



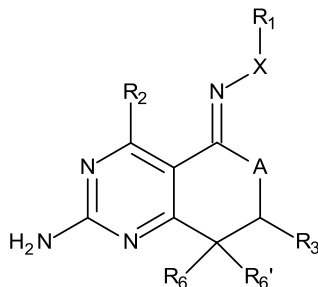
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101356** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**C07D 239/84** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**A61K 31/519** (2006.01)**A61K 31/517** (2006.01)**A61P 35/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2010 10575</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Чень Юн К. (US),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>30.01.2009</b>		<b>Ко Ерік Ван (US),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.03.2013</b>		<b>Гунтупаллі Прасуна (US),</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/025,725,</b> <b>61/101,595</b>		<b>Лосон Джон Девід (US),</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>01.02.2008,</b> <b>30.09.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД,</b>
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заяву:	<b>US,</b> <b>US</b>		<b>1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 541-0045, Japan (JP)</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заяву:	<b>25.11.2010, Бюл.№ 22</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.03.2013, Бюл.№ 6</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2007/041362 A; 12.04.2012</b> <b>WO 2006/113498 A; 26.10.2006</b> <b>WO 03/051844 A; 26.06.2003</b> <b>WO 2008/142720 A; 27.11.2008</b> <b>IKUINA Y ET AL: "Synthesis and antitumor activity of novel O-carbamoylmethyloxime derivatives of radicicol" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 46, no. 12, 2003, pages 2534-2541</b>
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/US2009/032728,</b> <b>30.01.2009</b>		

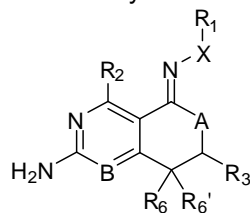
**(54) ПОХІДНІ ОКСИМУ ЯК ІНГІБІТОРИ HSP90****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполук, що інгібують HSP90, загальної формули:



UA 101356 C2

у якій значення радикалів визначені в даному описі,  
а також фармацевтичних композицій, що включають дані сполуки, як активний інгредієнт;  
способів їх одержання, застосування таких сполук.



## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

[0001] Даний винахід відноситься до сполук, придатних для інгібування білка теплового шоку 90 (HSP90), а також до композицій, наборів і виробів, що включають такі сполуки. Даний винахід також відноситься до способів інгібування HSP90 і способів лікування з використанням сполук

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Молекулярні шаперони підтримують належне згортання й конформацію утворюваних поліпептидів. Дана активність критична для регуляції балансу між синтезом і руйнуванням білка. У випадку пошкодження білка молекулярні шаперони можуть також сприяти повторному згортанню або, у випадку необоротного пошкодження білка, знищенню такого білка клітинним механізмом руйнування білка.<sup>1</sup>

[0003] Білки теплового шоку (HSP) спочатку визначали по підвищеній експресії у відповідь на вплив різних факторів, що пошкоджують клітину, таких як підвищена температура, а також вплив важких металів й окисний стрес<sup>1</sup>. Більшість, але не всі HSP являють собою молекулярні шаперони, які ділять на сімейства відповідно до розміру молекул і функції, включаючи HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 і малі HSP. Швидко індукцію експресії гена HSP називають реакцією теплового шоку (HSR), яка забезпечує цитопротекцію при повторному впливі пошкоджуючого фактора, який в іншому випадку викликав би летальне пошкодження молекул<sup>2</sup>. Цитопротекція є прикладом підвищеної експресії молекулярного шаперона, пов'язаної з функціонуванням нормальних клітин в організмі. Однак, аберантна експресія білків даного сімейства може також бути пов'язана з деякими хворобливими станами.

[0004] Існують численні свідчення на користь того, що молекулярні шаперони мають значення для підтримки ракового фенотипу. Додатково накопичувальні свідчення зв'язку експресії молекулярних шаперонів з іншими захворюваннями, включаючи, без обмеження: нейродегенеративні захворювання, включаючи хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, хворобу Хантінгтона й пріонні захворювання, запалення й захворювання, пов'язані із запаленням, такі як біль, головні болі, лихоманка, артрит, астма, бронхіт, тендиніт, екзема, запальне захворювання кишечника тощо, захворювання, що залежать від ангіогенезу, такі як рак, артрит, діабетична ретинопатія, стареча дегенерація жовтої плями (AMD) й інфекційні захворювання, зокрема, грибові інфекції, вірусні захворювання, включаючи, але не обмежуючись перерахованими: захворювання, що викликаються вірусом гепатиту В (HBV), вірусом гепатиту С (HCV) і простим вірусом герпесу типу 1 (HSV-1), захворювання серцево-судинної і центральної нервової системи<sup>3,4,5,6,7</sup>.

[0005] HSP90 являє собою розповсюджений молекулярний шаперон, який становить 1–2% загального білка клітини. Він здійснює свою функцію шаперона, забезпечуючи правильну конформацію, активність, локалізацію всередині клітини й протеолітичний оборот ряду білків, які беруть участь у рості, диференціюванні й виживанні клітин<sup>3,5,8</sup>. Оскільки було показано, що HSP90 асоціює з великою кількістю важливих сигнальних білків і сприяє їх стабілізації (такі білки зазвичай називають клієнтами HSP90), існує логічне обґрунтування терапевтичного застосування інгібіторів HSP90 для лікування різноманітних захворювань людини (як описано вище)<sup>9</sup>.

[0006] Активність HSP90 необхідна для стабілізації й функціонування багатьох онкогенних білків-клієнтів, які вносять свій внесок в усі основні характеристики злоякісних процесів й, відповідно, HSP90 є широко визнаною мішенню терапії при лікуванні раку<sup>3,4,5,8</sup>. Такі білки-клієнти включають, серед інших: BCR-ABL, AKT/PKB, C-RAF, CDK4, рецептори стероїдних гормонів (естрогену й андрогену), білки виживання, c-Met, HER-2 і теломерази. Інгібування функції HSP90 призводить до дестабілізації й руйнування білків-клієнтів убіквітин-протеасомним шляхом, що призводить до ослаблення сигналів, які поширюються онкогенними сигнальними шляхами і модулювання всіх аспектів злоякісного фенотипу<sup>3,5,8</sup>. Відповідно, інгібітори HSP90 мають потенціал для лікування раку, залежного від різноманітних молекулярних аномалій й їхня спільна дія може також знижувати здатність до розвитку стійкості.

[0007] Вважають, що HSP90 здійснює функцію шаперона в циклі, що включає координовані взаємодії ряду білків, які діють разом із шаперонами, що разом залучені в добре контрольовану, взаємно регульовану взаємодію з обміном АТФ/АДФ і гідролізом АТФ характерним і необхідним N-кінцевим АРФазним доменом. Кристалографічні дослідження виявили, що деякі інгібітори

HSP90 займають N-кінцевий сайт зв'язування АТФ<sup>10</sup>, що призводить до інгібування АТФазної активності й функції HSP90.

[0008] Спочатку для 14-членного макроциклічного антибіотика радіцикола була продемонстрована протипухлинна активність *in vitro*, а також було показано, що він обертає злоякісний фенотип клітин, трансформованих v-SRC<sup>11</sup>. Згодом з використанням рентгенівської кристалографії було показано, що радіцикол зв'язується з N-кінцевим АТФ-зв'язуючим карманом HSP90 з високої афінністю<sup>10</sup> й інгібує АТФазну активність HSP90, що призводить до руйнування ряду сигнальних білків<sup>12</sup>. Хоча радіцикол пригнічує ріст пухлин *in vitro*, він не має активності *in vivo*, найбільш імовірно, через наявність реактивної епоксидної групи й інших небажаних хімічних особливостей, які спричиняють нестабільність і можливу токсичність<sup>8,13</sup>.

