 4

Одержання N-(3-((2-(4-(амінометил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (4)

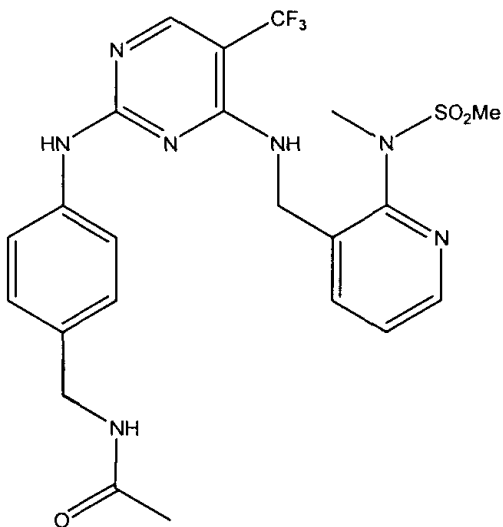


HCl сіль 4 одержували у вигляді твердої речовини білого кольору за допомогою способу подібного до способу описаного для одержання 2 у Прикладі 2, за винятком того, що замість 1 використовували 3 (1,0 г, 1,72 ммоль).

Сіль 4 розчиняли у DCM і промивали насиченим бікарбонатом натрію. Органічну фазу потім сушили протягом Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували, одержуючи вільну основу 4 у вигляді спіненої твердої речовини білого кольору. Вихід: 904 мг, 99%. M^+ 482. ^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 9,50 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,57 (т, 1H), 7,38 (м, 3H), 7,04 (д, 2H), 4,80 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,13 (с, 3H). FAK IC_{50} : 0,00059 мкМ (Таблиця 1, Приклад 104)

Приклад 5

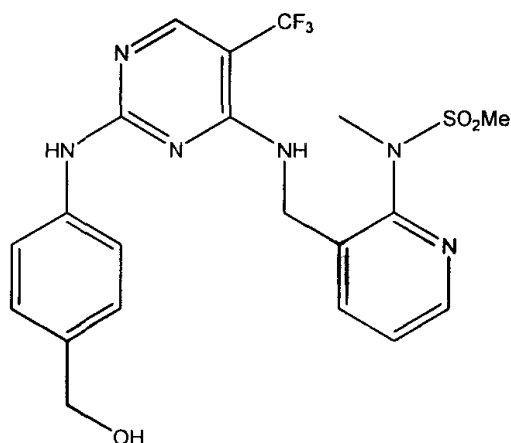
Одержання N-(4-((2-(N-метилметан-5-ілсульфонамідо)піридин-3-іл)метиламіно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)бензил)ацетаміду (5)



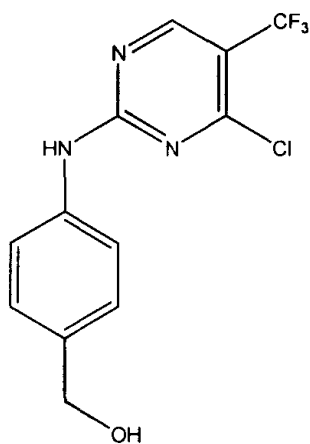
Вільну основу 4 (80 мг, 0,166 ммоль), оцтовий ангідрид (0,019 мл, 0,199 ммоль) і DIEA (0,043 мл, 0,249 ммоль) розчиняли у ТГФ (0,5 мл) і перемішували при 25°C протягом 24 годин. Реакційну суміш потім обробляли, використовуючи EtOAc, і промивали, використовуючи 1N NaOH. Одержаний органічний шар сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували, одержуючи 5 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 63 мг, 73%. M^+ 524,5. ^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 9,55 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (т, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,38 (м, 3H), 6,96 (д, 2H), 4,80 (д, 2H), 4,11 (д, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 1,85 (с, 3H). FAK IC_{50} : 0,0006 мкМ

Приклад 6

Одержання N-(3-((2-(4-(гідроксиметил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (6)



Стадія 1. Одержання 4-(4-хлор-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)феніл)метанолу (С7):



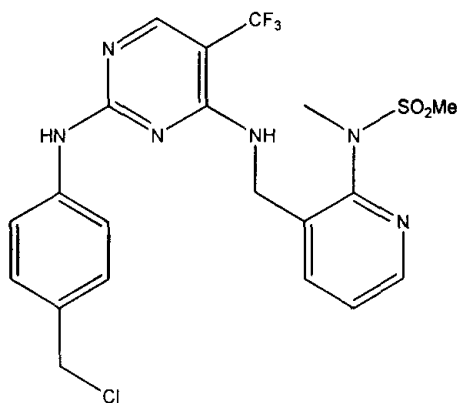
5

Стадія 1. С7 одержували за допомогою способу подібного до способу описаного для одержання С3 у Стадії 3 Прикладу 1, за винятком того, що замість С2 використовували 4-амінобензиловий спирт (2,4 г, 19 ммоль). Після завершення реакції, реакційну суміш концентрували і розчиняли у EtOA. Одержаний розчин промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над MgSO_4 і концентрували. Одержану тверду речовину жовтувато-коричневого кольору розтирали з етером і незначної кількістю EtOAc, фільтрували і концентрували, одержуючи С7 у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору. Вихід: 2,98 г, 50%. MS^+ 304,1. ^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 10,61 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,59 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 5,10 (шс, 1H), 4,43 (с, 2H).

Стадія 2. Сполуку 6 одержували за допомогою способу подібного до способу описаного для одержання сполуки 1 у Стадії 4 Прикладу 1, за винятком того, що замість С3 використовували С7 (2,5 г, 8,2 ммоль). Після завершення реакції, реакційну суміш концентрували і розчиняли у EtOA. Одержаний розчин промивали водою, насиченим сольовим розчином і сушили над MgSO_4 , і концентрували. Одержану тверду речовину розтирали з гарячим EtOAc і суміш охолоджували до 0°C , і фільтрували, одержуючи 6 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 2,94 г, 74%. MS^+ 483,4. ^1H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ : 9,50 (с, 1H), 8,41 (д, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,36 (м, 3H), 6,99 (д, 2H), 4,98 (т, 1H), 4,76 (д, 2H), 4,32 (д, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,11 (с, 3H). FAK IC_{50} : <0,000595 мкМ (Таблиця 1, Приклад 319)

Приклад 7

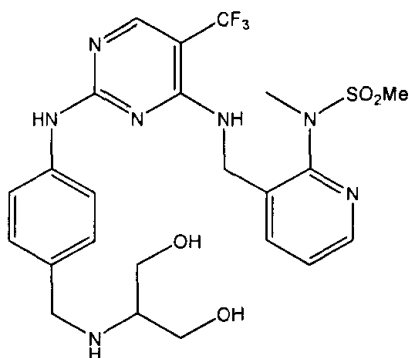
Одержання N-(3-((2-(4-(хлорметил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (7)



Суспензію 6 (800 мг, 1,66 ммоль) у DCM (5 мл) охолоджували до 0°C і обробляли розчином тіонілхлориду (0,266 мл, 3,65 ммоль) у DCM (2,0 мл). Реакційну суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом 20 годин. Реакційну суміш потім обробляли, використовуючи DCM і промивали водою (2х). Водний шар збирали і промивали, використовуючи DCM. Об'єднані органічні шари потім сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували, одержуючи 7 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 668 мг, 80%. ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 6,68 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,42 (м, 3H), 7,14 (д, 2H), 4,82 (д, 2H), 4,66 (с, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,15 (с, 3H). FAK IC₅₀: 0,00155 мкМ (Таблиця 1, Приклад 348)

Приклад 8

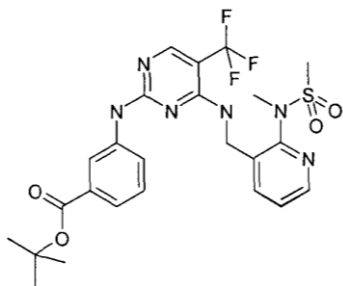
Одержання N-(3-((2-(4-((1,3-дигідроксипропан-2-іламіно)метил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (8)



Суміш 7 (100 мг, 0,200 ммоль), 2-аміно-1,3-пропандіолу (90,9 мг, 0,998 ммоль), гідроксиду натрію (7,98 мг, 0,200 ммоль) і 2-пропанолу (0,5 мл) нагрівали до кипіння. Через 30 хвилин суміш охолоджували, обробляли DCM і промивали водою. Органічну фазу сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Одержаний залишок потім очищали за допомогою колонкової хроматографії (силікагель; елюючи з використанням 6% MeOH/DCM з NH₄OH) і елюенти, що містять продукт, об'єднували і концентрували, одержуючи 8 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 60,9 мг, 55%. MS⁺ 556,2. ¹H ЯМР (500 МГц, d₆-ДМСО) δ: 9,48 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,34 (м, 3H), 6,99 (д, 2H), 4,75 (д, 2H), 4,35 (т, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,34 (м, 4H), 3,12 (с, 3H), 3,09 (с, 3H), 2,45 (м, 1H). FAK IC₅₀: <0,000595 мкМ (Таблиця 1, Приклад 389)

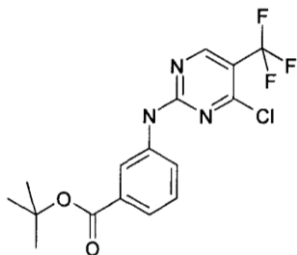
Приклад 9

Одержання трет-бутил 3-({4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензоату (9)



Стадія 1. Одержання трет-бутил 3-((4-хлор-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензоату (C8)

5



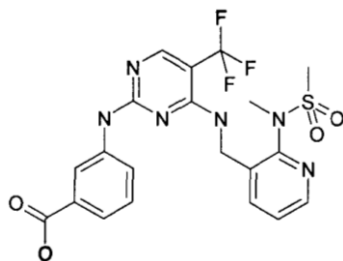
Розчин піримідину (24,8 г, 115 ммоль) у трет-бутанолі (150 мл) і DCE (150 мл) обробляли, використовуючи $ZnBr_2$ (25,8 г, 115 ммоль) і одержану суміш перемішували при 25°C до тих пір, доки увесь $ZnBr_2$ розчинявся. Одержаний розчин охолоджували до 0°C і обробляли краплями аніліну (22,13 г, 115 ммоль). Одержану коричневу суміш потім обробляли краплями DIEA (40,1 мл, 230 ммоль). Суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували 16 годин у N_2 атмосфері. Суміш концентрували і одержаний залишок суспендували у MeOH. Одержані тверді речовини білого кольору збирали, одержуючи C8 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 22,7 грамів, 53%. APCI m/z 371,8/373,8 (M^-); 1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 10,84 (шс, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,37 (шс, 1H), 7,92 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 1,56 (с, 9H) млн.ч.

Стадія 2. Розчин трет-бутанолу (20,0 мл), DCE (20,0 мл) і DIEA (3,13 мл, 18,0 ммоль) обробляли, використовуючи C8 (5,60 г, 15,0 ммоль) і B5 (5,02 г, 15,0 ммоль) і одержану суміш перемішували при 80°C у атмосфері азоту протягом 16 годин. Суміш охолоджували до 25°C і концентрували. Одержаний залишок розподіляли між EtOAc і 1N гідроксидом натрію, і органічну фазу збирали. Водний шар екстрагували, використовуючи EtOAc, і об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$ і фільтрували. Одержаний фільтрат концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок розтирали з гарячим EtOAc, одержуючи 9 у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 7,83 грамів, 95%. PX/MC (стандарт) 25° = 3,0 хв., m/z 553,6 (MH^+). ВЕРХ (FAK1) 25° = 8,14 хв. 1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 9,75 (шс, 1H), 8,44 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05 (шс, 1H), 7,82 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,44 - 7,40 (м, 2H), 7,17 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,82 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,13 (с, 3H), 1,51 (с, 9H) млн. ч. FAK IC_{50} : 0,0006 мкМ

Приклад 10

Одержання солі трифтороцтової кислоти 3-((4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензойної кислоти (10)

30



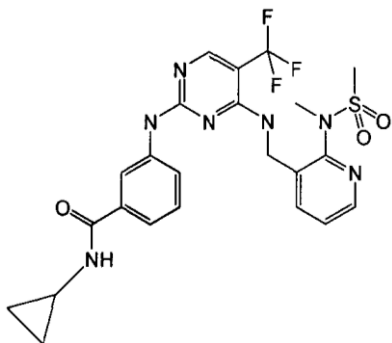
Розчин 9 (7,83 г, 14,1 ммоль) у DCE (30,0 мл) охолоджували до 0°C і повільно обробляли, використовуючи TFA (45,0 мл). Одержаний оранжево-коричневий розчин залишали повільно нагріватися до 25°C у N_2 атмосфері і перемішували протягом 4 годин. Суміш потім концентрували і одержаний залишок обробляли, використовуючи EtOAc. Одержані тверді

35

речовини білого кольору збирали шляхом фільтрації і промивали, використовуючи EtOAc, одержуючи трифторацетатну сіль 10. Вихід: 7,24 грамів, 84%. APCI m/z 496,8 (MH⁺), ВЕРХ (FAK1) 25° = 5,29 хв., ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 9,82 (шс, 1H), 8,44 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,08 (шс, 1H), 7,79 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,60-7,38 (м, 4H), 7,17 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,82 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,16 (с, 3H), 3,13 (с, 3H) млн. ч. FAK IC₅₀: 0,0006 мкМ

Приклад 11

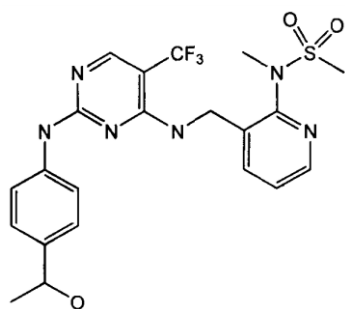
Одержання N-циклопропіл-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензаміду (11)



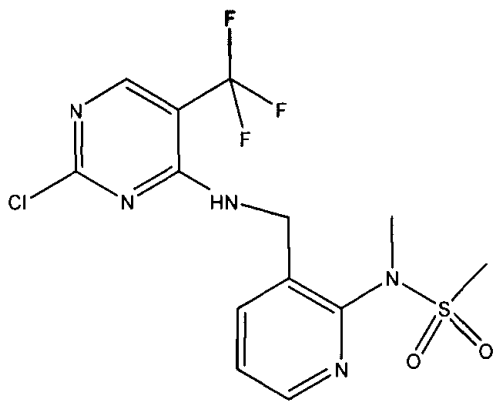
Карбодіїмід на полімерній основі (PS-CDI) (0,326 ммоль) залишали набухати у ацетонітрилі (об'єм 500 мкл). Одержану суспензію обробляли, використовуючи 10 (100 мг, 0,164 ммоль) і DIEA (29 мкл, 0,164 ммоль). Одержаний розчин потім обробляли циклопропіламіном (19 мкл, 0,164 ммоль). Одержану суспензію потім перемішували у шейкері для планшетів протягом 16 годин. Суміш потім фільтрували і тверді речовини промивали, використовуючи 10% MeOH у хлорформі. Об'єднані фільтрати концентрували при зниженому тиску і одержаний залишок очищали на силікагелі (99:1:0,1 CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH), одержуючи 11 у вигляді білої піни. Вихід: 14,3 мг, 16%. РХ час утримання (стандарт) = 2,1 хв., m/z 536,2 (MH⁺); ¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 8,42 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,97 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,8 Гц, 1H), 1,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,26 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,94 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,14 (с, 3H), 2,82 (м, 1H), 0,79 (м, 2H), 0,60 (μ, 2H) млн. ч. FAK IC₅₀: 0,00186 мкМ

Приклад 12

Одержання N-(3-((2-(4-(1-гідроксиетил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонаміду (12)



Стадія 1. N-(3-((2-хлор-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід (C9)

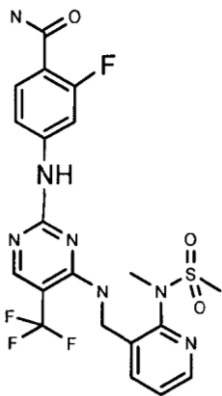


Розчин В5 і трифторетанолу (120 мл) обробляли триетиламіном (ТЕА) (16,6 мл) і перемішували при 25°C протягом 1 години. Розчин 2,4-дихлор-5-трифторметилпіримідину (13,2 г, 60,8 ммоль) і трифторетанолу (120 мл) охолоджували у окремій реакційній колбі до -45°C. Холодний розчин 2,4-дихлор-5-трифторметилпіримідину потім обробляли краплями розчину, що містить В5, і перемішували при -45°C протягом 2 годин. Суміш залишали нагріватися до 25°C і перемішували при 25°C протягом приблизно 20 годин. Реакційну суміш потім концентрували і охолоджували до 0°C. Одержану білу суміш розводили EtOAc (15 мл) і тверді речовини збирали шляхом фільтрації. Білі тверді речовини потім промивали водою і EtOAc, одержуючи С9. Вихід: 0,7 г, 45%. ¹Н ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ: 3,07 (с, 3Н), 3,29 (с, 3Н), 4,68 (д, 2Н), 7,39 (м, 1Н), 7,72 (д, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,50 (т, 1Н); ESI-МС: 396,0 (МН⁺).