[0009] Бензохінон ансаміцини є другим класом природних антибіотиків, для яких було продемонстровано інгібування активності HSP90. Першим прикладом є гелданаміцин, що також конкурує з АТФ за зв'язування з N-кінцевим сайтом зв'язування нуклеотидів HSP90<sup>14</sup>. Також, як у випадку з радіциколом, незважаючи на багатообіцяючу протипухлинну активність *in vitro* (й *in vivo*), розробка засобу для лікування людей на основі гелданаміцину була припинена через нестабільність і неприйнятну гепатотоксичність даної сполуки в терапевтичних дозах<sup>15</sup>.

[0010] З метою виявлення засобів з розширеними межами безпеки для клінічного застосування, досліджували аналоги гелданаміцину включаючи похідне 17-аліламіно-17-деметоксигелданаміцин (17-AAG або танеспіміцин)<sup>16</sup>. 17-AAG здійснює вплив на клітини, подібний до дії гелданаміцину, включаючи руйнування білків-клієнтів і блокування клітинного циклу, але має підвищену метаболічну стабільність й більш низьку токсичність<sup>5,8</sup>. Доклінічні дослідження з використанням 17-AAG продемонстрували високу ефективність цього похідного *in vitro*, а також його протипухлинну активність у нетоксичних дозах у різних моделях із ксенографтами пухлин людини<sup>17,18</sup>. На основі біологічної активності, 17-AAG недавно пройшов фазу I клінічних випробувань із деякими обнадійливими результатами<sup>9,19</sup>. У результаті, до теперішнього часу 17-AAG вступив в II фазу клінічних випробувань у виді монотерапії для різних типів пухлин, включаючи меланому й рак грудей.

[0011] Існує декілька можливих факторів, які можуть знижувати клінічну ефективність 17-AAG. Доклінічні випробування показали, що метаболізм 17-AAG у печінці під дією цитохрому P450 призводить до утворення 17-аміно-17-деметоксигелданаміцину (17-AG)<sup>17</sup>. Хоча 17-AG зберігає інгібуючу активність, метаболізм під дією CYP3A4, імовірно, викликає зміни у фармакокінетиці. Крім того, активність 17-AAG підвищується в результаті його переходу у форму гідрохінону, 17-AAGH<sub>2</sub>, під дією фермента-редуктази NQO1 або DT-діафориаз<sup>17,20</sup>. Поліморфна експресія обох зазначених метаболічних ферментів, можливо, накладає обмеження на клінічне застосування 17-AAG у популяції<sup>5,8,17</sup>. Ефективність 17-AAG, можливо, також знижується його асоціацією з білком множинної стійкості до ліків MDR1 або Р-глікопротеїном. Нарешті, обмеження 17-AAG пов'язані з його низькою розчинністю, громіздкою й складною конформацією й відсутністю біодоступності при пероральному введенні. Спроби одержати іншу форму 17-AAG призвели до початку клінічних випробувань із CNF1010 і складом на основі кремафору (KOS-953), причому останній показав багатообіцяючі результати у пацієнтів з рецидивуючою рефрактерною мієломою. Національний Інститут Раку США й Kosan Biosciences також розробили більш водорозчинний аналог 17-AAG, 17-диметиламіноетиламіно-17-деметоксигелданаміцин (17-DMAG або алвеспіміцин (alvespimycin), який оцінювали в доклінічних і клінічних випробуваннях<sup>9</sup>. 17-AAGH<sub>2</sub>, також відомий як IPI-504, також вступив у клінічні випробування у виді розчинного похідного 17-AAG<sup>21</sup>.

[0012] Недавно були описані неприродні продукти, що є інгібіторами HSP90. Один з таких продуктів містить каркас 3,4-діарилпіразол резорцинолу. Прикладами таких молекул є Сполука CCT018159 й аналоги CCT0129397/VER-49009 й VER-50589. Обробка ракових клітин такими інгібіторами HSP90 викликала індукцію HSP70, зниження кількості білків-клієнтів й апоптоз<sup>22,23,24,25</sup>.

[0013] Chiosis et al.<sup>26</sup> з використанням методу раціональної розробки лікарських засобів розробили новий клас інгібіторів HSP90 з пуриновим каркасом. Першу ідентифіковану сполуку із цього ряду, PU3, зв'язували HSP90 з помірною афінністю, викликаючи клітинні ефекти, характерні для інгібіторів HSP90. Важливою властивістю PU3 є те, що він більш розчинний, ніж 17-AAG; однак, його ефективність відносно клітин, значно нижче, ніж в ансаміцину<sup>26</sup>. Подальші зусилля, направлені на підвищення ефективності PU3, призвели до ідентифікації PU24FCI<sup>27</sup>. Ця сполука здійснювала біологічний вплив на клітину в діапазоні концентрацій 2–6 мкМ<sup>27</sup>, і також продемонструвала в 10–50 разів більш високу афінність до HSP90 із трансформованих клітин, ніж до HSP90 з нормальних тканин<sup>27</sup>. Застосування PU24FCI у моделях із ксенографтами пухлини молочної залози людини забезпечило протипухлинну активність без значної

токсичності<sup>27</sup>. У більш пізніх дослідженнях були ідентифіковані похідні PU 8-арилсульфаніл, 8-арилсульфоксил й 8-арилсульфоніл аденін, які проявляли підвищену розчинність у воді й ефективність приблизно 50 нМ у клітинних моделях, а також терапевтичну активність у моделях із ксенографтами пухлин людини<sup>28</sup>.

5 [0014] Також ідентифіковані інші неприродні низькомолекулярні інгібітори HSP90 включаючи сполуки 2-аміно-хіназолін-5-ону (WO2006113498A2), 2-аміно-7,8-дигідро-6Н-піrido[4,3-  
d]піримідин-5-ону (WO2007041362A1) і похідні хіназолін-оксиму (WO2008142720A2), які  
впливають на HSP90, забезпечуючи профілактику або лікування захворювань, пов'язаних із  
проліферацією клітин. Ці молекули мають прийнятну ефективність і лікарські властивості.

10 [0015] Підсумкові доклінічні випробування забезпечили невеликі молекули із прийнятними  
лікарськими властивостями й у сполученні з підсумковими доклінічними дослідженнями в  
рамках підходу інгібування активності HSP90, що досягається при використанні 17-AAG,  
викликали значний інтерес у даній галузі до розробки додаткових інгібіторів HSP90 з  
покращеними лікарськими властивостями, які забезпечили б корисний терапевтичний ефект  
15 для пацієнтів, що страждають від захворювань, пов'язаних з аномальним укладанням білка.

[0016] В описі рівня техніки містяться посилання на наступні публікації:

1. J.C. Young, V.R. Agashe, K. Siegers and F.U. Hartl, Pathways of chaperone-mediated protein  
folding in the cytosol, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 5 (2004), pp. 781-791.

2. S.D. Westerheide and R.I. Morimoto, Heat shock response modulators as therapeutic tools for  
20 diseases of protein conformation, *J. Biol. Chem.* 280 (2005), pp. 33097–33100.

3. L. Whitesell and S.L. Lindquist, HSP90 and the chaperoning of cancer, *Nat. Rev. Cancer* 5  
(2005), pp. 761-772.,

4. S.K. Calderwood, M.A. Khaleque, D.B. Sawyer and D.R. Ciocca, Heat shock proteins in cancer:  
chaperones of tumorigenesis, *Trends Biochem. Sci.* 31 (2006), pp. 164-172.

5. M.V. Powers and P. Workman, Targeting of multiple signaling pathways by heat shock protein  
25 90 molecular chaperone inhibitors, *Endocr. Relat. Cancer* 13 (Suppl. 1) (2006), pp. S125-S135.