Стадія 2. Розчин С9 (0,253 ммоль) і безводного ДМСО (0,5 мл) обробляли, використовуючи 1-(4-амінофеніл)етанол (0,277 ммоль), з наступною обробкою двоосновним фосфатом калію (0,746 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 1,5 днів і обробляли, використовуючи додатковий 1-(4-амінофеніл)етанол (0,583 ммоль). Суміш перемішували при 100°C протягом 15 годин і концентрували. Одержаний залишок очищали спочатку за допомогою колонкової хроматографії (сілікагель; 10% (NH₄OH/MeOH)/CH₂Cl₂), а потім тонкошарової препаративної хроматографії з використанням як елюенту 5% MeOH/CH₂Cl₂, одержуючи 12. Вихід: 13,6 мг, 10,8%. ¹Н ЯМР (CD₃OD) δ: 8,39 (д, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,73 (д, 1Н), 7,33(м, 3Н), 7,14 (д, 2Н), 4,87 (с, 2Н), 4,72 (кв, 1Н), 3,17 (с, 3Н), 3,10 (с, 3Н), 1,37(д, 3Н). МС: m/z 497 (МН⁺).

Приклад 13

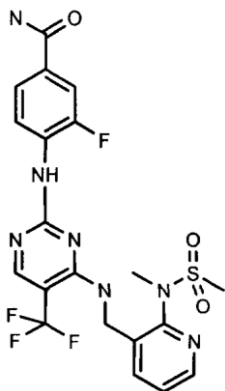
Одержання солі мурашиної кислоти 2-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензаміду (13)



Суміш 4-аміно-2-фторбензаміду (1,5 екв., 189 мкМ) у 2-пропанолі (1,0 мл) обробляли, використовуючи С9 (1 екв., 130 мкМ), потім трифтороцтову кислоту (2,7 екв., 341 мкМ) і перемішували у закупореній пробірці при 100°C протягом приблизно 20 годин. Суміш потім охолоджували до 25°C, обробляли ДМСО, фільтрували і очищали на колонці Symmetry C-8 з оберненою фазою фірми Шімадзу з використанням як елюента 20-80%В протягом 10 хв. при 40 мл/хв (А:0,1% мурашина кислота у воді, В: 0,1% мурашина кислота у ацетонітрилі, одержуючи сіль мурашиної кислоти 13 у вигляді твердої речовини кремового кольору. Вихід: 17,5мг, 27%. РХ-МС М+1 = 514. ЯМР (d₆-ДМСО) δ: 3,13 (6Н, с), 4,81 (2Н, с), 7,30-7,40 (6Н, м), 7,41-7,73 (2Н, м), 8,3 (1Н, с), 8,41 (1Н, с), 9,96 (1Н, с). FAK IC₅₀: <0,000595 мкМ (Таблиця 1, Приклад 320)

Приклад 14

Одержання солі мурашиної кислоти 3-фтор-4-((4-(((2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензаміду (14)

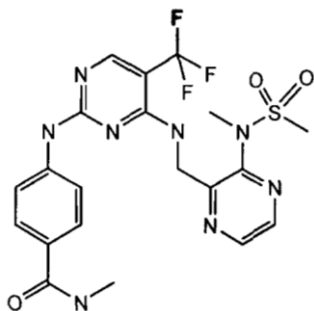


5

Сполуку 14 одержували за допомогою способу подібного до способу описаного у Прикладі 13 для одержання 13, за винятком того, що замість 4-аміно-2-фторбензаміду використовували 4-аміно-3-фторбензамід (1,5 екв./189 мкМ), одержуючи сіль мурашиної кислоти 14 у вигляді
10 твердої речовини кремового кольору. Вихід: 26мг, 37%. РХ-МС М+1 = 514. ЯМР (d_6 -ДМСО) δ : 2,98 (3H, c), 3,09 (3H, c), 4,65 (2H, c), 7,35-7,66 (7H, м), 7,87 (1H, c), 8,23 (1H, c), 8,38 (1H, c), 9,19 (1H, c). FAK IC₅₀: <0,000595 мкМ (Таблиця 1, Приклад 322)

Приклад 15

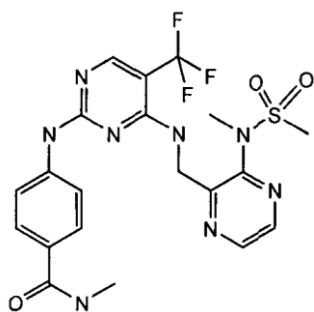
Одержання 4-(4-(((3-метансульфонілметиламіно)піразин-2-ілметил]-аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)-N-метилбензаміду (15)
15



Стадія 1. Суспензію В20 (0,3 ммоль), В2 (0,3 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,9 ммоль) у 1:1
20 (о:о) DCE/tBuOH перемішували при 80°C протягом 9 годин. Суміш залишали охолоджуватися до 25°C і перемішували її при 25°C протягом 20 годин. Суміш потім обробляли, використовуючи 9:1 (о:о) етер/етанол. Тверді речовини збирали і промивали водою, одержуючи 15. Вихід: 0,23 ммоль, 78%. ВЕРХ (KDC 10_90) 3,526 хв. ¹H ЯМР (500 МГц, d_6 -ДМСО) δ млн. ч. 9,83 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,59 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,59 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,20 (д, J=4,67 Гц, 1H), 7,58 - 7,70 (м, 3H),
25 7,41 (т, J=5,18 Гц, 1H), 5,00 (д, J=5,18 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,75 (д, J=4,15 Гц, 3H). FAK IC₅₀: <0,000595 мкМ (Таблиця 1, Приклад 317)

Приклад 15A

Одержання гідрохлоридної солі 4-(4-(((3-метансульфонілметиламіно)піразин-2-ілметил]-аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іламіно)-N-метилбензаміду (15A)
30



Стадія 1. Суспензію В20 (26,3 ммоль), В2 (28,9 ммоль) і діізопропілетиламіну (105 ммоль) перемішували у 1:1 DCE:tBuOH (80 мл) і нагрівали до 88°C у закупореній колбі протягом 1,5 годин. Суміш ставала зеленого кольору і осаджувалася тверда речовина. Суспензію розводили Et₂O/EtOH (10:1) і фільтрували, одержуючи 10,1 г твердої речовини білого кольору (75%). 8 г цього продукту суспендували у 400 мл MeOH і до суміші додавали 18 мл 4,0 М HCl у діоксані. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім її фільтрували, одержуючи 15А у вигляді твердої HCl солі не зовсім білого кольору (~кількісний вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн. ч. 2,75 (д, J=3,74 Гц, 3H), 3,18 (м, 6H), 5,01 (д, J=4,98 Гц, 2H), 7,52 (д, 2H), 7,67 (д, J=8,72 Гц, 2H), 7,98 (br. s., 1H), 8,29 (д, J=4,15 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,68 (д, 1H), 10,38 (с, 1H). ESI-МС: 511,1 (M⁺), 509,2 (M-H)⁻. FAK IC₅₀: 0,00179 мкМ (Таблиця 1, Приклад 318)

Приклади 16-415

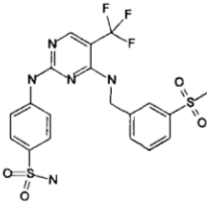
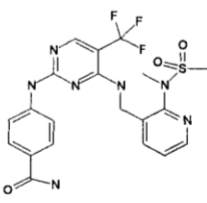
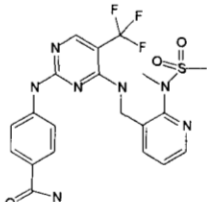
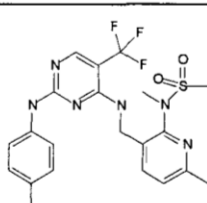
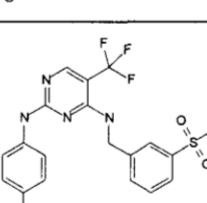
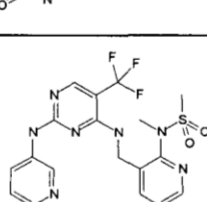
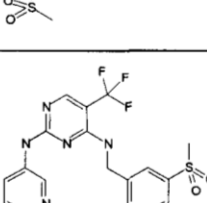
Сполуки 16-415 у Прикладах 16-415 (дивіться Таблицю 1) одержували за допомогою способів описаних вище у Детальному Описі Винаходу і як описано у Прикладах 1-15А. Аміни, які застосовують в цих реакціях, були придбані комерційним шляхом і використовувалися у тому ж вигляді, були одержані як описано вище для сполук В1-В20 або у Прикладах 1-15А наведених вище, або одержані за допомогою загальновідомих методів синтезу амінів, відомих спеціалістам в даній галузі. Якщо не вказано інше, сполуки, які містять хіральні центри, одержували у вигляді рацемічних сумішей.

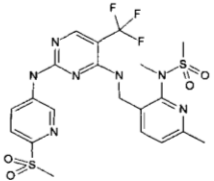
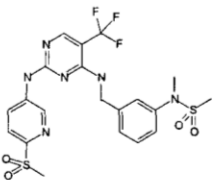
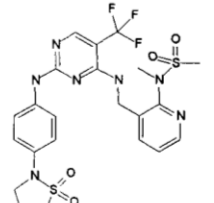
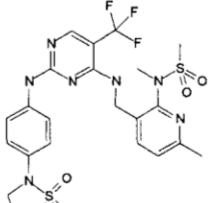
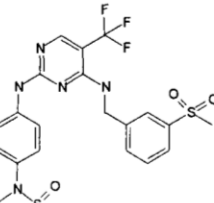
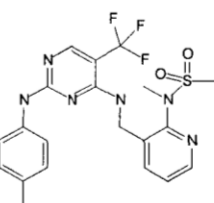
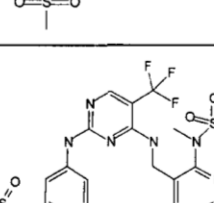
Таблиця 1 також містить біологічне інгібування кінази (IC₅₀ значення) для сполук 16-415.

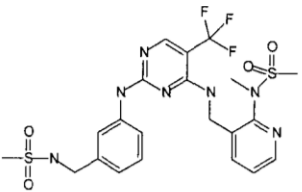
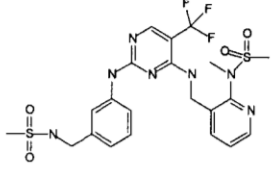
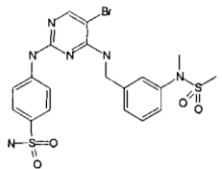
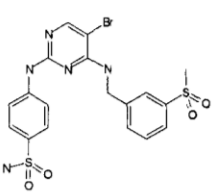
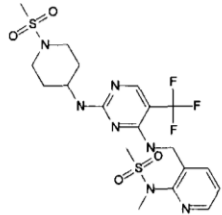
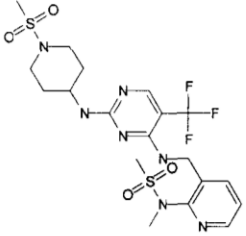
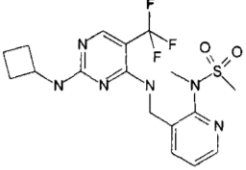
Представлений винахід не обмежується описаними в цьому документі конкретними втіленнями. Навпаки, різноманітні модифікації винаходу на додаток до описаних в цьому документі будуть очевидні для спеціалістів в даній галузі з наступного опису і супроводжуючих фігур. Такі модифікації призначені охоплюватися межами доданої формули винаходу.

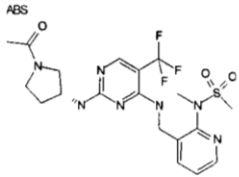
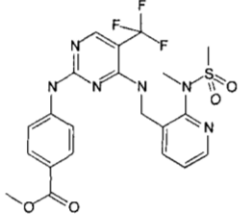
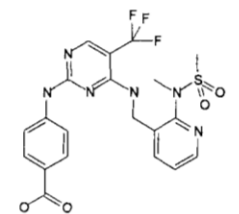
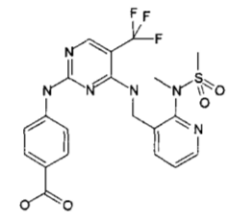
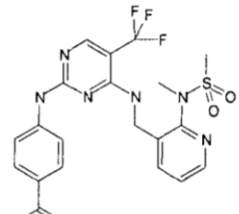
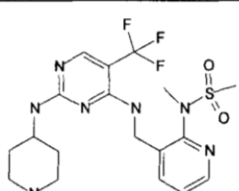
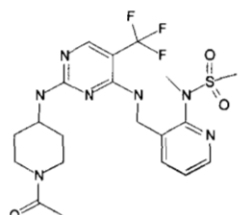
Таблиця 1. IC₅₀ значення по відношенню до FAK кінази.