6. A.J. Macario and Conway de Macario, Sick chaperones, cellular stress, and disease, *N. Engl. J.  
Med.* 353 (2005), pp. 1489-1501.

7. J.M. Barral, S.A. Broadley, G. Schaffar and F.U. Hartl, Roles of molecular chaperones in protein  
30 misfolding diseases, *Semin. Cell Dev. Biol.* 15 (2004), pp. 17–29.

8. S. Sharp and P. Workman, Inhibitors of the HSP90 molecular chaperone: current status, *Adv.  
Cancer Res.* 95 (2006), pp. 323-348.

9. S. Pacey, U. Banerji, I. Judson and P. Workman, Hsp90 inhibitors in the clinic, *Handbook Exp.  
Pharmacol.* 172 (2006), pp. 331-358.

35 10. S.M. Roe, C. Prodromou, R. O'Brien, J.E. Ladbury, P.W. Piper and L.H. Pearl, Structural basis  
for inhibition of the Hsp90 molecular chaperone by the antitumor antibiotics radicicol and  
geldanamycin, *J. Med. Chem.* 42 (1999), pp. 260-266.

11. H.J. Kwon, M. Yoshida, K. Abe, S. Horinouchi and T. Beppu, Radicicol, an agent inducing the  
40 reversal of transformed phenotypes of src-transformed fibroblasts, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 56  
(1992), pp. 538-539.

12. T.W. Schulte, S. Akinaga, T. Murakata, T. Agatsuma, S. Sugimoto, H. Nakano, Y.S. Lee, B.B.  
Simen, Y. Argon, S. Felts, D.O. Toft, L.M. Neckers and S.V. Sharma, Interaction of radicicol with  
members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones, *Mol. Endocrinol.* 13 (1999), pp.  
1435-1448.

45 13. Clarke, P.A., Powers, M., and Workman, P. (2006) Inhibition of the molecular chaperone heat  
shock protein 90 in cancer: consequences for the regulation of survival signaling and induction of cell  
death. In: *Apoptosis and Cancer Therapy* (Debatin, K.-M. and Fulda, S., Eds), pp. 933-959. Wiley-  
VCH, Weinheim, Germany.

14. C. Prodromou, S.M. Roe, R. O'Brien, J.E. Ladbury, P.W. Piper and L.H. Pearl, Identification  
50 and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the Hsp90 molecular chaperone, *Cell*  
90 (1997), pp. 65-75.

15. J.G. Supko, R.L. Hickman, M.R. Grever and L. Malspeis, Preclinical pharmacologic evaluation  
of geldanamycin as an antitumor agent, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 36 (1995), pp. 305-315.

16. R.C. Schnur, M.L. Corman, R.J. Gallaschun, B.A. Cooper, M.F. Dee, J.L. Doty, M.L. Muzzi,  
55 J.D. Moyer, C.I. DiOrio й, наприклад, Barbacci, Inhibition of the oncogene product p185erbB-2 in vitro  
and in vivo by geldanamycin and dihydrogeldanamycin derivatives, *J. Med. Chem.* 38 (1995), pp.  
3806-3812.

17. L.R. Kelland, S.Y. Sharp, P.M. Rogers, T.G. Myers and P. Workman, DT-Diaphorase  
expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat  
60 shock protein 90, *J. Natl. Cancer Inst.* 91 (1999), pp. 1940–1949.

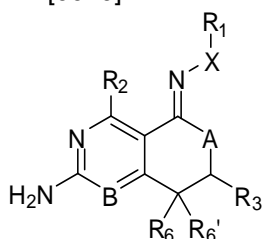
18. U. Banerji, M. Walton, F. Raynaud, R. Grimshaw, L. Kelland, M. Valenti, I. Judson and P. Workman, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for the heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitor 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin in human ovarian cancer xenograft models, *Clin. Cancer Res.* 11 (2005), pp. 7023–7032.
- 5 19. U. Banerji, A. O'Donnell, M. Scurr, S. Pacey, S. Stapleton, Y. Asad, L. Simmons, A. Maloney, F. Raynaud, M. Campbell, M. Walton, S. Lakhani, S. Kaye, P. Workman and I. Judson, Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin in patients with advanced malignancies, *J. Clin. Oncol.* 23 (2005), pp. 4152–4161.
- 10 20. W. Guo, P. Reigan, D. Siegel, J. Zirrolli, D. Gustafson and D. Ross, Formation of 17-allylamino-demethoxygeldanamycin (17-AAG) hydroquinone by NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1: role of 17-AAG hydroquinone in heat shock protein 90 inhibition, *Cancer Res.* 65 (2005), pp. 10006–10015.
21. J.R. Sydor, E. Normant, C.S. Pien, J.R. Porter, J. Ge, L. Grenier, R.H. Pak, J.A. Ali, M.S. Dembski, J. Hudak, J. Patterson, C. Penders, M. Pink, M.A. Read, J. Sang, C. Woodward, Y. Zhang, D.S. Grayzel, J. Wright, J.A. Barrett, V.J. Palombella, J. Adams and J.K. Tong, Development of 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin hydroquinone hydrochloride (IPI-504), an anti-cancer agent directed against Hsp90, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103 (2006), pp. 17408–17413.
- 15 22. K.M. Cheung, T.P. Matthews, K. James, M.G. Rowlands, K.J. Boxall, S.Y. Sharp, A. Maloney, S.M. Roe, C. Prodromou, L.H. Pearl, G.W. Aherne, E. McDonald and P. Workman, The identification, synthesis, protein crystal structure and in vitro biochemical evaluation of a new 3,4-diarylpyrazole class of Hsp90 inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005), pp. 3338–3343.
- 20 23. S.Y. Sharp, K. Bokcall, M. Rowlands, C. Prodromou, S.M. Roe, A. Maloney, M. Powers, P.A. Clarke, G. Box, S. Sanderson, L. Patterson, T.P. Matthews, K.M. Cheung, K. Ball, A. Hayes, F. Raynaud, R. Marais, L. Pearl, S. Eccles, W. Aherne, E. McDonald and P. Workman, In vitro biological characterization of a novel, synthetic diaryl pyrazole resorcinol class of heat shock Protein 90 inhibitors, *Cancer Res.* 67 (2007), pp. 2206–2216.
- 25 24. B.W. Dymock, X. Barril, P.A. Brough, J.E. Cansfield, A. Massey, E. McDonald, R.E. Hubbard, A. Surgenor, S.D. Roughley, P. Webb, P. Workman, L. Wright and M.J. Drysdale, Novel, potent small-molecule inhibitors of the molecular chaperone Hsp90 discovered through structure-based design, *J. Med. Chem.* 48 (2005), pp. 4212–4215.
- 30 25. S.Y. Sharp, C. Prodromou, K. Bokcall, M.V. Powers, J.L. Holmes, G. Box, T.P. Matthews, K.M. Cheung, A. Kalusa, K. James, A. Hayes, A. Hardcastle, B. Dymock, P.A. Brough, X. Barril, J.E. Cansfield, L. Wright, A. Surgenor, N. Foloppe, R.E. Hubbard, W. Aherne, L. Pearl, K. Jones, E. McDonald, F. Raynaud, S. Eccles, M. Drysdale and P. Workman, Inhibition of the heat shock protein 90 molecular chaperone in vitro and in vivo by novel, synthetic, potent resorcinolic pyrazole/isokazole amide analogues, *Mol. Cancer Ther.* 6 (2007), pp. 1198–1211.
- 35 26. G. Chiosis, M.N. Timaul, B. Lucas, P.N. Munster, F.F. Zheng, L. Sepp-Lorenzino and N. Rosen, A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of Hsp90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells, *Chem. Biol.* 8 (2001), pp. 289–299.
- 40 27. M. Vilenchik, D. Solit, A. Basso, H. Huez, B. Lucas, H. He, N. Rosen, C. Spampinato, P. Modrich and G. Chiosis, Targeting wide-range oncogenic transformation via PU24FCI, a specific inhibitor of tumor Hsp90, *Chem. Biol.* 11 (2004), pp. 787–797.
- 45 28. H. He, D. Zatorska, J. Kim, J. Aguirre, L. Llauger, Y. She, N. Wu, R.M. Immormino, D.T. Gewirth and G. Chiosis, Identification of potent water soluble purine-scaffold inhibitors of the heat shock protein 90, *J. Med. Chem.* 49 (2006), pp. 381–390.

#### КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВІНАХОДУ

[0017] Даний винахід відноситься до сполук, що мають активність відносно інгібування HSP90. Згідно із даним винаходом також запропоновані композиції й набори, що включають такі сполуки. Додатко, даний винахід відноситься до способів виготовлення сполук згідно із даним винаходом, а також проміжних сполук, які можна використовувати в зазначених способах.

[0018] Відповідно до одного аспекту даного винаходу запропонована сполука формули:

[0019]



або таутомер, стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки, де

А являє собою  $\text{NR}_4$  або  $\text{CR}_5\text{R}_5$ ;

В являє собою  $CR_7$  або N:

5 X являє собою O,  $\text{NR}_8$  чи  $\text{CR}_9\text{R}_9$ ;

R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає водень, карбоніл, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, алкокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідроксикарбоніл((C<sub>1-10</sub>)алкіл, амінокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аміноссульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклопкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклопкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміненим або незаміненим;

R<sub>2</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, тіо, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути замішеним або незамішеним:

R<sub>3</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-10</sub>)алкеніл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісники, причому замісники при сусідніх атомах можуть бути з'єднані з утворенням незаміщеного або заміщеного циклу;

R<sub>4</sub> обраний із групи, що включає водень, карбоніл, оксикарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

50 R<sub>5</sub> й R<sub>5'</sub> – кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, ціано, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути замішеним або незамішеним:

55  $R_6$  й  $R'_6$  – кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано,  $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклолкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклолкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил,

гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, за умови, що R<sub>6</sub> відсутній, якщо А являє собою CR<sub>5</sub>R<sub>5</sub>;

R<sub>7</sub> обраний із групи, що включає водень, ціано, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

R<sub>8</sub> обраний із групи, що включає водень, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

R<sub>9</sub> й R<sub>9</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклолкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

при цьому якщо А являє собою CR<sub>5</sub>R<sub>5</sub>, В являє собою N, Х являє собою О, R<sub>1</sub> являє собою (C<sub>1-6</sub>)алкіл, що містить щонайменше дві гідроксильні групи як замісники.

[0020] Інший аспект даного винаходу відноситься до молей і поліморфів зазначених сполук. Зокрема, (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим бензоат, Форма А.

[0021] Інший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичних композицій, які включають інгібітор HSP90 згідно із даним винаходом як активний інгредієнт. Фармацевтичні композиції згідно із даним винаходом можуть необов'язково містити 0.001%-100% одного або більше інгібіторів згідно із даним винаходом. Такі фармацевтичні композиції можна вводити або вводити спільно різними шляхами, включаючи, наприклад, пероральне, парентеральне, інтраперитонеальне, внутрішньовенне, внутріартеріальне, черезшкірне, сублінгвальне, внутрім'язове, ректальне, трансбукальне, інтраназальне введення, введення за допомогою ліпосом, введення шляхом інгаляції, вагінальне введення, введення в око й місцеву доставку (наприклад, за допомогою катетера або стента), підшкірне введення, введення в жирову тканину, введення в суглоб або через трахею. Композиції також можна вводити або вводити спільно у формах з уповільненим вивільненням.

[0022] Інший аспект даного винаходу відноситься до наборів і виробів для лікування хворобливих станів, пов'язаних з HSP90. В одному варіанті здійснення, набір включає композицію, що включає щонайменше один інгібітор HSP90 згідно із даним винаходом в комбінації з інструкціями. В інструкціях може бути зазначений хворобливий стан, при якому варто вводити дану композицію, вони можуть містити інформацію про зберігання, інформацію про дозування та/або інструкції щодо того, як вводити дану композицію. Набір може також містити пакувальні матеріали. Набір може також необов'язково включати додаткові компоненти, такі як шприци для введення композиції. Набір може також включати композицію у формі, що містить одну дозу або велику кількість доз.

[0023] Інший аспект даного винаходу відноситься до виробів, які включають композицію, що включає щонайменше один інгібітор HSP90 згідно із даним винаходом в комбінації з пакувальними матеріалами. Пакувальний матеріал може включати контейнер для розміщення зазначеної композиції. Контейнер може необов'язково містити етикетку із зазначенням хворобливого стану, при якому варто вводити дану композицію, інформацією про зберігання, інформацією про дозування та/або інструкції щодо того, як вводити дану композицію. Виріб може також необов'язково включати додаткові компоненти, такі як шприци для введення композиції. Виріб може включати композицію у формі, що містить одну дозу або велику кількість доз.

[0024] Ще один аспект даного винаходу відноситься до способів приготування сполук, наборів і виробів згідно із даним винаходом. Наприклад, у даному описі наведено декілька схем синтезу для синтезу сполук згідно із даним винаходом.



[0025] Ще один аспект даного винаходу відноситься до способів застосування сполук, композицій, наборів і виробів згідно із даним винаходом.

[0026] В одному варіанті здійснення сполуки, композиції, набори й вироби застосовують для інгібування HSP90.

5 [0027] В іншому варіанті здійснення сполуки, композиції, набори й вироби застосовують для лікування хворобливих станів відносно яких HSP90 має активність або бере участь у патогенезі та/або розвитку симптомів даного хворобливого стану.

[0028] В іншому варіанті здійснення сполуку вводять суб'єктові, у випадку коли активність HSP90 в організмі суб'єкта змінена, переважно, знижена.

10 [0029] В іншому варіанті здійснення суб'єктові вводять проліку сполуки, причому зазначена проліка здатна до перетворення в зазначену сполуку *in vivo*, причому вона інгібує HSP90.

[0030] В іншому варіанті здійснення запропонований спосіб інгібування HSP90, що включає здійснення контакту HSP90 із сполукою згідно з даним винаходом.

15 [0031] В іншому варіанті здійснення спосіб інгібування HSP90, що включає забезпечення присутності сполуки згідно із даним винаходом в організмі суб'єкта з інгібуванням HSP90 *in vivo*.

[0032] В іншому варіанті здійснення спосіб інгібування HSP90, який включає введення суб'єктові першої сполуки, яка *in vivo* перетворюється в другу сполуку, причому зазначена друга сполука інгібує HSP90 *in vivo*. Слід зазначити, що сполуки згідно із даним винаходом можуть являти собою першу або другу сполуку.

20 [0033] В іншому варіанті здійснення запропонований спосіб терапії, що включає введення сполуки згідно із даним винаходом.

[0034] В іншому варіанті здійснення запропонований спосіб лікування у пацієнта стану, про який відомо, що він опосередковується HSP90, або про який відомо, що його лікують інгібіторами HSP90, що включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки згідно із даним винаходом.

25 [0035] В іншому варіанті здійснення запропонований спосіб лікування хворобливого стану, відносно якого HSP90 має активність, яка вносить вклад в у патологічну картину та/або симптоматику зазначеного хворобливого стану, причому зазначений спосіб включає: забезпечення присутності сполуки згідно із даним винаходом в організмі суб'єкта в терапевтично ефективній для даного патологічного стану кількості.