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC ₅₀ , мкМ |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 16 | | 4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензолсульфонамід (16) | 0,00409 |
| 17 | | 4-({4-[(6-метил-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензолсульфонамід (17) | 0,00126 |

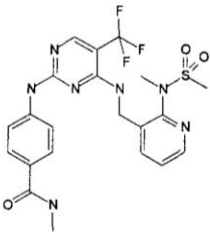
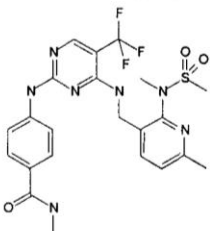
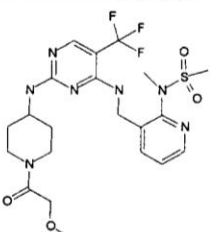
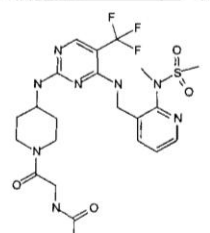
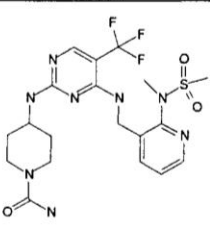
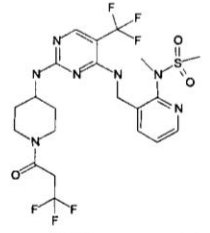
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 18 |  | 4-({4-([3-(метилсульфоніл)бензил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензолсульфонамід (18) | 0,0132 |
| 19 |  | 4-({4-([2-([метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (19) | 0,0034 |
| 20 |  | 4-({4-([2-([метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (20), гідрохлоридна сіль | 0,0006 |
| 21 |  | 4-({4-([6-метил-2-([метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (21) | 0,001 |
| 22 |  | 4-({4-([3-(метилсульфоніл)бензил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (22) | 0,00356 |
| 23 |  | N-метил-N-[3-({2-([6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (23) | 0,0686 |
| 24 |  | N-4-[3-(метилсульфоніл)бензил]-N-2-[6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл]-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін (24) | 0,337 |

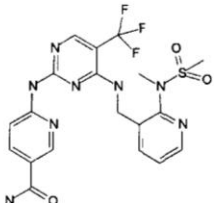
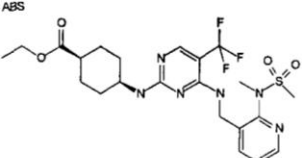
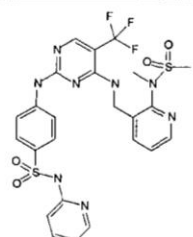
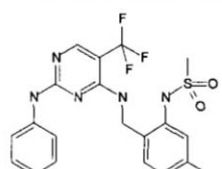
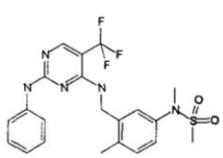
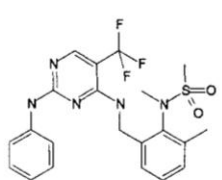
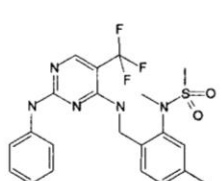
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 25 |  | N-метил-N-[6-метил-3-((2-{{6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (25) | 0,0129 |
| 26 |  | N-метил-N-[3-((2-{{6-(метилсульфоніл)піридин-3-іл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно}метил)феніл]метансульфонамід (26) | 0,154 |
| 27 |  | N-[3-((2-{{4-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)феніл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (27) | 0,00138 |
| 28 |  | N-[3-((2-{{4-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)феніл}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно}метил)-6-метилпіридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (28) | 0,00201 |
| 29 |  | N-2-[4-(1,1-діоксидоізотіазолідин-2-іл)феніл]-N~4~-[3-(метилсульфоніл)бензил]-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін (29) | 0,00209 |
| 30 |  | N-метил-N-[3-{{2-{{4-{{((метилсульфоніл)аміно}метил)феніл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно}метил}піридин-2-іл}метансульфонамід (30) | 0,00072 |
| 31 |  | N-[3-((2-{{3-((аміносульфоніл)метил)феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (31) | 0,00222 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 32 |  | N-метил-N-[3-({2-[(3-((метилсульфоніл)аміно)метил}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл]метансульфонамід (32) | |
| 33 |  | N-метил-N-[3-({2-[(3-((метилсульфоніл)аміно)метил}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл]метансульфонамід (33), гідрохлоридна сіль | 0,00133 |
| 34 |  | 4-([5-бром-4-({3-((метилсульфоніл)аміно)бензил}аміно)піримідин-2-іл]аміно)бензолсульфонамід (34) | 0,0156 |
| 35 |  | 4-([5-бром-4-({3-((метилсульфоніл)бензил}аміно)піримідин-2-іл]аміно)бензолсульфонамід (35) | 0,0176 |
| 36 |  | N-метил-N-[3-({2-([1-((метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил]піридин-2-іл]метансульфонамід (36) | 0,188 |
| 37 |  | N-метил-N-[3-({2-([1-((метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил]піридин-2-іл]метансульфонамід (37), сіль трифтороцтової кислоти | |
| 38 |  | N-[3-({2-(циклобутиламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (38) | 0.497 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 39 |  | N-[3-({[2-({[(3R)-1-ацетилпіролідін-3-іл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (39) | 1 |
| 40 |  | метил 4-({4-([2-([метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензоат (40) | 0,00059 |
| 41 |  | 4-({4-([2-([метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензойна кислота (41) | |
| 42 |  | 4-({4-([2-([метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензойна кислота (42), натрієва сіль | 0,188 |
| 43 |  | 4-({4-([2-([метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензойна кислота (43), сіль трифтороцтової кислоти | 0,0006 |
| 44 |  | N-метил-N-[3-({[2-(піперидин-4-іламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (44) | 0,188 |
| 45 |  | N-[3-({[2-([1-ацетилпіперидин-4-іл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (45) | 0,188 |

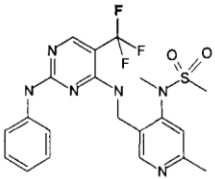
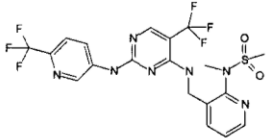
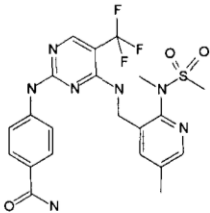
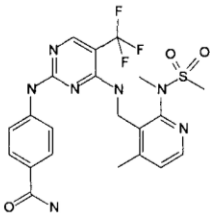
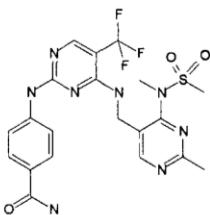
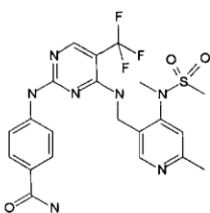
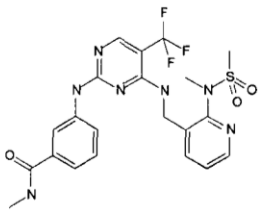
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 46 | | N-4-[3-(метилсульфоніл)бензил]-N-2-феніл-5-(трифторметил)піримідин-2,4-діамін (46) | 0,00102 |
| 47 | | 3-метокси-4-([4-([3-(метилсульфоніл)бензил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (47) | 0,00059 |
| 48 | | 3-метокси-4-([4-([2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (48) | 0,00059 |
| 49 | | 3-метокси-4-([4-([6-метил-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (49) | 0,00059 |
| 50 | | N-[3-([2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (50) | 0,00059 |
| 51 | | N-[3-([2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил]-6-метилпіридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (51) | 0,00059 |
| 52 | | N-метил-4-([4-([3-(метилсульфоніл)бензил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (52) | 0,00195 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 53 |  | N-метил-4-((4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензамід (53) | 0,00059 |
| 54 |  | N-метил-4-((4-[[6-метил-2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензамід (54) | 0,00059 |
| 55 |  | N-[3-((2-[[1-(метоксиацетил)піперидин-4- іл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4- іл]аміно)метил)піридин-2-іл]-N- метилметансульфонамід (55) | 0,188 |
| 56 |  | N-[2-[4-((4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)піперидин-1-іл]-2- оксоетил]ацетамід (56) | 0,188 |
| 57 |  | 4-((4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)піперидин-1-карбоксамід (57) | 0,188 |
| 58 |  | N-метил-N-[3-((5-(трифторметил)-2-[[1- (3,3,3-трифторпропаноїл)піперидин-4- іл]аміно}піримідин-4- іл]аміно)метил)піридин-2- іл]метансульфонамід (58) | 0,165 |

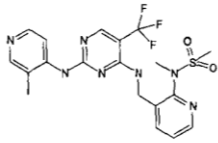
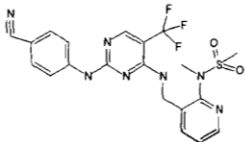
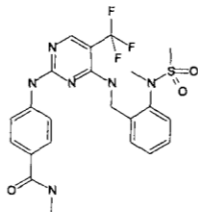
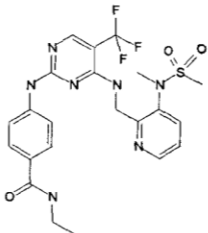
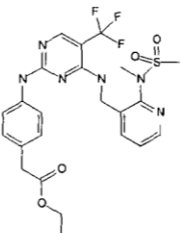
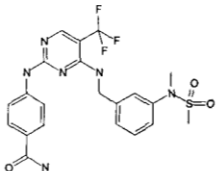
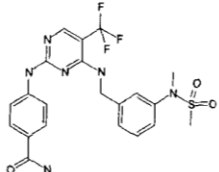
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 59 |  | 6-((4-((2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)нікотинамід (59) | 0,00893 |
| 60 |  | етил цис--4-((4-((2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)циклогексанкарбоксилат (60) | 0,188 |
| 61 |  | 4-((4-((2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N- піридин-2-ілбензолсульфонамід (61) | 0,00102 |
| 62 |  | N-[2-((2-анілін-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно}метил)-5- метилфеніл]метансульфонамід (62) | 0,0103 |
| 63 |  | N-[3-((2-анілін-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно}метил)-4-метилфеніл]-N- метилметансульфонамід (63) | 0,0006 |
| 64 |  | N-[2-((2-анілін-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно}метил)-6-метилфеніл]-N- метилметансульфонамід (64) | 0,0006 |
| 65 |  | N-[2-((2-анілін-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно}метил)-5-метилфеніл]-N- метилметансульфонамід (65) | 0,0006 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 66 | | N-[2-((2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]-4-метилфеніл]-N-метилметансульфонамід (66) | 0,0006 |
| 67 | | N-[2-((2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]-3-метилфеніл]-N-метилметансульфонамід (67) | 0,0006 |
| 68 | | N-[2-((2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]феніл]метансульфонамід (68) | 0,00059 |
| 69 | | N-[2-((2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]-3-метилфеніл]метансульфонамід (69) | 0,0006 |
| 70 | | N-[3-((2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]-5-метилпіридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (70) | 0,0006 |
| 71 | | 4-((4-((3-[[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (71) | 0,0006 |
| 72 | | 4-((4-((3-[[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (72), гідрохлоридна сіль | |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 73 | | 4-({4-[(3-{[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (73) | 0,0006 |
| 74 | | 4-({4-[(3-{[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (74), гідрохлоридна сіль | |
| 75 | | N-[3-({[2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піразин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (75) | 0,0006 |
| 76 | | N-[2-({[2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-3-іл]-N-метилметансульфонамід (76) | 0,093 |
| 77 | | N-етил-4-({4-[(3-{[метилсульфоніл]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (77) | 0,0006 |
| 78 | | N-[3-({[2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)-4-метилпіридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (78) | 0,0006 |
| 79 | | N-[5-({[2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)-2-метилпіримідин-4-іл]-N-метилметансульфонамід (79) | 0,00262 |

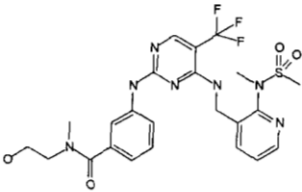
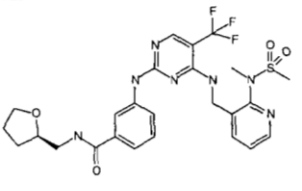
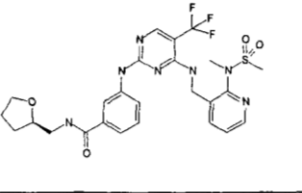
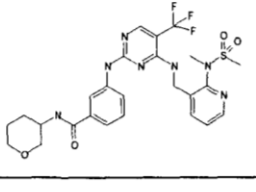
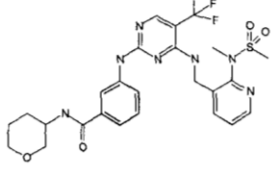
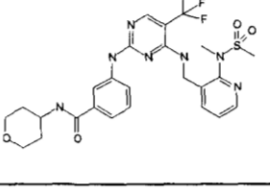
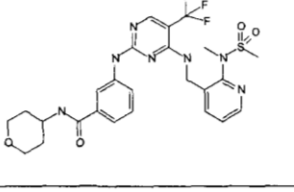
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 80 |  | N-[5-((2-анілін-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]-2-метилпіридин-4-іл]-N-метилметансульфонамід (80) | 0,00059 |
| 81 |  | N-метил-N-[3-((5-(трифторметил)-2-((6-((2-метилпіридин-2-іл)аміно)метил)піридин-4-іл)аміно)метил)піридин-3-іл]метансульфонамід (81) | 0,0158 |
| 82 |  | 4-({4-[(5-метил-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (82) | 0,0006 |
| 83 |  | 4-({4-[(4-метил-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (83) | 0,0006 |
| 84 |  | 4-({4-[(2-метил-4-[метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (84) | 0,00171 |
| 85 |  | 4-({4-[(6-метил-4-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (85) | 0,00084 |
| 86 |  | N-метил-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (86) | 0,00161 |

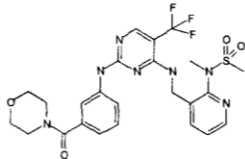
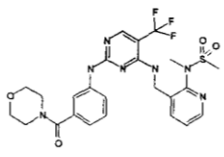
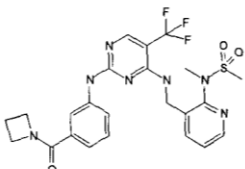
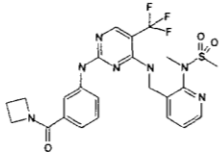
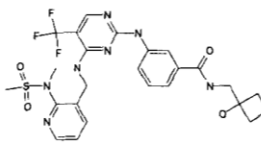
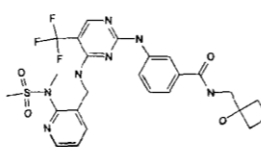
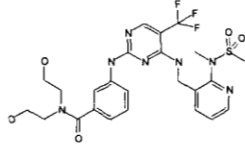
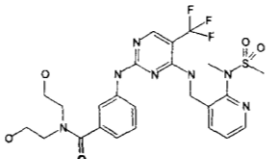
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 87 | | 3-({4-[(2-{(3-(трифторметил)феніл)бензоїл}аміно)піридин-3-іл]метил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-[3-(трифторметил)феніл]бензамід (87) | |
| 88 | | 3-({4-[(2-{(3-(трифторметил)феніл)бензоїл}аміно)піридин-3-іл]метил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-[3-(трифторметил)феніл]бензамід (88), гідрохлоридна сіль | 0,0215 |
| 89 | | N-етил-4-({4-[(6-метил-2-{(3-(трифторметил)феніл)бензоїл}аміно)піридин-3-іл]метил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (89) | 0,0006 |
| 90 | | N-[3-({3-[(3-{(3-гідроксiazетидин-1-іл)карбоніл}феніл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (90) | 0,00072 |
| 91 | | N-[3-({2-[(1-етил-1H-піразол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (91) | 0,188 |
| 92 | | N-[3-({2-[(2-хлорпіридин-4-іл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (92) | 0,00192 |
| 93 | | N-[3-({2-[(2-метоксипіридин-4-іл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (93) | 0,0006 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 94 |  | N-метил-N-{3-[(2-{(3-метилпіридин-4-іл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]піридин-2-іл}метансульфонамід (94) | 0,00801 |
| 95 |  | N-{3-[(2-{(4-ціанофеніл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (95) | 0,0006 |
| 96 |  | N-метил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (96) | 0,00059 |
| 97 |  | N-етил-4-({4-[(2-{[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (97) | 0,00059 |
| 98 |  | етил [4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл]ацетат (98) | 0,00059 |
| 99 |  | 4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (99) | 0,00038 |
| 100 |  | 4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (100), гідрохлоридна сіль | |