[0036] В іншому варіанті здійснення запропонований спосіб лікування хворобливого стану, відносно якого HSP90 має активність, яка вносить вклад в у патологічну картину та/або симптоматику зазначеного хворобливого стану, причому зазначений спосіб включає: введення суб'єктові першої сполуки, яка перетворюється *in vivo* у другу сполуку, і при цьому зазначена друга сполука присутня в організмі суб'єкта в терапевтично ефективній для даного патологічного стану кількості. Слід зазначити, що сполуки згідно із даним винаходом можуть являти собою першу сполуку або другу сполуку.

40 [0037] В іншому варіанті здійснення запропонований спосіб лікування хворобливого стану, відносно якого HSP90 має активність, яка вносить вклад в у патологічну картину та/або симптоматику зазначеного хворобливого стану, причому зазначений спосіб включає: введення суб'єктові сполуки згідно із даним винаходом причому сполука згідно із даним винаходом присутня в організмі суб'єкта в у терапевтично ефективній для даного патологічного стану кількості.

45 [0038] В іншому варіанті здійснення запропонований спосіб застосування сполуки згідно із даним винаходом для виготовлення лікарського засобу для використання в лікуванні хворобливого стану, про який відомо, що він опосередковується HSP90, або про який відомо, що його лікують інгібіторами HSP90.

[0039] Відносно всіх описаних вище варіантів реалізації необхідно мати на увазі, що даний винахід охоплює всі фармацевтично прийнятні іонізовані форми (наприклад, солі) і сольвати (наприклад, гідрати) сполук, незалежно від того, чи зазначена така іонізована форма або сольват, оскільки вони добре відомі у відповідній галузі. Також слід зазначити, що якщо не зазначена конкретна стереохімічна структура, передбачається, що посилення на сполуку охоплює всі можливі стереоізомери (наприклад, енантіомери або діастереомери, залежно від числа хіральних центрів), незалежно від того, чи представлена дана сполука у виді окремого ізомеру або суміші ізомерів. Далі, якщо не зазначено інше, мається на увазі, що посилення на сполуку охоплює всі можливі резонансні форми й таутомери. У формулі винаходу вираз «сполука, що має формулу», «сполука, що відповідає формулі» й «сполука формули» охоплює дану сполуку й всі фармацевтично прийнятні іонізовані форми й сольвати, всі можливі стереоізомери й всі можливі резонансні форми й таутомери, якщо в конкретному пункті формули явно не зазначено інше.

60

[0040] Далі слід зазначити, що також можна вводити проліки, які піддаються змінам *in vivo* і перетворюються в сполуку згідно із даним винаходом. Різні способи застосування сполук згідно із даним винаходом, незалежно від того, чи є вказаною доставка у формі проліки, охоплюють введення проліки, що перетворюється *in vivo* у сполуку згідно із даним винаходом. Слід також зазначити, що деякі сполуки згідно із даним винаходом можуть піддаватися змінам *in vivo* перед інгібуванням HSP90 й таким чином можуть самі бути проліками для інших сполук. Такі проліки для інших сполук можуть самі незалежно мати або не мати інгібуючої активності відносно HSP90.

#### КОРОТКИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

[0041] На Фіг 1 показані SEQ ID NO:1 й SEQ ID NO: 2, що згадуються у даному описі.

[0042] На Фіг 2 показана порошкова рентгенівська дифрактограма (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим бензоату, Форма А.

[0043] На Фіг 3 показані результати диференціальної скануючої колориметрії й термогравіметрії (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим бензоату, Форма А.

#### ВИЗНАЧЕННЯ

[0044] Якщо не зазначено інше, наведені нижче терміни використовуються в даному описі у визначеному нижче значенні.

[0045] Слід зазначити, що, у даному описі й формулі винаходу форма однини включає і велику кількість об'єктів, якщо з контексту явно не слідує зворотне. Крім того, визначення стандартних хімічних термінів можна знайти в довідкових виданнях, включаючи Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 5<sup>TH</sup> ED." Vols. A (2007) and B (2007), Springer Science+Business Media, New York. Також, якщо не зазначено інше, використовуються стандартні методи мас-спектроскопії, ЯМР, ВЕРХ, хімії білка, біохімії, технології рекомбінантних ДНК і фармакології, що знаходяться у межах компетенції фахівця в даній галузі.

[0046] "\*" в хімічній структурі, зокрема, у радикалі, означає точку приєднання радикала.

[0047] "Аліциклічний" відноситься до радикала (групи), що містить не ароматичну циклічну структуру. Аліциклічні групи можуть бути насиченими або частково ненасиченими, такими що містять один, два або більше подвійних або потрійних зв'язків. Аліциклічні групи можуть також необов'язково включати гетероатоми, такі як азот, кисень і сірка. Атоми азоту можуть необов'язково бути кватернізовані, а атоми сірки можуть необов'язково бути окиснені. Приклади аліциклічних груп включають, але не обмежуються перерахованими, такі групи як (C<sub>3-8</sub>) цикли, такі як циклопропіл, циклогексан, циклопентан, циклопентен, циклопентадієн, циклогексан, циклогексен, циклогексадієн, циклогептан, циклогептен, циклогептадієн, циклооктан, циклооктен і циклооктадієн.

[0048] "Аліфатичний" означає радикал, який характеризується лінійною або розгалуженою організацією ланцюга, що складається з атомів вуглецю, який може бути насичений або частково ненасичений, що містить один, два або більше подвійні або потрійні зв'язки.

[0049] "Алкеніл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, який містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок (-CR=CR'- або -CR=CR'", причому R, R' й R" кожен незалежно являє собою водень або додатковий замісник). Приклади алкенілу включають вініл, аліл, ізопропеніл, пентеніл, гексеніл, гептеніл, 1-пропеніл, 2-бутеніл, 2-метил-2-бутеніл тощо. У конкретних варіантах здійснення "алкеніл" окремо або разом з іншим радикалом може являти собою (C<sub>2-20</sub>)алкеніл, (C<sub>2-15</sub>)алкеніл, (C<sub>2-10</sub>)алкеніл, (C<sub>2-5</sub>)алкеніл або (C<sub>2-3</sub>)алкеніл. В альтернативному варіанті "алкеніл" окремо або разом з іншим радикалом може являти собою (C<sub>2</sub>)алкеніл, (C<sub>3</sub>)алкеніл або (C<sub>4</sub>)алкеніл.

[0050] "Алкенілен" означає прямий або розгалужений двовалентний вуглецевий ланцюг, що містить один або більше вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків (-CR=CR'-, де R й R' R" кожен незалежно являє собою водень або додатковий замісник). Приклади алкенілену включають етен-1,2-диіл, пропен-1,3-диіл, метилен-1,1-диіл тощо. У конкретних варіантах здійснення "алкенілен" окремо або разом з іншим радикалом може являти собою (C<sub>2-20</sub>) алкенілен, (C<sub>2-15</sub>) алкенілен, (C<sub>2-10</sub>) алкенілен, (C<sub>2-5</sub>) алкенілен (C<sub>2-3</sub>) алкенілен. В альтернативному варіанті "алкенілен," окремо або разом з іншим радикалом може являти собою (C<sub>2</sub>) алкенілен, (C<sub>3</sub>) алкенілен або (C<sub>4</sub>) алкенілен.

[0051] "Алкокси" означає кисневмісну групу, що має додатково замісник-алкіл. Алкокси-група згідно із даним винаходом може необов'язково містити замісники.

[0052] "Алкіл", представлений окремо, являє собою лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений, аліфатичний радикал, ланцюг якого складається з атомів вуглецю. У зазвичай використовуваних позначеннях (C<sub>x</sub>)алкіл й (C<sub>x-y</sub>)алкіл X й Y вказують число атомів вуглецю в

ланцюзі. Наприклад,  $(C_{1-6})$ алкіл включає алкіли, що мають ланцюг, який складається з 1 – 6 атомів вуглецю (наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, сек-бутил, ізобутил, трет-бутил, вініл, аліл, 1-пропеніл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-метилаліл, етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл тощо). Алкіл разом з іншим радикалом (наприклад, як в арилалкілі, гетероарилалкілі тощо) означає лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений аліфатичний двовалентний радикал, що містить зазначене число атомів, або, якщо число атомів не зазначено, означає зв'язок (наприклад,  $(C_{6-10})$ арил $(C_{1-3})$ алкіл включає, бензил, фенотил, 1-фенілетил, 3-фенілпропіл, 2-тієнілметил, 2-піридинілметил тощо). У конкретних варіантах здійснення “алкіл”, окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою  $(C_{1-20})$ алкіл,  $(C_{1-15})$ алкіл,  $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{1-5})$ алкіл або  $(C_{1-3})$ алкіл. В альтернативному варіанті “алкіл”, окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою  $(C_1)$ алкіл, або  $(C_2)$ алкіл або  $(C_3)$ алкіл.

[0053] “Алкілен”, якщо не зазначено інше, означає лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений, аліфатичний двовалентний радикал. У зазвичай використовуваних позначеннях  $(C_X)$ алкілен й  $(C_{X-Y})$ алкілен, X й Y вказують число атомів у ланцюзі. Наприклад,  $(C_{1-6})$ алкілен включає метилен  $(-CH_2-)$ , етилен  $(-CH_2CH_2-)$ , триметилен  $(-CH_2CH_2CH_2-)$ , тетраметилен  $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$  2-бутенілен  $(-CH_2CH=CHCH_2-)$ , 2-метилтетраметилен  $(-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-)$ , пентаметилен  $(-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-)$  тощо. У конкретних варіантах здійснення “алкілен,” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою  $(C_{1-20})$ алкілен,  $(C_{1-15})$ алкілен,  $(C_{1-10})$ алкілен,  $(C_{1-5})$ алкілен або  $(C_{1-3})$ алкілен. В альтернативному варіанті “алкілен,” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою  $(C_1)$ алкілен,  $(C_2)$ алкілен або  $(C_3)$ алкілен.

[0054] “Алкіліден ” означає лінійний або розгалужений, насичений або ненасичений, аліфатичний радикал, з'єднаний з іншою молекулою подвійним зв'язком. У зазвичай використовуваних позначеннях  $(C_X)$ алкіліден й  $(C_{X-Y})$ алкіліден, X й Y вказують число атомів вуглецю в ланцюзі. Наприклад,  $(C_{1-6})$ алкіліден включає метилен  $(=CH_2)$ , етиліден  $(=CHCH_3)$ , ізопропіліден  $(=C(CH_3)_2)$ , пропіліден  $(=CHCH_2CH_3)$ , аліліден  $(=CH-CH=CH_2)$  тощо. У конкретних варіантах здійснення “алкіліден,” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою  $(C_{1-20})$ алкіліден,  $(C_{1-15})$ алкіліден,  $(C_{1-10})$ алкіліден,  $(C_{1-5})$ алкіліден або  $(C_{1-3})$ алкіліден. В альтернативному варіанті “алкіліден,” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою  $(C_1)$ алкіліден,  $(C_2)$ алкіліден або  $(C_3)$ алкіліден.

[0055] “Алкініл” означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить щонайменше один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок  $(-C\equiv C-$  або  $-C\equiv CR$ , причому R являє собою водень або додатковий замісник). Приклади алкінілу включають етиніл, пропаргіл, 3-метил-1-пентиніл, 2-гептиніл тощо. У конкретних варіантах здійснення “алкініл” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою  $(C_{2-20})$ алкініл, а  $(C_{2-15})$ алкініл, а  $(C_{2-10})$ алкініл, а  $(C_{2-5})$ алкініл або  $(C_{2-3})$ алкініл. Як альтернатива, “алкініл” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою  $(C_2)$ алкініл, а  $(C_3)$ алкініл або  $(C_4)$ алкініл.

[0056] “Алкінілен” означає лінійний або розгалужений двовалентний вуглецевий ланцюг, що містить один або більше вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків  $(-CR\equiv CR'-)$ , де R й R' R” кожен незалежно являє собою водень або додатковий замісник). Приклади алкінілену включають етин-1,2-диіл, пропін-1,3-диіл тощо. У конкретних варіантах здійснення “алкінілен” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою  $(C_{2-20})$  алкінілен,  $(C_{2-15})$  алкінілен,  $(C_{2-10})$  алкінілен,  $(C_{2-5})$  алкінілен або  $(C_{2-3})$  алкінілен. В альтернативному варіанті “алкінілен,” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою  $(C_2)$  алкінілен,  $(C_3)$  алкінілен або  $(C_4)$  алкінілен.

[0057] “Амідо” означає радикал  $-C(=O)-NR-$ ,  $-C(=O)-NRR'$ ,  $-NR-C(=O)-$  та/або  $-NR-C(=O)R'$ , де кожен з R й R' незалежно являє собою водень або додатковий замісник.

[0058] “Аміно” означає азотовмісну групу, що містить два додаткових замісники, де, наприклад, до азоту приєднаний атом водню або вуглецю. Наприклад, типові аміногрупи включають  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NH((C_{1-10})алкіл)$ ,  $-N((C_{1-10})алкіл)_2$ ,  $-NH(арил)$ ,  $-NH(гетероарил)$ ,  $-N(арил)_2$ ,  $-N(гетероарил)_2$  тощо. Необов'язково, зазначені два замісники разом з атомом азоту утворюють цикл. Якщо не зазначено інше, сполуки згідно із даним винаходом, що містять аміногрупи, можуть включати їх заміщені похідні. Підходящі захисні групи для аміногруп включають ацетил, трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл тощо.

[0059] “Тварина” включає людей і ссавців, що не є людьми (наприклад, собаки, кішки, кролики, велика рогата худоба, коні, вівці, кози, свині, олені тощо), а також не ссавців (наприклад, птахи тощо).

[0060] “Ароматичний” означає групу, до якої входять атоми, що утворюють ненасичену циклічну систему, причому всі атоми в зазначеній циклічній системі  $sp^2$ -гібридизовані, а загальне число пі-електронів дорівнює  $4n+2$ . Ароматичний цикл може являти собою цикл, у

якому атоми циклу є тільки атомами вуглецю або може включати атоми вуглецю й інші атоми (Див. "гетероарил").

[0061] "Арил" означає моноциклічну або поліциклічну систему циклів, у якій кожен цикл є ароматичним або, конденсований з одним або більше циклами, утворює ароматичну систему циклів. Якщо один або більше атомів циклу не є вуглецем (наприклад, N, S), арил являє собою гетероарил. У зазвичай використовуваних позначеннях ( $C_X$ )арил й ( $C_{X-Y}$ )арил, X й Y вказують число атомів вуглецю в кільці. У конкретних варіантах здійснення "арил" окремо або разом з іншим радикалом може являти собою ( $C_{3-14}$ )арил, ( $C_{3-10}$ )арил, ( $C_{3-7}$ )арил, ( $C_{8-10}$ )арил або ( $C_{5-7}$ )арил. В альтернативному варіанті "арил", окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою ( $C_5$ )арил, ( $C_6$ )арил, ( $C_7$ )арил, ( $C_8$ )арил, ( $C_9$ )арил або ( $C_{10}$ )арил.

[0062] "Азаалкіл" означає алкіл, як він визначений вище, за тим винятком, що один або більше атомів вуглецю, які утворюють ланцюг алкілу, замінені на заміщені або незаміщені атоми азоту (-NR- або -NRR', де R й R', R" кожен незалежно являє собою водень або додатковий замісник). Наприклад, ( $C_{1-10}$ )азаалкіл відноситься до ланцюга, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю й один або більше атомів азоту.