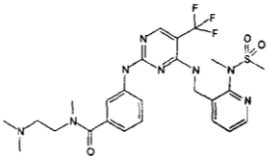
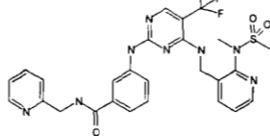
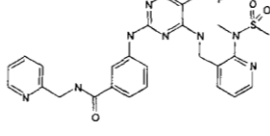
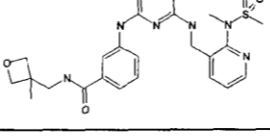
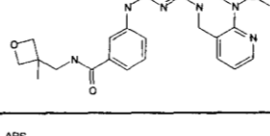
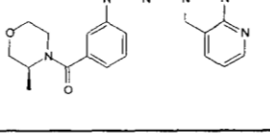
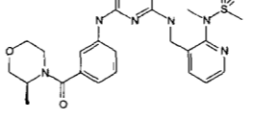
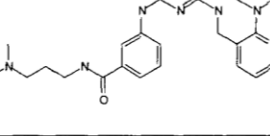
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 101 | | N-метил-4-([4-({3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (101) | 0,00059 |
| 102 | | N-[5-({4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}піридин-2-іл]ацетамід (102) | 0,00233 |
| 103 | | N-метил-4-({4-({6-метил-4-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (103) | 0,00059 |
| 104 | | N-[3-({2-({4-(амінометил)феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (104) | 0,00059 |
| 105 | | [4-({4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}феніл]оцтова кислота (105) | 0,00094 |
| 106 | | 4-({4-({2-метил-5-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (106) | 0,00096 |
| 107 | | 4-({4-({2-метил-6-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (107) | 0,00059 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 108 | | 4-([4-({3-метил-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (108) | 0,0006 |
| 109 | | 4-([4-({4-метил-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (109) | 0,0006 |
| 110 | | 4-([4-({5-метил-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (110) | 0,0006 |
| 111 | | 4-([4-({2-[(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (111) | 0,0006 |
| 112 | | 4-([4-({4-метил-2-[(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (112) | 0,0006 |
| 113 | | 4-([4-({2-метил-6-[(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (113) | 0,0006 |
| 114 | | N-(2-гідроксиетил)-N-метил-3-({4-([2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (114) | |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 115 |  | N-(2-гідроксиетил)-N-метил-3-({4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (115), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00088 |
| 116 |  | 3-({4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N- [(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]бензамід (116) | |
| 117 |  | 3-({4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N- [(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]бензамід (117), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00147 |
| 118 |  | 3-({4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N- (тетрагідро-2H-піран-3-іл)бензамід (118) | |
| 119 |  | 3-({4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N- (тетрагідро-2H-піран-3-іл)бензамід (119), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00114 |
| 120 |  | 3-({4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N- (тетрагідро-2H-піран-4-іл)бензамід (120) | |
| 121 |  | 3-({4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N- (тетрагідро-2H-піран-4-іл)бензамід (121), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00094 |

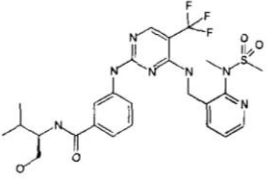
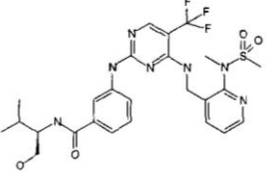
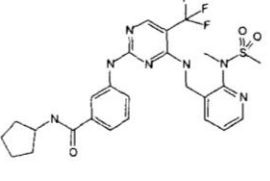
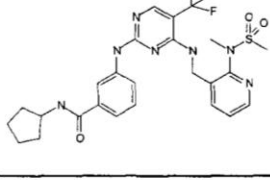
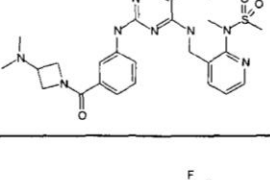
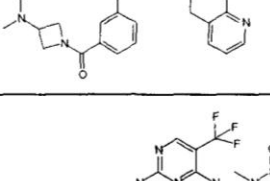
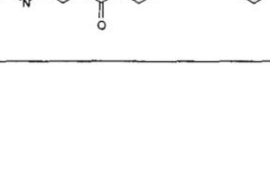
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 122 |  | N-метил-N-[3-({[2-({[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (122) | |
| 123 |  | N-метил-N-[3-({[2-({[3-(морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (123), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00215 |
| 124 |  | N-[3-({[2-({[3-(азетидин-1-ілкарбоніл)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (124) | |
| 125 |  | N-[3-({[2-({[3-(азетидин-1-ілкарбоніл)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (125), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00127 |
| 126 |  | N-[(1-гідроксициклобутил)метил]-3-({4-[{2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (126) | |
| 127 |  | N-[(1-гідроксициклобутил)метил]-3-({4-[{2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (127), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00211 |
| 128 |  | N,N-біс(2-гідроксиетил)-3-({4-[{2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (128) | |
| 129 |  | N,N-біс(2-гідроксиетил)-3-({4-[{2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (129), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00076 |

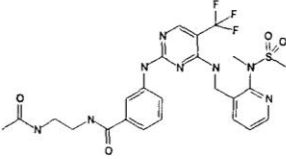
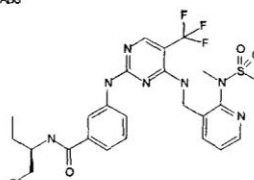
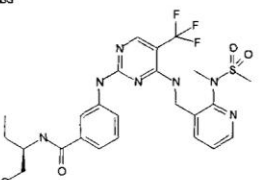
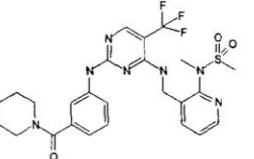
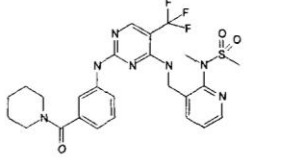
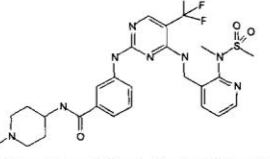
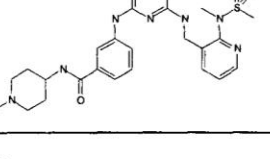
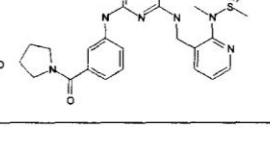
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 130 | | N-циклопентил-N-метил-3-((4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (130) | |
| 131 | | N-циклопентил-N-метил-3-((4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (131), сіль трифтороцтової кислоти | 0,0108 |
| 132 | | N-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-3-((4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (132) | |
| 133 | | N-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-3-((4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (133), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00195 |
| 134 | | N-[3-((2-((3-((3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)карбоніл)феніл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (134) | |
| 135 | | N-[3-((2-((3-((3-гідрокси-3-метилпіролідін-1-іл)карбоніл)феніл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (135), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00333 |
| 136 | | N-[2-(диметиламіно)етил]-N-метил-3-((4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (136) | |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 137 |  | N-[2-(диметиламіно)етил]-N-метил-3-({4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (137), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00433 |
| 138 |  | 3-({4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-(піридин-2-ілметил)бензамід (138) | |
| 139 |  | 3-({4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-(піридин-2-ілметил)бензамід (139), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00191 |
| 140 |  | 3-({4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]бензамід (140) | |
| 141 |  | 3-({4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-[(3-метилоксетан-3-іл)метил]бензамід (141), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00084 |
| 142 |  | N-метил-N-{3-[[2-[(3S)-3-метилморфолін-4-іл]карбоніл]феніл}аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метилпіридин-2-іл}метансульфонамід (142) | |
| 143 |  | N-метил-N-{3-[[2-[(3S)-3-метилморфолін-4-іл]карбоніл]феніл}аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метилпіридин-2-іл}метансульфонамід (143), сіль трифтороцтової кислоти | 0,0024 |
| 144 |  | N-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-({4-[[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (144) | |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 145 | | N-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-({4-[(2-метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (145), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00254 |
| 146 | | N-{3-[(2-[(3-{2-(гідроксиметил)іролідін-1-іл]карбоніл)феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (146) | |
| 147 | | N-{3-[(2-[(3-{2-(гідроксиметил)іролідін-1-іл]карбоніл)феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (147), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00474 |
| 148 | | N-(3-метоксипропіл)-3-({4-[(2-метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (148) | |
| 149 | | N-(3-метоксипропіл)-3-({4-[(2-метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (149), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00151 |
| 150 | | N-(1-циклопропілетил)-3-({4-[(2-метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (150) | |
| 151 | | N-(1-циклопропілетил)-3-({4-[(2-метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (151), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00524 |
| 152 | | N-{3-[(2-[(3-[(3R,4R)-3,4-дифторпіролідін-1-іл]карбоніл)феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (152) | |

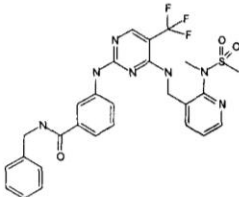
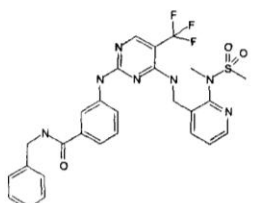
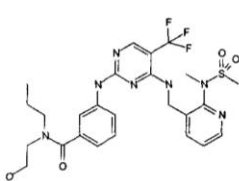
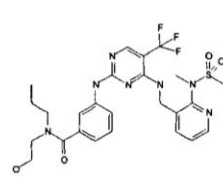
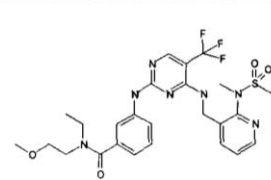
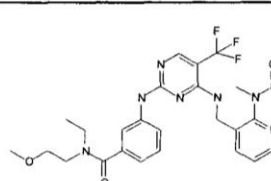
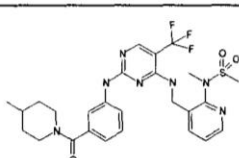
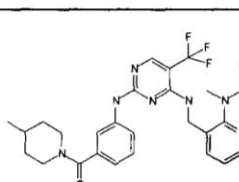
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 153 | <div>ABS</div> | N-{3-[[2-[(3-{(3R,4R)-3,4-дифторпіролідін-1-іл]карбоніл}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (153), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00335 |
| 154 | | N-метил-N-[3-[[2-[(3-{(2-метилпіролідін-1-іл)карбоніл}феніл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил]піридин-2-іл]метансульфонамід (154) | |
| 155 | | N-метил-N-[3-[[2-[(3-{(2-метилпіролідін-1-іл)карбоніл}феніл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил]піридин-2-іл]метансульфонамід (155), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00975 |
| 156 | <div>ABS</div> | N-{3-[[2-[(3-{(3S)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]карбоніл}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (156) | |
| 157 | <div>ABS</div> | N-{3-[[2-[(3-{(3S)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]карбоніл}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (157), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00424 |
| 158 | <div>ABS</div> | N-{3-[[2-[(3-{(3S)-3-гідроксіпiperидин-1-іл]карбоніл}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (158) | |
| 159 | <div>ABS</div> | N-{3-[[2-[(3-{(3S)-3-гідроксіпiperидин-1-іл]карбоніл}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (159), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00614 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 160 |  | N-[(1R)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (160) | |
| 161 |  | N-[(1R)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (161), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00374 |
| 162 |  | N-циклопентил-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (162) | |
| 163 |  | N-циклопентил-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (163), сіль трифтороцтової кислоти | 0,0051 |
| 164 |  | N-{3-[(2-[(3-[(3-(диметиламіно)азетидин-1-іл]карбоніл)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (164) | |
| 165 |  | N-{3-[(2-[(3-[(3-(диметиламіно)азетидин-1-іл]карбоніл)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (165), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00493 |
| 166 |  | N-[2-(ацетиламіно)етил]-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (166) | |

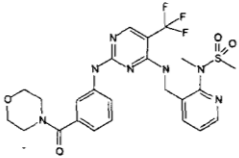
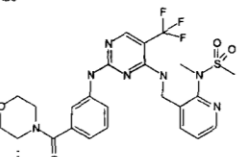
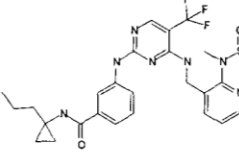
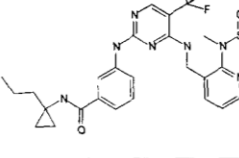
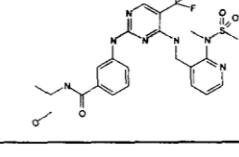
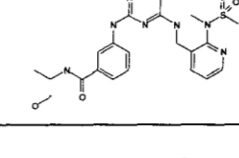
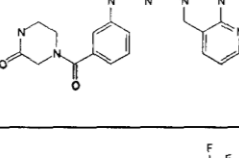
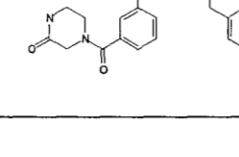
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 167 |  | N-[2-(ацетиламіно)етил]-3-({4-[(2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (167), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00344 |
| 168 |  | N-[(1R)-1-(гідроксиметил)пропіл]-3-({4-[(2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (168) | |
| 169 |  | N-[(1R)-1-(гідроксиметил)пропіл]-3-({4-[(2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (169), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00247 |
| 170 |  | N-метил-N-[3-({2-[(3-(піперидин-1- ілкарбоніл)феніл]аміно)-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно)метил]піридин-2- іл]метансульфонамід (170) | |
| 171 |  | N-метил-N-[3-({2-[(3-(піперидин-1- ілкарбоніл)феніл]аміно)-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно)метил]піридин-2- іл]метансульфонамід (171), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00791 |
| 172 |  | 3-({4-[(2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-(1- метилпіперидин-4-іл)бензамід (172) | |
| 173 |  | 3-({4-[(2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-(1- метилпіперидин-4-іл)бензамід (173), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00096 |
| 174 |  | N-[3-[(2-[(3-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1- іл]карбоніл)феніл]аміно]-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно)метил]піридин-2-іл]-N- метилметансульфонамід (174) | |

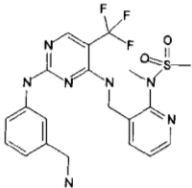
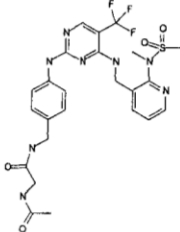
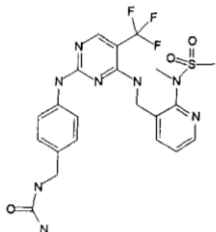
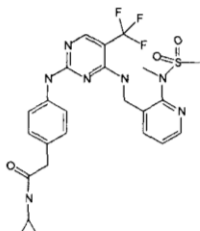
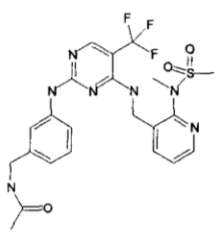
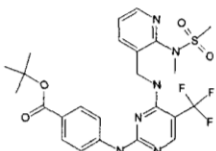
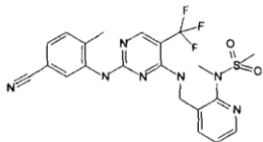
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 175 | | N-{3-[(2-[(3-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-іл]карбоніл]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (175), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00408 |
| 176 | | N-{3-[(2-[(3-[(3,3-дифторпіролідін-1-іл]карбоніл]феніл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (176) | |
| 177 | | N-{3-[(2-[(3-[(3,3-дифторпіролідін-1-іл]карбоніл]феніл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (177), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00593 |
| 178 | | N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]-3-[(4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (178) | |
| 179 | | N-[(1S)-1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]-3-[(4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (179), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00109 |
| 180 | | N-(3-метоксипропіл)-N-метил-3-[(4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (180) | |
| 181 | | N-(3-метоксипропіл)-N-метил-3-[(4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (181), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00918 |

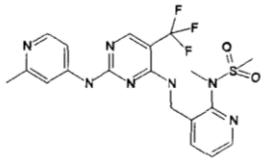
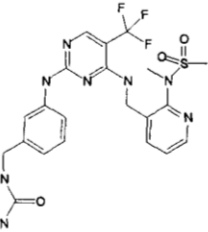
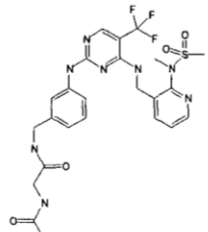
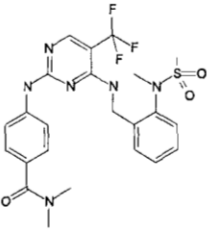
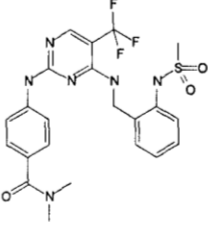
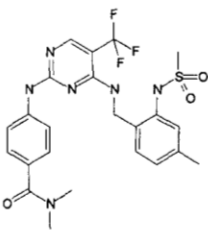
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 182 | | N-[(1S)-1-(гідроксиметил)пропіл]-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (182) | |
| 183 | | N-[(1S)-1-(гідроксиметил)пропіл]-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (183), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00196 |
| 184 | | N-циклобутил-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (184) | |
| 185 | | N-циклобутил-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (185), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00217 |
| 186 | | N-циклогексил-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (186) | |
| 187 | | N-циклогексил-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (187), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00584 |
| 188 | | N-ізопропіл-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (188) | |
| 189 | | N-ізопропіл-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (189), сіль трифтороцтової кислоти | 0,0043 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 190 |  | N-бензил-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (190) | |
| 191 |  | N-бензил-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (191), сіль трифтороцтової кислоти | 0,0055 |
| 192 |  | N-(2-гідроксиетил)-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-пропілбензамід (192) | |
| 193 |  | N-(2-гідроксиетил)-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-пропілбензамід (193), сіль трифтороцтової кислоти | 0,0011 |
| 194 |  | N-етил-N-(2-метоксиетил)-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (194) | |
| 195 |  | N-етил-N-(2-метоксиетил)-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (195), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00681 |
| 196 |  | N-метил-N-[3-({2-[(3-{(4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (196) | |
| 197 |  | N-метил-N-[3-({2-[(3-{(4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (197), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00447 |

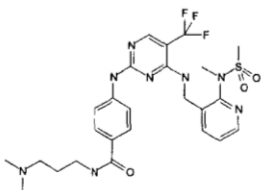
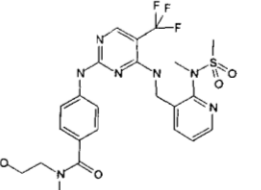
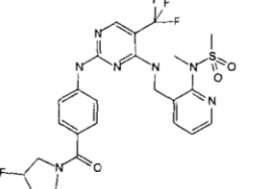
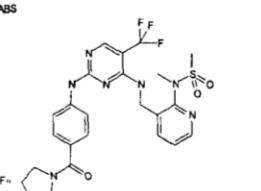
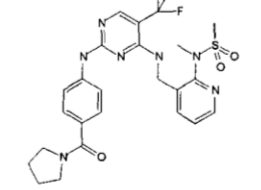
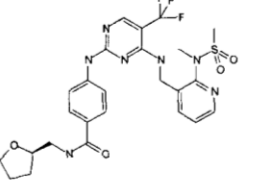
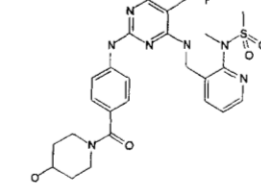
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 198 | | N-метил-N-[3-({[2-({3-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (198) | |
| 199 | | N-метил-N-[3-({[2-({3-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (199), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00256 |
| 200 | | N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-3-({4-([2-метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (200) | |
| 201 | | N-(2-гідрокси-1,1-диметилетил)-3-({4-([2-метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (201), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00164 |
| 202 | | N-[1-(гідроксиметил)пропіл]-3-({4-([2-метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (202) | |
| 203 | | N-[1-(гідроксиметил)пропіл]-3-({4-([2-метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (203), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00113 |
| 204 | | N-[2-(диметиламіно)етил]-3-({4-([2-метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (204) | |
| 205 | | N-[2-(диметиламіно)етил]-3-({4-([2-метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (205), сіль трифтороцтової кислоти | 0,0032 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 206 |  | N-метил-N-{3-[[2-[(3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]карбоніл]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл}метансульфонамід (206) | |
| 207 |  | N-метил-N-{3-[[2-[(3-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]карбоніл]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл}метансульфонамід (207), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00278 |
| 208 |  | 3-[[4-[[2-(метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)-N-(1-пропілциклопропіл)бензамід (208) | |
| 209 |  | 3-[[4-[[2-(метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)-N-(1-пропілциклопропіл)бензамід (209), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00368 |
| 210 |  | N-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]-3-[[4-[[2-(метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (210) | |
| 211 |  | N-[(1S)-2-гідрокси-1-метилетил]-3-[[4-[[2-(метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно)бензамід (211), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00106 |
| 212 |  | N-метил-N-{3-[[2-[(3-[(3-оксопіперазин-1-іл)карбоніл]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл]метансульфонамід (212) | |
| 213 |  | N-метил-N-{3-[[2-[(3-[(3-оксопіперазин-1-іл)карбоніл]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл]метансульфонамід (213), сіль трифтороцтової кислоти | 0,00288 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 214 |  | N-[3-({2-([3-(амінометил)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (214) | 0,0007 |
| 215 |  | N-2-ацетил-N-[4-({4-([2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензил]гліцинамід (215) | 0,0006 |
| 216 |  | N-{3-([2-([4-([амінокарбоніл]аміно)-метил]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (216) | 0,0006 |
| 217 |  | N-циклопропіл-2-[4-({4-([2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)феніл]ацетамід (217) | 0,0006 |
| 218 |  | N-[3-({4-([2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензил]ацетамід (218) | 0,0006 |
| 219 |  | <i>трет</i> -бутил 4-({4-([2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензоат (219) | 0,0006 |
| 220 |  | N-{3-([2-([5-ціано-2-метилфеніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (220) | 0,0006 |

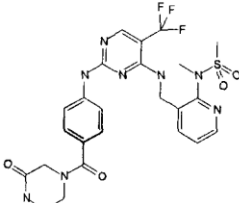
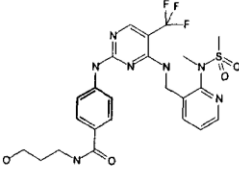
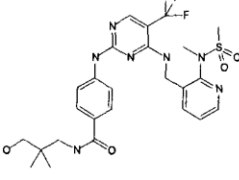
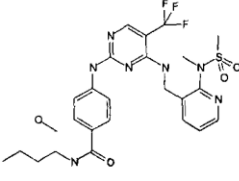
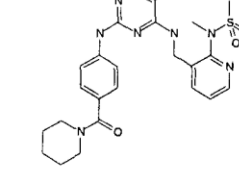
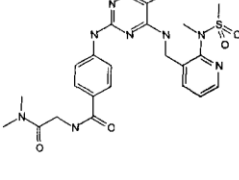
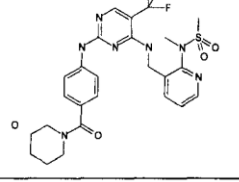
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 221 |  | N-метил-N-{3-[(2-{(2-метилпіридин-4-іл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]піридин-2-іл}метансульфонамід (221) | 0,188 |
| 222 |  | N-{3-[(2-{(3-[(амінокарбоніл)аміно]-метил)феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (222) | 0,0006 |
| 223 |  | N-2-ацетил-N-{3-[(4-{(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно}бензил]глїцинамід (223) | 0,0006 |
| 224 |  | N,N-диметил-4-{[4-{(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно}бензамід (224) | 0,0006 |
| 225 |  | N,N-диметил-4-{[4-{(2-[(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно}бензамід (225) | 0,00098 |
| 226 |  | N,N-диметил-4-{[4-{(4-метил-2-[(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно}бензамід (226) | 0,00292 |

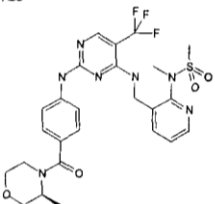
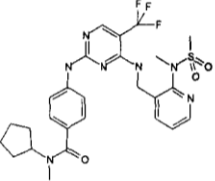
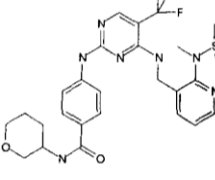
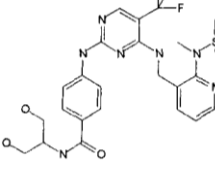
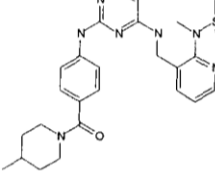
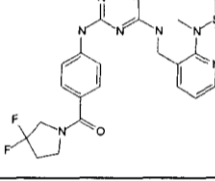
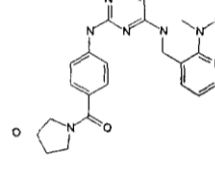
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 227 | | N,N-диметил-4-{{4-{{2-метил-6-[(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}бензамід (227) | 0,00343 |
| 228 | | N,N-диметил-4-{{4-{{3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}бензамід (228) | 0,00219 |
| 229 | | N,N-диметил-4-{{4-{{3-(метилсульфоніл)бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}бензамід (229) | 0,00493 |
| 230 | | N,N-диметил-4-{{4-{{2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}бензамід (230) | 0,00238 |
| 231 | | N,N-диметил-4-{{4-{{6-метил-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно}бензамід (231) | 0,0006 |
| 232 | | N-{{3-[[2-[(4-{{(3R,4R)-3,4-дифторпіролідин-1-іл}карбоніл)феніл]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно]метил}піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (232) | 0,00262 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 233 |  | N-[3-(диметиламіно)пропіл]-4-({4-[(2-метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)бензамід (233) | 0,00133 |
| 234 |  | N-(2-гідроксиетил)-N-метил-4-({4-[(2-метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)бензамід (234) | 0,00232 |
| 235 |  | N-[3-({2-({4-[(3-фторпіролідін-1-іл)карбоніл]феніл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно}метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (235) | 0,0006 |
| 236 |  | N-{3-[(2-[(4-[(3S)-3-фторпіролідін-1-іл)карбоніл]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно}метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (236) | 0,00141 |
| 237 |  | N-метил-N-[3-({2-[(іролідін-1-іл)карбоніл]феніл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно}метил]піридин-2-іл]метансульфонамід (237) | 0,00205 |
| 238 |  | 4-({4-[(2-метил(метилсульфоніл)аміно)піридин-3-іл]метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)-N-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]бензамід (238) | 0,00125 |
| 239 |  | N-[3-({2-({4-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)карбоніл]феніл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно}метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (239) | 0,0006 |

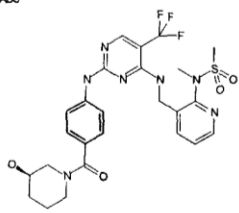
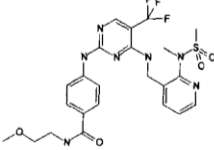
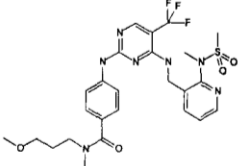
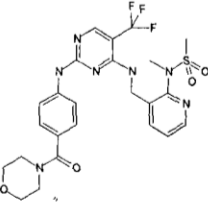
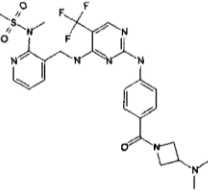
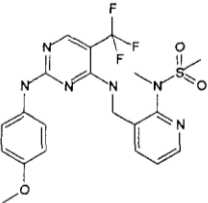
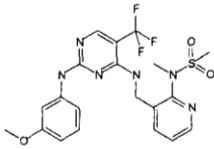
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 240 | | N-циклобутил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (240) | 0,00069 |
| 241 | | N-[1-(гідроксиметил)-2-метилпропіл]-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (241) | 0,0006 |
| 242 | | N-ізопропіл-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (242) | 0,001 |
| 243 | | N-(циклопропілметил)-N-метил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (243) | 0,0021 |
| 244 | | N-(2-гідроксиетил)-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (244) | 0,00111 |
| 245 | | N-[2-(ацетиламіно)етил]-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (245) | 0,00262 |
| 246 | | N-[(1-гідроксичиклобутил)метил]-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (246) | 0,0006 |

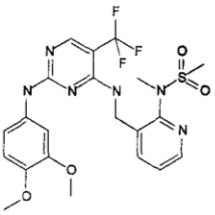
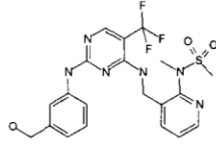
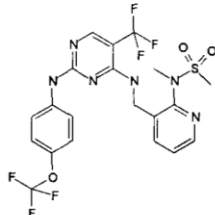
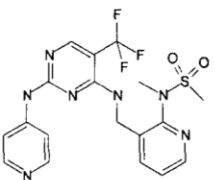
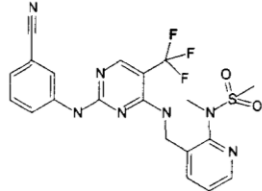
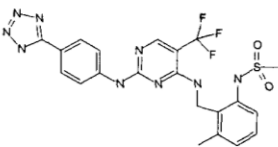
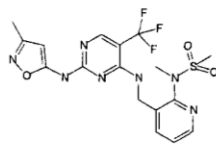
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 247 | | N-[3-({2-({4-[(3-гідроксипіперидин-1-іл)карбоніл]феніл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (247) | 0,00063 |
| 248 | | 4-({4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)-N-(піридин-2-ілметил)бензамід (248) | 0,00935 |
| 249 | ABS | N-{3-[{2-[(4-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)карбоніл]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно}метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (249) | 0,00191 |
| 250 | | 4-({4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід (250) | 0,00069 |
| 251 | | N-[2-(диметиламіно)етил]-4-({4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (251) | 0,00121 |
| 252 | | N-(циклопропілметил)-4-({4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (252) | 0,00148 |
| 253 | | N-[3-({2-[(4-(азетидин-1-іл)карбоніл]феніл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно}метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (253) | 0,0006 |

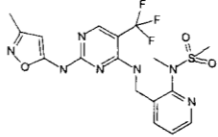
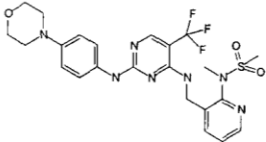
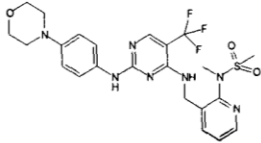
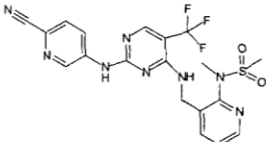
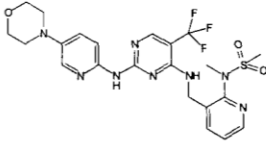
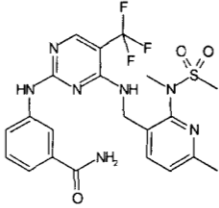
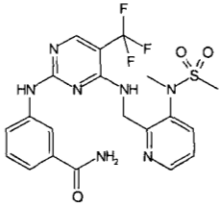
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 254 |  | N-метил-N-[3-({[2-({4-[(3-оксопіперазин-1-іл)карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (254) | 0,00133 |
| 255 |  | N-(3-гідроксипропіл)-4-({4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (255) | 0,00082 |
| 256 |  | N-(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)-4-({4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (256) | 0,00157 |
| 257 |  | N-[(1R)-1-(гідроксиметил)бутил]-4-({4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (257) | 0,0058 |
| 258 |  | N-метил-N-[3-({[2-({4-(піперидин-1-іл)карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (258) | 0,00179 |
| 259 |  | N-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-4-({4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (259) | 0,00157 |
| 260 |  | N-{3-[(2-({4-[(3S)-3-гідроксіпіперидин-1-іл]карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метилпіридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (260) | 0,0023 |