[0063] "Біциклоалкіл" означає насичену або частково ненасичену конденсовану, спіро- або таку, що утворює містки, систему циклів. У конкретних варіантах здійснення "біциклоалкіл", окремо або разом з іншим радикалом може являти собою ( $C_{4-15}$ )біциклоалкіл, ( $C_{4-10}$ )біциклоалкіл, ( $C_{6-10}$ )біциклоалкіл або ( $C_{8-10}$ )біциклоалкіл. В альтернативному варіанті "біциклоалкіл", окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою ( $C_8$ )біциклоалкіл, ( $C_9$ )біциклоалкіл або ( $C_{10}$ )біциклоалкіл.

[0064] "Біциклоарил" означає конденсовану, спіро- або таку, що утворює містки біциклічну систему циклів, причому щонайменше один цикл, що входить у систему, є ароматичним. У звичайно використовуваних позначеннях ( $C_X$ )біциклоарил й ( $C_{X-Y}$ )біциклоарил, X й Y вказують на число атомів вуглецю в біциклічній системі циклів і прямо приєднані до циклу. У конкретних варіантах здійснення "біциклоарил", окремо або разом з іншим радикалом може являти собою (а ( $C_{4-15}$ )біциклоарил, ( $C_{4-10}$ )біциклоарил, а ( $C_{6-10}$ )біциклоарил або ( $C_{8-10}$ )біциклоарил. В альтернативному варіанті "біциклоалкіл", окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою ( $C_8$ )біциклоарил, ( $C_9$ )біциклоарил або ( $C_{10}$ )біциклоарил.

[0065] "Цикл, що утворює містки" й "містковий цикл" у даному описі означають цикл, який зв'язаний з іншим циклом з утворенням сполуки, що має біциклічну або поліциклічну структуру, у якій два атоми циклу, які є загальними для обох циклів, не зв'язані прямо один з одним. Невиняткові приклади звичайних сполук, які містять цикли, що утворюють місток, включають борнол, норборнан, 7-оксабіцикло[2.2.1]гептан тощо. Один або обидва цикли такої біциклічної системи можуть також містити гетероатоми.

[0066] "Карбамоїл" означає радикал -OC(O)NRR', де R й R', R" кожен незалежно являє собою водень або додатковий замісник.

[0067] "Карбоцикл" означає цикл, що складається з атомів вуглецю.

[0068] "Карбоніл" означає радикал -C(=O)- та/або -C(=O)R, де R являє собою водень або додатковий замісник. Слід зазначити, що карбонільний радикал може додатково містити різні замісники з утворенням різних карбонільних груп, включаючи кислоти, галоїдангідриди, альдегіди, амідни, складні ефіри й кетони.

[0069] "Карбокси" означає радикал -C(=O)-O- та/або -C(=O)-OR, де R являє собою водень або додатковий замісник. Слід зазначити, що сполуки згідно із даним винаходом, які містять карбокси-групи, можуть включати їх захищені похідні, тобто, такі похідні, у яких кисень замінений на захисну групу. Підходящі захисні групи для карбокси-групи включають бензил, трет-бутил тощо.

[0070] "Ціано" означає радикал -CN.

[0071] "Циклоалкіл" означає неароматичну насичену або частково ненасичену моноциклічну, біциклічну або поліциклічну систему циклів. У зазвичай використовуваних позначеннях ( $C_X$ )циклоалкіл й ( $C_{X-Y}$ )циклоалкіл, X й Y вказують число атомів вуглецю в системі кілець. Наприклад, ( $C_{3-10}$ )циклоалкіл включає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, 2,5-циклогексацидєніл, біцикло[2.2.2]октіл, адамантан-1-іл, декагідронафтіл, оксоциклогексил, діоксоциклогексил, тіоциклогексил, 2-оксобіцикло[2.2.1]гепт-1-іл тощо. У конкретних варіантах здійснення "циклоалкіл", окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою ( $C_{3-14}$ )циклоалкіл, ( $C_{3-10}$ )циклоалкіл, ( $C_{3-7}$ )циклоалкіл, ( $C_{8-10}$ )циклоалкіл або ( $C_{5-7}$ )циклоалкіл. В альтернативному варіанті "циклоалкіл", окремо або разом з іншим радикалом може являти собою ( $C_5$ )циклоалкіл, ( $C_6$ )циклоалкіл, ( $C_7$ )циклоалкіл, ( $C_8$ )циклоалкіл, ( $C_9$ )циклоалкіл або ( $C_{10}$ )циклоалкіл.

[0072] “Циклоалкілен” означає двовалентну неароматичну насичену або частково ненасичену моноциклічну, біциклічну або поліциклічну систему циклів. У зазвичай використовуваних позначеннях  $(C_X)$ циклоалкілен і  $(C_{X-Y})$ циклоалкілен, X й Y вказують число атомів вуглецю в системі кілець. У конкретних варіантах здійснення “циклоалкілен”, окремо або

разом з іншим радикалом, може являти собою  $(C_{3-14})$ циклоалкілен,  $(C_{3-10})$ циклоалкілен,  $(C_{3-7})$ циклоалкілен,  $(C_{8-10})$ циклоалкілен або  $(C_{5-7})$ циклоалкілен. В альтернативному варіанті “циклоалкілен”, окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою  $(C_5)$ циклоалкілен,  $(C_6)$ циклоалкілен,  $(C_7)$ циклоалкілен,  $(C_8)$ циклоалкілен,  $(C_9)$ циклоалкілен або  $(C_{10})$ циклоалкілен.

[0073] “Захворювання” включає, зокрема, нездоровий стан тварини або його частину й

включає нездорові стани, які можуть бути викликані або властиві медичним або ветеринарним засобам лікування, застосовуваним до тварини, тобто, “побічні ефекти” такого лікування.

[0074] “ $EC_{50}$ ” означає молярну концентрацію агоніста, яка забезпечує 50% максимального

можливого ефекту такого агоніста. Дія агоніста може бути стимулюючою або інгібуючою.

[0075] “Конденсований цикл (кілець)” у даному описі відноситься до циклу, який пов'язаний з іншим циклом з утворенням сполуки, що містить біциклічну структуру, у якій атоми циклу, які є загальними для обох циклів безпосередньо зв'язані один з одним. Невиняткові приклади звичайних конденсованих кілець включають декалін, нафталін, антрацен, фенантрен, індол, фуран, бензофуран, хінолін тощо. Сполуки, що містять системи конденсованих циклів, можуть бути насиченими, частково ненасиченими, карбоциклічними, гетероциклічними, ароматичними, гетероароматичними тощо.

[0076] “Галоген” (гало) означає фтор, хлор, бром або йод.

[0077] “Гетероалкіл” означає алкіл, як він визначений у даній заявці, у якому один або більше атомів у ланцюзі алкілу являють собою гетероатом або карбонільну групу. “Гетероалкіл” у даному описі включає ланцюг алкілу, що містить кисень (Див. “оксаалкіл”), карбонільну групу (Див. “оксоалкіл”), сірку (Див. “тіоалкіл”) і азот (Див. “азаалкіл”). У зазвичай використовуваних позначеннях гетеро $(C_X)$ алкіл і гетеро $(C_{X-Y})$ алкіл X й Y вказують число атомів вуглецю в ланцюзі. У конкретних варіантах здійснення “гетероалкіл”, окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро $(C_{1-20})$ алкіл, гетеро $(C_{1-15})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{1-3})$ алкіл або гетеро $(C_{1-2})$ алкіл. В альтернативному варіанті “гетероалкіл”, окремо або

разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро $(C_1)$ алкіл, гетеро $(C_2)$ алкіл або гетеро $(C_3)$ алкіл.