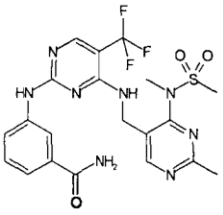
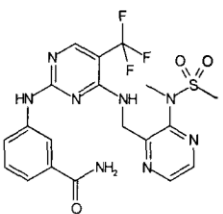
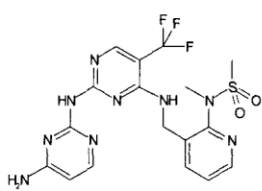
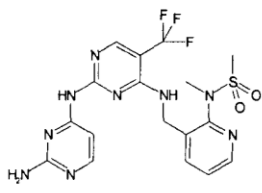
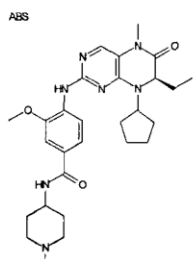
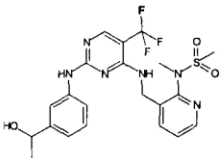
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 261 |  | N-метил-N-{3-[(2-{4-[(3S)-3-метилморфолін-4-іл]карбоніл}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно}метил]піридин-2-іл}метансульфонамід (261) | 0,00113 |
| 262 |  | N-циклопентил-N-метил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (262) | 0,0058 |
| 263 |  | 4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)бензамід (263) | 0,00081 |
| 264 |  | N-[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (264) | 0,0046 |
| 265 |  | N-метил-N-{3-[(2-{4-[(4-метилпіперидин-1-іл)карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно}метил]піридин-2-іл}метансульфонамід (265) | 0,0006 |
| 266 |  | N-[3-[(2-{4-[(3,3-дифторпіролідин-1-іл)карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно}метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (266) | 0,0006 |
| 267 |  | N-{3-[(2-{4-[(3S)-3-гідроксіпіролідин-1-іл]карбоніл}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно}метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (267) | 0,00115 |

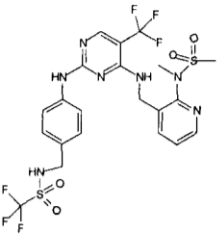
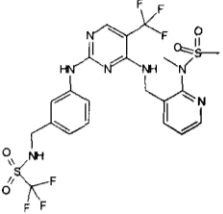
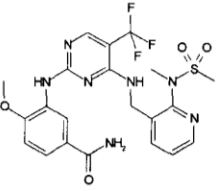
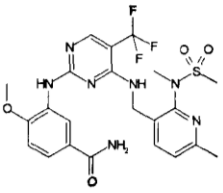
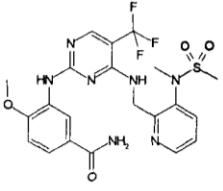
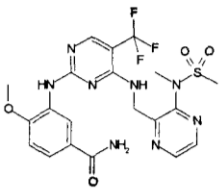
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 268 | | N-[3-({[2-({4-[(3-гідрокси-3-метилпіролідин-1-іл)карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (268) | 0,00262 |
| 269 | | N-(2-гідроксиетил)-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N-пропілбензамід (269) | 0,00869 |
| 270 | | N-(5-гідроксипентил)-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (270) | 0,00099 |
| 271 | | N-бензил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (271) | 0,00114 |
| 272 | | N-[3-({[2-({4-[(3-фторазетидин-1-іл)карбоніл]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (272) | 0,00264 |
| 273 | ABS | N-[(1R,2R)-2-(гідроксиметил)циклопропіл]метил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (273) | 0,00269 |
| 274 | | N-[2-(диметиламіно)етил]-N-метил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (274) | 0,00466 |

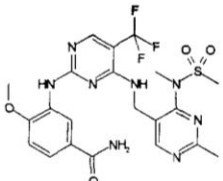
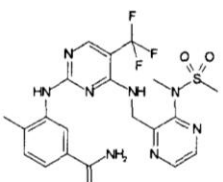
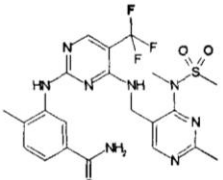
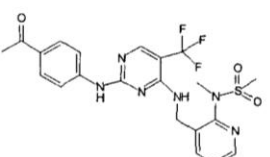
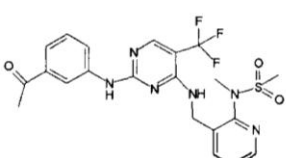
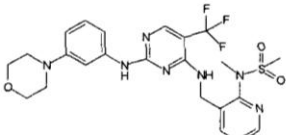
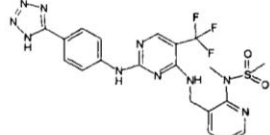
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 275 |  | N-{3-[(2-{4-[(3R)-3-гідроксипіперидин-1-іл]карбоніл}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (275) | 0,00236 |
| 276 |  | N-(2-метоксиетил)-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (276) | 0,0006 |
| 277 |  | N-(3-метоксипропіл)-N-метил-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (277) | 0,00236 |
| 278 |  | N-метил-N-{3-[(2-{4-[(3R)-3-метилморфолін-4-іл]карбоніл}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл}метансульфонамід (278) | 0,00664 |
| 279 |  | N-{3-[(2-{4-[(3-(диметиламіно)азетидин-1-іл]карбоніл}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (279) | 0,00397 |
| 280 |  | N-{3-[(2-{4-(4-метоксифеніл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (280) | 0,0006 |
| 281 |  | N-{3-[(2-{3-(3-метоксифеніл)аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (281) | 0,0006 |

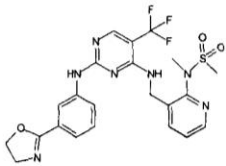
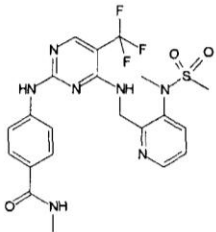
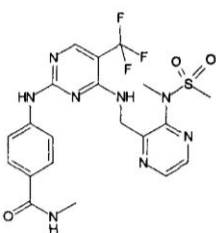
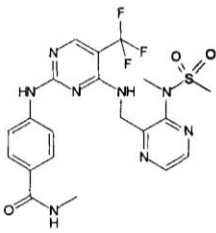
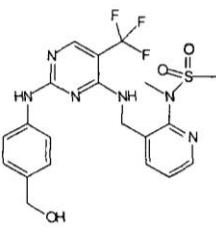
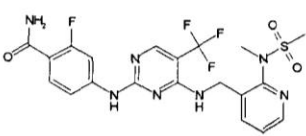
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 282 |  | N-{3-[(2-[(3,4-диметоксифеніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (282) | 0,0006 |
| 283 |  | N-{3-[(2-[(3-(гідроксиметил)феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (283) | 0,0006 |
| 284 |  | N-метил-N-{3-[(2-[(4-(тирфторметокси)феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил]піридин-2-іл]метансульфонамід (284) | 0,00183 |
| 285 |  | N-метил-N-{3-[(2-(піридин-4-іламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил]піридин-2-іл]метансульфонамід (285) | 0,00127 |
| 286 |  | N-{3-[(2-[(3-ціанофеніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (286) | 0,00164 |
| 287 |  | N-{3-метил-2-[(2-[(4-(1H-тетразол-5-іл)феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил]феніл]метансульфонамід (287) | 0,00195 |
| 288 |  | N-метил-N-{3-[(2-[(3-метилізоксазол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил]піридин-2-іл]метансульфонамід (288) | |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 289 |  | N-метил-N-{3-[(2-[(3-метилізоксазол-5-іл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно]метил}піридин-2-іл}метансульфонамід (289), сіль мурашиної кислоти | 0,0182 |
| 290 |  | N-метил-N-{3-[(2-[(4-морфолін-4-іл)феніл]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно]метил}піридин-2-іл}метансульфонамід (290) | |
| 291 |  | N-метил-N-{3-[(2-[(4-морфолін-4-іл)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно]метил}піридин-2-іл}метансульфонамід (291), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |
| 292 |  | N-{3-[(2-[(6-ціанопіридин-3-іл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно]метил}піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (292), сіль трифтороцтової кислоти | 0,0233 |
| 293 |  | N-метил-N-{3-[(2-[(5-морфолін-4-іл)піридин-2-іл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно]метил}піридин-2-іл}метансульфонамід (293), сіль трифтороцтової кислоти | <0,00059 5 (n=2) |
| 294 |  | 3-({4-[(6-метил-2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (294) | <0,00059 5 |
| 295 |  | 3-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (295) | 0,00133 |

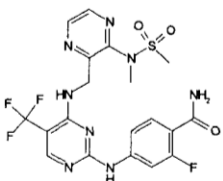
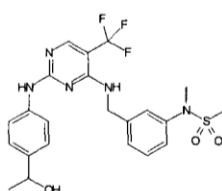
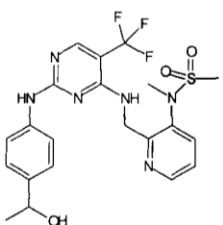
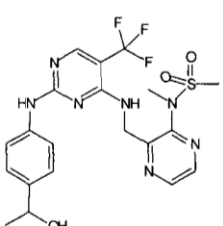
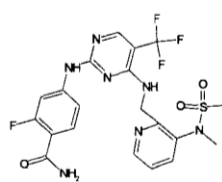
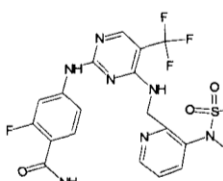
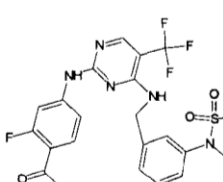
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 296 |  | 3-({4-[(2-метил-4-[(метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (296) | 0,00389 |
| 297 |  | 3-({4-[(3-[(метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (297) | 0,00226 |
| 298 |  | N-{3-[(2-[(4-амінопіримідин-2-іл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (298) | 0,0328 |
| 299 |  | N-{3-[(2-[(2-амінопіримідин-4-іл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил]піридин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (299) | >0,188 |
| 300 |  | 4-[(7R)-8-циклопентил-7-етил-5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідроптеридин-2-іл]аміно-3-метокси-N-(1-метилпіперидин-4-іл)бензамід (300) | 0,121 |
| 301 |  | N-[3-[(2-[(3-(1-гідроксиетил)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно)метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (301) | <0,00059 5 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 302 |  | 1,1,1-трифтор-N-[4-({4-[(2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензил]метансульфонамід (302) | 0,00100 |
| 303 |  | 1,1,1-трифтор-N-[3-({4-[(2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензил]метансульфонамід (303) | 0,000727 |
| 304 |  | 4-метокси-3-({4-[(2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (304) | 0,000777 |
| 305 |  | 4-метокси-3-({4-[(6-метил-2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (305) | 0,000646 |
| 306 |  | 4-метокси-3-({4-[(3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (306) | 0,000696 |
| 307 |  | 4-метокси-3-({4-[(3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (307) | 0,00111 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 308 |  | 4-метокси-3-((4-((2-метил-4- [метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (308) | 0,00350 |
| 309 |  | 4-метил-3-((4-((3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (309) | 0,00351 |
| 310 |  | 4-метил-3-((4-((2-метил-4- [метил(метилсульфоніл)аміно]піримідин-5- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (310) | 0,00504 |
| 311 |  | N-{3-[[2-[(4-ацетилфеніл)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно]метил]піридин-2-іл}-N- метилметансульфонамід (311) | 0,00100 |
| 312 |  | N-{3-[[2-[(3-ацетилфеніл)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно]метил]піридин-2-іл}-N- метилметансульфонамід (312) | 0,00126 |
| 313 |  | N-метил-N-{3-[[2-[(3-морфолін-4- ілфеніл)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно]метил]піридин-2- іл}метансульфонамід (313) | 0,00202 |
| 314 |  | N-метил-N-{3-[[2-[[4-(1H-тетразол-5- іл)феніл]аміно]-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно]метил]піридин-2- іл}метансульфонамід (314) | <0,00059 5 |

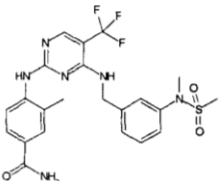
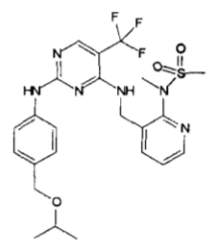
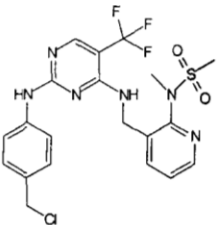
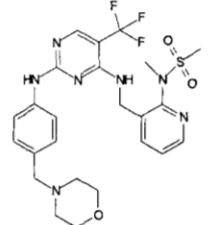
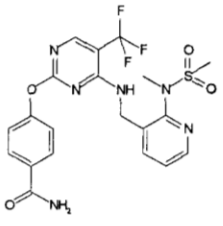
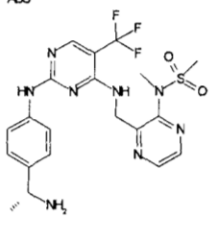
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 315 |  | N-[3-({[2-({[3-(4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл)феніл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (315) | 0,000914 |
| 316 |  | N-метил-4-({4-({[3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (316) | 0,000965 |
| 317 |  | N-метил-4-({4-({[3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (317) | <0,00059 5 |
| 318 |  | N-метил-4-({4-({[3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (318), гідрохлоридна сіль | 0,00179 |
| 319 |  | N-[3-({[2-({[4-(гідроксиметил)феніл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (319) | <0,00059 5 |
| 320 |  | 2-фтор-4-({4-({[2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (320), сіль мурашиної кислоти | <0,00059 5 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 321 | | 4-{{[4-({3-[(дифторметил)(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензоат (321) | 0,119 (0,0159-0,883 n=2) |
| 322 | | 3-фтор-4-{{[4-({2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (322), сіль мурашиної кислоти | <0,00059 5 |
| 323 | | N-[3-{{[2-({[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (323) | 0,00150 |
| 324 | | N-[3-{{[2-({[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)феніл]-N-метилметансульфонамід (324) | 0,00187 |
| 325 | | N-[2-{{[2-({[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-3-іл]-N-метилметансульфонамід (325) | 0,00266 |
| 326 | | N-[3-{{[2-({[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піразин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (326) | 0,00162 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 327 |  | 2-фтор-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (327), сіль мурашиної кислоти | 0,00169 |
| 328 |  | N-[3-({2-[(4-(1-гідроксиетил)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)феніл]-N-метилметансульфонамід (328) | 0,000619 |
| 329 |  | N-[2-({2-[(4-(1-гідроксиетил)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-3-іл]-N-метилметансульфонамід (329) | 0,000914 |
| 330 |  | N-[3-({2-[(4-(1-гідроксиетил)феніл]аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піразин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (330) | 0,000750 |
| 331 |  | 2-фтор-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (331), гідрохлоридна сіль | 0,00177 |
| 332 |  | 2-фтор-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (332), сіль мурашиної кислоти | 0,000863 |
| 333 |  | 2-фтор-4-([4-((3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно]бензамід (333) | 0,00214 |

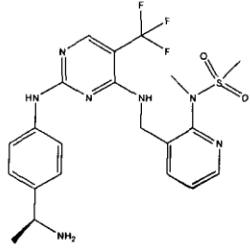
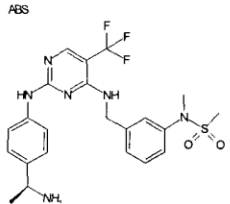
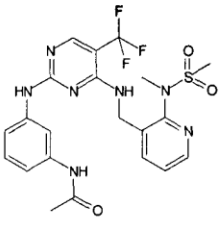
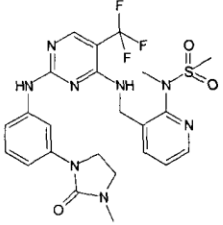
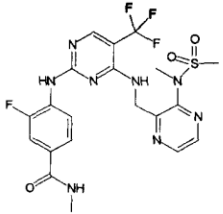
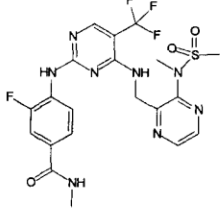
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 334 | | 2-метил-4-((4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)бензамід (334) | <0,00059 5 (n=2) |
| 335 | | 2-метил-4-((4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)бензамід (335), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 (n=2) |
| 336 | | 2-метил-4-((4-[[3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)бензамід (336) | <0,00059 5 |
| 337 | | 2-метил-4-((4-[[3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)бензамід (337), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |
| 338 | | 2-метил-4-((4-[[3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)бензамід (338) | <0,00059 5 |
| 339 | | 2-метил-4-((4-[[3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)бензамід (339), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 340 | | 2-метил-4-{{4-{{3- [метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}амін о)-5-(трифторметил)піримідин-2- іл}аміно}бензамід (340) | <0,00059 5 |
| 341 | | 3-метил-4-{{4-{{2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил}аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно}бензамід (341) | <0,00059 5 |
| 342 | | 3-метил-4-{{4-{{2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил}аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно}бензамід (342), гідрохлоридна сіль | 0,00103 |
| 343 | | 3-метил-4-{{4-{{3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2- іл}метил}аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно}бензамід (343) | 0,000993 |
| 344 | | 3-метил-4-{{4-{{3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл}метил}аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно}бензамід (344) | 0,000900 |
| 345 | | 3-метил-4-{{4-{{3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл}метил}аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно}бензамід (345), гідрохлоридна сіль | 0,000981 |

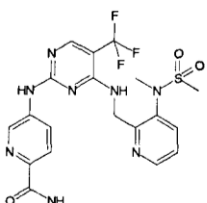
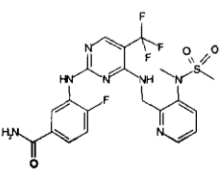
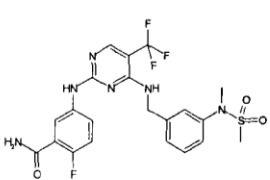
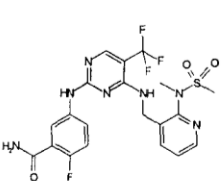
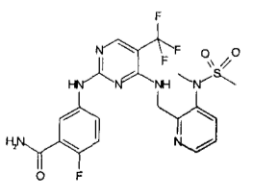
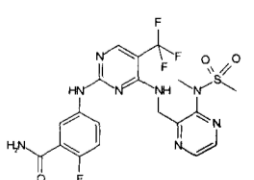
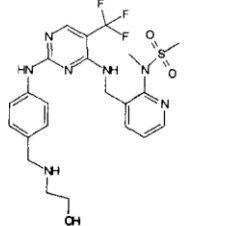
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 346 |  | 3-метил-4-[[4-({3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно]бензамід (346) | 0,000886 |
| 347 |  | N-[3-({[2-({[4-(ізопропоксиметил)феніл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (347) | 0,00215 |
| 348 |  | N-[3-({[2-({[4-(хлорметил)феніл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (348) | 0,00155 |
| 349 |  | N-метил-N-[3-({[2-({[4-(морфолін-4-ілметил)феніл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (349) | <0,00059 5 |
| 350 |  | 4-({4-([2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл]метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}окси)бензамід (350) | 0,0637 |
| 351 |  | N-[3-({[2-({[4-((1R)-1-аміноетил]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піразин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (351), гідрохлоридна сіль | 0,000616 |

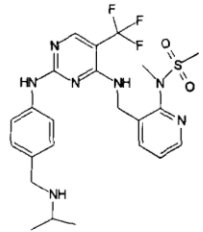
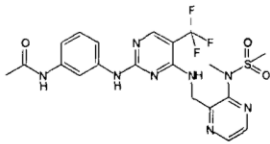
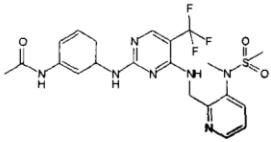
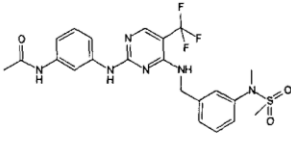
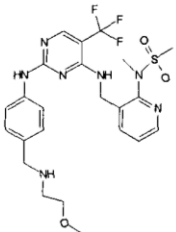
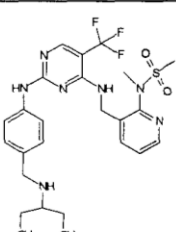
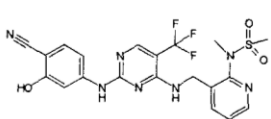
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 352 | <p>ABS</p> | N-[2-({[2-({4-[(1R)-1-аміноетил]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-3-іл]-N-метилметансульфонамід (352), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |
| 353 | <p>ABS</p> | N-[3-({[2-({4-[(1R)-1-аміноетил]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)феніл]-N-метилметансульфонамід (353), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |
| 354 | <p>ABS</p> | N-[3-({[2-({4-[(1R)-1-аміноетил]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (354), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |
| 355 | <p>ABS</p> | N-[3-({[2-({4-[(1S)-1-аміноетил]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піразин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (355), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |
| 356 | <p>ABS</p> | N-[2-({[2-({4-[(1S)-1-аміноетил]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-3-іл]-N-метилметансульфонамід (356), гідрохлоридна сіль | 0,000593 |
| 357 | | 2-хлор-4-{{[4-{{3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил}аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл]аміно}бензамід (357) | 0,00147 |

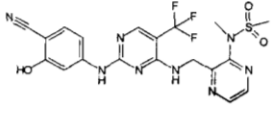
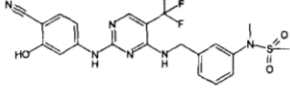
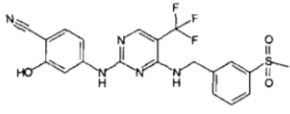
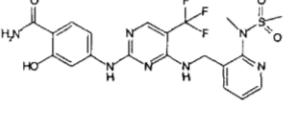
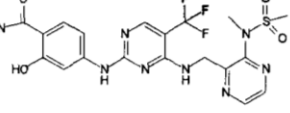
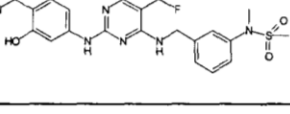
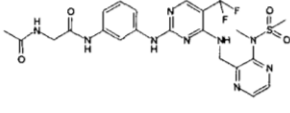
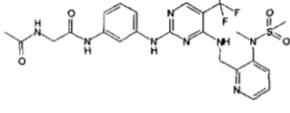
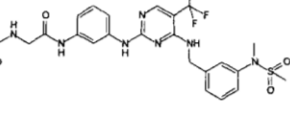
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 358 | | 2-хлор-4-((4-((2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (358) | <0,00059 5 |
| 359 | | 2-хлор-4-((4-((3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (359) | <0,00059 5 |
| 360 | | 2-хлор-4-((4-((3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл}аміно)бензамід (360) | <0,00059 5 |
| 361 | | 3-((4-((2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл}метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)-N- піперидин-4-ілбензамід (361), гідрохлоридна сіль | 0,00870 |
| 362 | | N-[2-((2-((4-((1R)-1- аміноетил)феніл}аміно)-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно}метил)феніл]-N- метилметансульфонамід (362), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |
| 363 | | N-[2-((2-((4-((1S)-1- аміноетил)феніл}аміно)-5- (трифторметил)піримідин-4- іл}аміно}метил)феніл]-N- метилметансульфонамід (363), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 364 |  | N-[3-({[2-({4-[(1S)-1-аміноетил]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (364), гідрохлоридна сіль | 0,000644 |
| 365 |  | N-[3-({[2-({4-[(1S)-1-аміноетил]феніл}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)феніл]-N-метилметансульфонамід (365), гідрохлоридна сіль | 0,000976 |
| 366 |  | N-[3-({4-({[2-(метил(метилсульфоніл)аміно)]піридин-3-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)феніл]ацетамід (366) | <0,00059 5 |
| 367 |  | N-метил-N-[3-({[2-({3-(3-метил-2-оксоімідазолідин-1-іл)феніл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (367) | 0,00164 |
| 368 |  | 3-фтор-N-метил-4-({4-({[3-(метил(метилсульфоніл)аміно)]піразин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (368) | <0,00059 5 |
| 369 |  | 3-фтор-N-метил-4-({4-({[3-(метил(метилсульфоніл)аміно)]піразин-2-іл}метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід (369), гідрохлоридна сіль | 0,00149 |

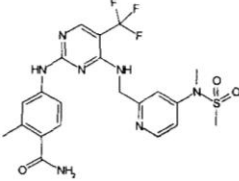
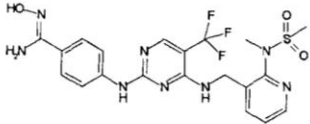
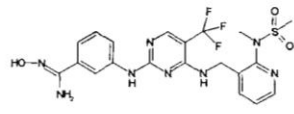
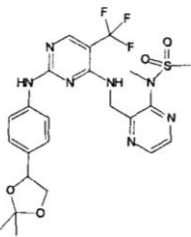
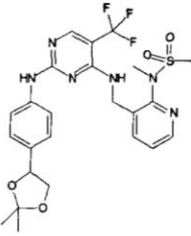
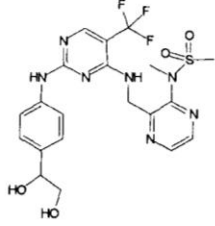
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 370 | | 2-фтор-N-метил-4-((4-((3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл)метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)бензамід (370) | 0,000600 |
| 371 | | N-[3-((4-((2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл)метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)феніл]пропанамід (371) | 0,00194 |
| 372 | | 5-((4-((2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл)метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)піридин-2-карбоксамід (372), сіль мурашиної кислоти | 0,00400 |
| 373 | | 4-фтор-3-((4-((3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл)метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)бензамід (373) | 0,00749 |
| 374 | | 4-фтор-3-((4-((3- [метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)амін о)-5-(трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)бензамід (374) | 0,0155 |
| 375 | | 4-фтор-3-((4-((2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл)метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)бензамід (375) | 0,00629 |
| 376 | | 5-((4-((3- [метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)амін о)-5-(трифторметил)піримідин-2- іл)аміно)піридин-2-карбоксамід (376), сіль мурашиної кислоти | 0,00615 |

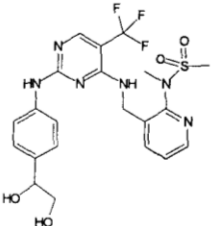
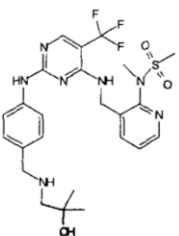
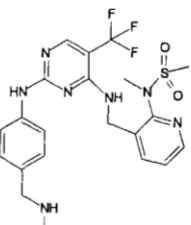
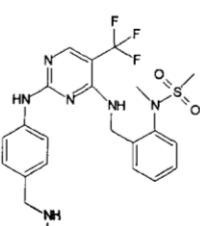
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 377 |  | 5-((4-((3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)піридин-2-карбоксамід (377), сіль мурашиної кислоти | 0,0153 |
| 378 |  | 4-фтор-3-((4-((3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (378) | 0,00194 |
| 379 |  | 2-фтор-5-((4-((3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензаміду (379), гідрохлоридна сіль | 0,00478 |
| 380 |  | 2-фтор-5-((4-((3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід (380), гідрохлоридна сіль | 0,00160 |
| 381 |  | 2-фтор-5-((4-((3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензаміду (381), гідрохлоридна сіль | 0,00455 |
| 382 |  | 2-фтор-5-((4-((3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензаміду (382), гідрохлоридна сіль | 0,0107 |
| 383 |  | N-((3-((2-((4-((3-[метил(метилсульфоніл)аміно]феніл)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно)метил]піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід (383) | <0,00059 5 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 384 |  | N-[3-({[2-({4-(ізопропіламіно)метил}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (384) | <0,00059 5 |
| 385 |  | N-[3-({4-({3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)феніл]ацетамід (385) | 0,00144 |
| 386 |  | N-[3-({4-({3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил}аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)феніл]ацетамід (386) | 0,00165 |
| 387 |  | N-[3-({4-({3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно)-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)феніл]ацетамід (387) | 0,00295 |
| 388 |  | N-[3-({[2-({4-({2-метоксиетил)аміно}метил}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (388) | <0,00059 5 |
| 389 |  | N-[3-({[2-({4-({2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил)аміно}метил}феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (389) | <0,00059 5 |
| 390 |  | N-[3-({[2-({4-ціано-3-гідроксифеніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл}аміно)метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (390) | 0,000746 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 391 |  | N-{3-[(2-[(4-ціано-3-гідроксифеніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно]метил}піразин-2-іл}-N-метилметансульфонамід (391), гідрохлоридна сіль | 0,00124 |
| 392 |  | N-{3-[(2-[(4-ціано-3-гідроксифеніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл)аміно]метил}феніл}-N-метилметансульфонамід (392) | 0,00451 |
| 393 |  | 2-гідрокси-4-[(4-[(3-(метилсульфоніл)бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно]бензонітрил (393) | 0,00741 |
| 394 |  | 2-гідрокси-4-[(4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно]бензамід (394), сіль мурашиної кислоти | <0,00059 5 |
| 395 |  | 2-гідрокси-4-[(4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно]бензамід (395), сіль мурашиної кислоти | 0,000849 |
| 396 |  | 2-гідрокси-4-[(4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно]бензамід (396), сіль мурашиної кислоти | 0,00313 |
| 397 |  | N-2-ацетил-N-[3-[(4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно]феніл]гліцинамід (397) | 0,00151 |
| 398 |  | N-2-ацетил-N-[3-[(4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно]феніл]гліцинамід (398) | 0,00218 |
| 399 |  | N-2-ацетил-N-[3-[(4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]бензил)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно]феніл]гліцинамід (399) | 0,00557 |

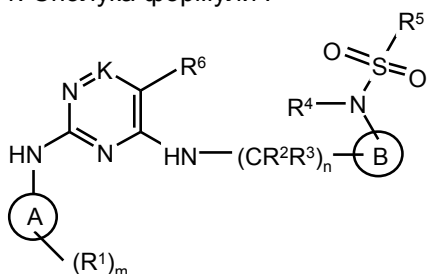
| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 400 | | N,2-диметил-4-((4-[[3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензаміду (400), гідрохлоридна сіль | 0,000660 |
| 401 | | N,3-диметил-4-((4-[[3- [метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензаміду (401), гідрохлоридна сіль | 0,00117 |
| 402 | | N,2-диметил-4-((4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензаміду (402), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |
| 403 | | N,3-диметил-4-((4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензаміду (403), гідрохлоридна сіль | 0,00109 |
| 404 | | 4-((4-[[4- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензамід (404), сіль мурашиної кислоти | 0,00207 |
| 405 | | 3-метил-4-((4-[[4- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензамід (405), сіль мурашиної кислоти | 0,0173 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 406 |  | 2-метил-4-((4-[[4- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-2- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензамід (406), сіль мурашиної кислоти | 0,000784 |
| 407 |  | N'-гідрокси-4-((4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензолкарбоксимідамід (407), сіль мурашиної кислоти | <0,00059 5 |
| 408 |  | N'-гідрокси-3-((4-[[2- [метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3- іл]метил)аміно]-5- (трифторметил)піримідин-2- іл]аміно)бензолкарбоксимідамід (408), сіль мурашиної кислоти | 0,00229 |
| 409 |  | N-[3-((2-[4-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4- іл)феніл]аміно)-5- (трифторметил)піримідин-4- іл]аміно)метил]піразин-2-іл]-N- метилметансульфонамід (409) | 0,00475 |
| 410 |  | N-[3-((2-[4-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4- іл)феніл]аміно)-5- (трифторметил)піримідин-4- іл]аміно)метил]піридин-2-іл]-N- метилметансульфонамід (410) | 0,00119 |
| 411 |  | N-[3-((2-[4-(1,2- дигідроксиетил)феніл]аміно)-5- (трифторметил)піримідин-4- іл]аміно)метил]піразин-2-іл]-N- метилметансульфонамід (411), гідрохлоридна сіль | 0,000941 |

| Пр. | Структура | Назва сполуки | FAK IC50, мкМ |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 412 |  | N-[3-({[2-({[4-(1,2-дигідроксиетил)феніл]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (412), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |
| 413 |  | N-{3-[[2-[(4-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]метил]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил]піридин-2-іл]-N-метилметансульфонамід (413) | <0,00059 5 |
| 414 |  | N-метил-N-[3-({[2-({[4-(метиламіно)метил]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)піридин-2-іл]метансульфонамід (414), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |
| 415 |  | N-метил-N-[2-({[2-({[4-(метиламіно)метил]феніл)аміно]-5-(трифторметил)піримідин-4-іл]аміно}метил)феніл]метансульфонамід (415), гідрохлоридна сіль | <0,00059 5 |

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль; в якій

A є кільцевим фрагментом, вибраним з групи, що складається з:

- 10 (a) 4-7-членного карбоциклілу,
 (b) 4-7-членного гетероциклілу,
 (c) фенілу і
 (d) 5-6-членного гетероарильного кільця,

де кожен із згаданих 4-7-членного карбоциклілу і 4-7-членного гетероциклілу згаданої групи А можуть необов'язково містити один або два олефінових зв'язки; і де один або два кільцевих атоми вуглецю в кожному із згаданих 4-7-членного карбоциклілу і 4-7-членного гетероциклілу згаданої групи А можуть бути незалежно необов'язково заміненими одним або двома

фрагментами, незалежно вибраними з групи, що складається з $-C(O)-$, $-C(S)-$ і $-C(=NR^4)-$;

В являє собою феніл або 5-6-членний гетероарил;

К являє собою CH , $C(NH_2)$ або N ;

кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, галогену, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(NR^7R^8)(=CR^9)$, $-NR^7C(NR^7R^8)(=NR^7)$, $-NR^7C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-OR^{10}$, $-OC(O)OR^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(=NR^7)R^8$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^1 заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, галогену, $-OR^{10}$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданих R^2 і R^3 необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^4 і R^5 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-NR^7R^8$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданих R^4 і R^5 необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^6 вибраний з групи, що складається з галогену, $-NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-C(O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-CONR^7R^8$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NR^7CONR^7R^8$ і $-NR^8SO_2R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_2-C_6)$ перфторованого алкілу, $-(C_2-C_6)$ перфторованого алкенілу, $-(C_3-C_6)$ перфторованого алкінілу, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_1-C_9)$ гетероциклілу, $-(C_1-C_{10})$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен із згаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_7)$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкіл-, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкеніл-, $-(C_1-C_9)$ гетероцикліл-, $-(C_1-C_{10})$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкіл-, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^6 необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

R^7 і R^8 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-OR^{10}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданих R^7 і R^8 необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

кожен R^9 незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, галогену, $-NR^{13}R^{14}$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ арилу і $-(C_1-C_9)$ гетероарилу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкіл-, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкеніл-, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкіл-, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкеніл-, $-(C_6-C_{10})$ арил- і $-(C_1-C_9)$ гетероарильного фрагментів згаданого R^9 необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами;

[illegible]

де дві групи, приєднані до одного того ж тетравалентного атома вуглецю в кожному з вищезазначених $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу, $-(C_2-C_6)$ алкінілу, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкілу, $-(C_6-C_{10})$ біциклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу, $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкілу і $-(C_6-C_9)$ гетеробіциклоалкенілу згаданих R^1-R^{14} груп, можуть бути необов'язково з'єднані з утворенням кільцевої системи, вибраної з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу; і де

j дорівнює цілому числу від 0 до 2;

n дорівнює цілому числу від 1 до 3; і

m дорівнює цілому числу від 0 до 3.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою феніл.

3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де А являє собою 5-6-членний гетероарил.

4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожен R^1 незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, галогену, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(NR^7R^8)(=CR^9)$, $-NR^7C(NR^7R^8)(=NR^7)$, $-NR^7C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)C(O)R^9$, $-C(O)OR^{10}$, $-OC(O)R^9$, $-OR^{10}$, $-OC(O)OR^{10}$, $-S(O)R^{11}$ і $-S(O)(=NR^7)R^8$.

5. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$.

6. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$ і R^9 вибраний з групи, що складається з $-NR^{13}R^{14}$, $-(C_1-C_6)$ алкілу і $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу; де кожен із згаданих $-(C_1-C_6)$ алкілу і $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу згаданої R^9 групи необов'язково заміщений від однієї до трьох R^{12} групами; і де дві групи, приєднані до одного того ж тетравалентного атома вуглецю згаданих $-(C_1-C_6)$ алкілу і $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу згаданого R^9 , можуть бути необов'язково з'єднані з утворенням кільцевої системи, вибраної з групи, що складається з $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_5-C_{10})$ циклоалкенілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу і $-(C_4-C_9)$ гетероциклоалкенілу.

7. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$ і R^9 являє собою $-NR^{13}R^{14}$.

8. Сполука за п. 7 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 являє собою $-C(O)R^9$, R^9 являє собою $-NR^{13}R^{14}$, і R^{13} і R^{14} кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$ і $-(C_1-C_6)$ алкілу; і де згаданий $-(C_1-C_6)$ алкіл згаданих R^{13} і R^{14} груп необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох групами вибраними з групи, що складається з галогену, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-O((C_1-C_6)$ алкіл), $-C(O)((C_1-C_6)$ алкіл), $-(C_3-C_{10})$ циклоалкілу, $-(C_2-C_9)$ гетероциклоалкілу, $-SH$, $-S((C_1-C_6)$ алкіл), $-NH_2$, $-NH((C_1-C_6)$ алкіл) і $-N((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$.

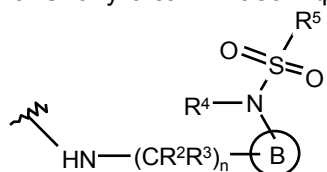
9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, галогену і $-OR^{10}$.

10. Сполука за будь-яким з пунктів 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 і R^3 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу і $-(C_2-C_6)$ алкінілу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- і $-(C_2-C_6)$ алкінільного фрагментів згаданих R^2 і R^3 необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

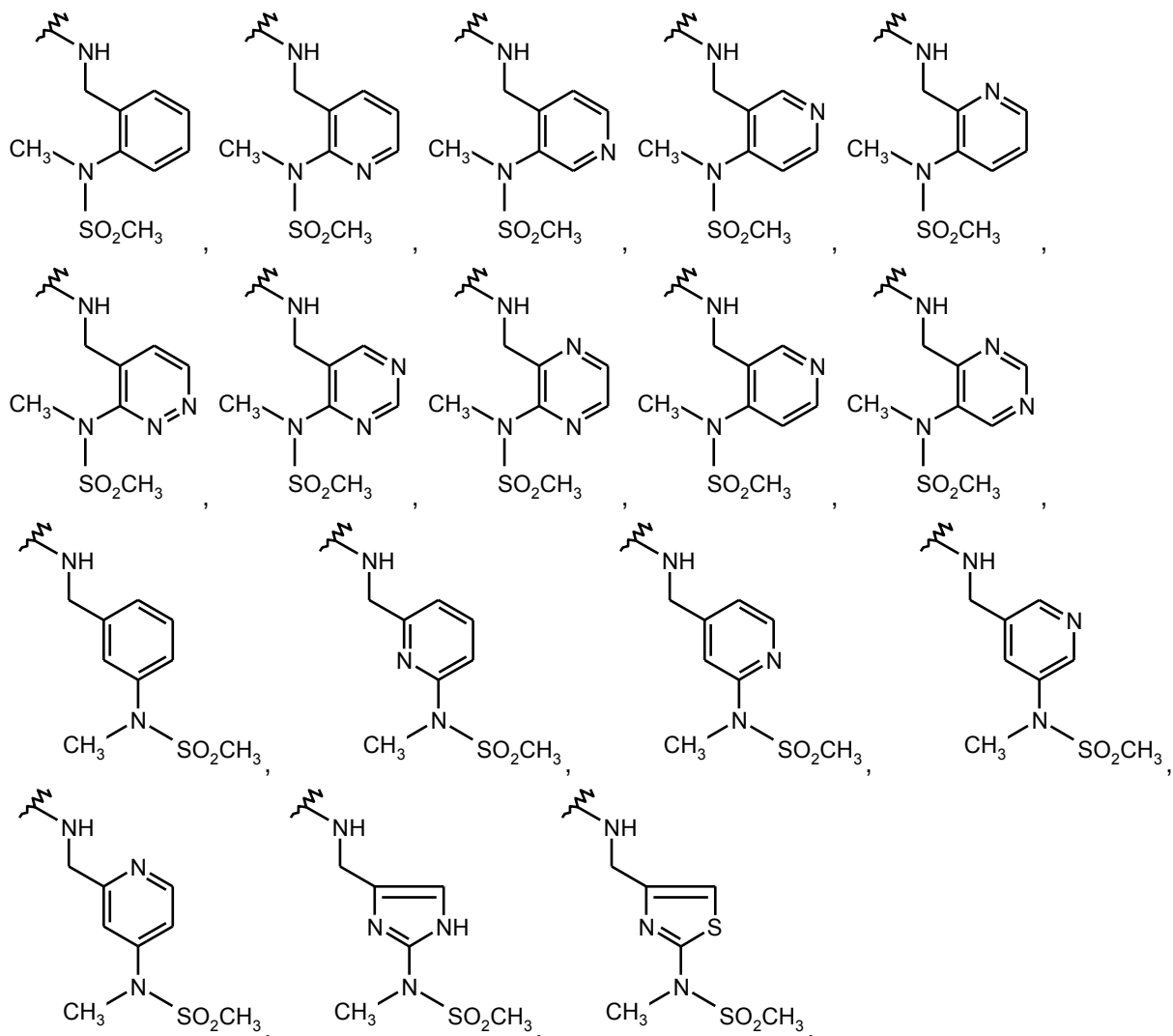
11. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^4 і R^5 кожен незалежно вибраний з групи, що складається з $-H$, $-(C_1-C_6)$ алкілу, $-(C_2-C_6)$ алкенілу і $-(C_2-C_6)$ алкінілу; і де кожен з вищезгаданих $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл- і $-(C_2-C_6)$ алкінільного фрагментів згаданих R^4 і R^5 необов'язково незалежно заміщений від однієї до трьох R^{12} групами.

12. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^6 являє собою $-CF_3$, К являє собою CH , m дорівнює 1 і n дорівнює 1.

13. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій фрагмент

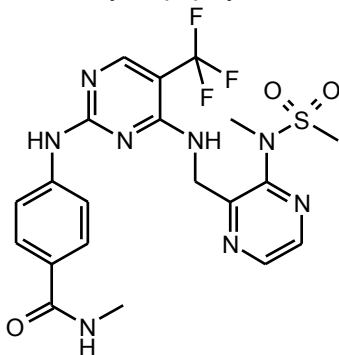


являє собою фрагмент вибраний з групи, що включає:



- 5 14. Сполука за п. 1, яку вибирають з групи, що включає
(R)-N-(3-((2-(4-(1-аміноетил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;
N-(3-((2-(4-(амінометил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;
- 10 N-[4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензил]ацетамід;
N-(3-((2-(4-(п-оксиметил)фентаміно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід і
N-(3-((2-(4-(хлорметил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;
- 15 або її фармацевтично прийнятна сіль.
15. Сполука за п. 1, яку вибирають з групи, що включає
N-(3-((2-(4-((1,3-дигідроксипропан-2-іламіно)метил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;
- 20 трет-бутил-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензоат;
3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензойну кислоту;
N-циклопропіл-3-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно]-5-(трифторметил)піримідин-2-іл}аміно)бензамід і
- 25 N-(3-((2-(4-(1-гідроксіетил)феніламіно)-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)метил)піридин-2-іл)-N-метилметансульфонамід;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
16. Сполука за п. 1, яку вибирають з групи, що включає

- 2-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід;
3-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід і
- 5 N-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамід;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
17. Сполука за п. 1, яку вибирають з групи, що включає
- 10 2-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамідформіат;
3-фтор-4-({4-[(2-[метил(метилсульфоніл)аміно]піридин-3-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензамідформіат і
гідрохлорид N-метил-4-({4-[(3-[метил(метилсульфоніл)аміно]піразин-2-іл)метил]аміно}-5-(трифторметил)піримідин-2-іл)аміно)бензаміду.
- 15 18. Спосіб лікування раку у ссавця, в якому згаданому ссавцеві вводять ефективну для лікування раку кількість сполуки за будь-яким з пунктів 1-17 або її фармацевтично прийнятної солі.
19. Спосіб за п. 18, де згаданий рак вибирають з групи, що включає рак легенів, рак кісток, рак підшлункової залози, рак шкіри, рак голови або шиї, шкірну або внутрішньоочну меланому, рак
- 20 матки, рак яєчника, рак прямої кишки, рак анальної області, рак шлунка, рак ободової кишки, рак молочної залози, рак матки, карциному фаллопієвих труб, карциному ендометрія, карциному шийки матки, карциному піхви, карциному вульви, хворобу Ходжкіна, рак стравоходу, рак тонкого кишечника, рак ендокринної системи, рак щитоподібної залози, рак парашитоподібної залози, рак надниркової залози, саркому м'яких тканин, рак уретри, рак пеніса, рак
- 25 передміхурової залози, хронічну або гостру лейкемію, лімфоцитарні лімфоми, рак сечового міхура, рак нирки або уретри, нирковоклітинну карциному, карциному ниркової області таза, новоутворення центральної нервової системи (ЦНС), первинну лімфому ЦНС, пухлини спінальної вісі, гліому стовбур мозку, аденому гіпофіза або комбінацію одного або більше з наведених вище видів раку.
- 30 20. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-17 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.
21. Сполука формули:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

- 35 22. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за пунктом 21 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

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