[0078] “Гетероарил” означає моноциклічну, біциклічну або поліциклічну групу, у якій щонайменше один атом циклу являє собою гетероатом, а інші атоми циклу є атомами вуглецю. Моноциклічна гетероарильна група включає, але не обмежується перерахованими: циклічну ароматичну групу, що включає п'ять або шість атомів циклу, причому щонайменше один атом циклу являє собою гетероатом, а інші атоми являють собою вуглець. Атоми азоту можуть бути, але необов'язково, кватернізовані, а атоми сірки можуть бути, але необов'язково, окислені. Гетероарильні групи згідно із даним винаходом включають, але не обмежуються перерахованими, похідні фурану, імідазолу, ізотіазолу, ізоксазолу, оксадіазолу, оксазолу, 1,2,3-оксадіазолу, піразину, піразолу, піридазину, піридину, піримідину, піроліну, тіазолу, 1,3,4-тіадіазолу, триазолу й тетразолу. “Гетероарил” також включає, але не обмежуються перерахованими, біциклічні й трициклічні цикли, у яких кільце гетероарилу конденсоване з одним або двома циклами, незалежно обраними із групи, що включає арильне кільце, циклоалкенільне кільце й інші моноциклічні гетероарильні або гетероциклоалкільні цикли.

Зазначені біциклічні або трициклічні гетероарили включають але не обмежуються перерахованими, похідні бензо[b]фурану, бензо[b]тіофену, бензімідазолу, імідазо[4,5-c]піридину, хіназоліну, тієно[2,3-c]піридину, тієно[3,2-b]піридину, тієно[2,3-b]піридину, індолізіну, імідазо[1,2-a]піридину, хіноліну, ізохіноліну, фталаозину, хіноксаліну, нафтиридину, хінолізіну, індолу, ізоіндолу, індазолу, індоліну, бензоксазолу, бензопіразолу, бензотіазолу, имідазо[1,5-a]піридину, піразоло[1,5-a]піридину, імідазо[1,2-a]піримідину, імідазо[1,2-c]піримідину, імідазо[1,5-a]піримідину, імідазо[1,5-c]піримідину, піроло[2,3-b]піридину, піроло[2,3-c]піридину, піроло[3,2-c]піридину, піроло[3,2-b]піридину, піроло[2,3-d]піримідину, піроло[3,2-d]піримідину, піроло[2,3-b]піразину, піразоло[1,5-a]піридину, піроло[1,2-b]піридазину, піроло[1,2-c]піримідину, піроло[1,2-a]піримідину, піроло[1,2-a]піразину, триазо[1,5-a]піридину, птеридину, пурину, карбазолу, акридину, феназину, фенотіазену, феноксазину, 1,2-дигідропіроло[3,2,1-b]індолу, індолізіну, піридо[1,2-a]індолу й 2(1H)-піридинону. Біциклічні й трициклічні цикли можуть бути приєднані до основної молекули через саму гетероарильну або через, циклоалкіл, циклоалкеніл або гетероциклоалкіл, з якої вони конденсовані. Гетероарильна група згідно із даним винаходом може бути заміщеною або незаміщеною. У конкретних варіантах здійснення “гетероарил”, окремо або разом з іншим радикалом може, являти собою гетеро $(C_{1-13})$ арил, гетеро $(C_{2-13})$ арил,

гетеро(C<sub>2-6</sub>)арил, гетеро(C<sub>3-9</sub>)арил або гетеро(C<sub>5-9</sub>)арил. В альтернативному варіанті “гетероарил”, окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C<sub>3</sub>)арил, гетеро(C<sub>4</sub>)арил, гетеро(C<sub>5</sub>)арил, гетеро(C<sub>6</sub>)арил, гетеро(C<sub>7</sub>)арил, гетеро(C<sub>8</sub>)арил або гетеро(C<sub>9</sub>)арил.

5 [0079] “Гетероатом” відноситься до атома, який не є атомом вуглецю. Конкретні приклади гетероатомів включають, але не обмежуються перерахованими: азот, кисень і сірку.

[0080] “Група гетероатома” включає групу, у якій атом, з яким дана група зв'язана, не є вуглецем. Приклади груп гетероатомів включають -NR-, -N<sup>+</sup>(O)=, -O-, -S- або -S(O)<sub>2</sub>-, де R являє собою водень або додатковий замісник.

10 [0081] “Гетеробіциклоалкіл” означає біциклоалкіл, як він визначений у даній заявці, у якому один або більше атомів циклу є гетероатомами. Наприклад, гетеро(C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл згідно із даним винаходом включає, але не обмежується перерахованими: 3-аза-біцикло[4.1.0]гепт-3-іл, 2-аза-біцикло[3.1.0]гекс-2-іл, 3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-3-іл тощо. У конкретних варіантах здійснення “гетеробіциклоалкіл”, окремо або разом з іншим радикалом може являти собою

15 гетеро(C<sub>1-14</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>4-14</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>4-9</sub>)біциклоалкіл або гетеро(C<sub>5-9</sub>)біциклоалкіл. В альтернативному варіанті “гетеробіциклоалкіл”, окремо або разом з іншим радикалом може являти собою гетеро(C<sub>5</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>6</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>7</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>8</sub>)біциклоалкіл або гетеро(C<sub>9</sub>)біциклоалкіл.

[0082] “Гетеробіциклоарил” означає біциклоарил, як він визначений у даному описі, за

20 умови, що один або більше атомів циклу являють собою гетероатоми. Наприклад, гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил у даному описі включає, але не обмежується перерахованими, 2-аміно-4-оксо-3,4-дигідроптеридин-6-іл, тетрагідроізохінолініл тощо. У конкретних варіантах здійснення “гетеробіциклоарил,” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою гетеро(C<sub>1-14</sub>)біциклоарил, гетеро(C<sub>4-14</sub>)біциклоарил, гетеро(C<sub>4-9</sub>)біциклоарил або

25 гетеро(C<sub>5-9</sub>)біциклоарил. В альтернативному варіанті “гетеробіциклоарил,” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою гетеро(C<sub>5</sub>)біциклоарил, гетеро(C<sub>6</sub>)біциклоарил, гетеро(C<sub>7</sub>)біциклоарил, гетеро(C<sub>8</sub>)біциклоарил або гетеро(C<sub>9</sub>)біциклоарил.

[0083] “Гетероциклоалкіл” означає циклоалкіл, як він визначений у даній заявці, у якому один або більше атомів, що утворюють цикл, являють собою гетероатоми, незалежно обрані з N, O й

30 S. Невиняткові приклади гетероциклоалкілів включають піперидил, 4-морфоліл, 4-піперазиніл, піролідиніл, пергідропіролізиніл, 1,4-дізапергідроєпініл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл тощо. У конкретних варіантах здійснення “гетероциклоалкіл,” окремо або разом з іншим радикалом може являти собою гетеро(C<sub>1-13</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>1-9</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>1-6</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>5-9</sub>)циклоалкіл або гетеро(C<sub>2-6</sub>)циклоалкіл. В альтернативному варіанті

35 “гетероциклоалкіл”, окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C<sub>2</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>4</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>5</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>6</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>8</sub>)циклоалкіл або гетеро(C<sub>9</sub>)циклоалкіл.

[0084] “Гетероциклоалкілен” означає циклоалкілен, як він визначений у даному описі, у якому один або більше атомів вуглецю в кільці замінені на гетероатом. У конкретних варіантах

40 здійснення “гетероциклоалкілен”, окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C<sub>1-13</sub>)циклоалкілен, гетеро(C<sub>1-9</sub>)циклоалкілен, гетеро(C<sub>1-6</sub>)циклоалкілен, гетеро(C<sub>5-9</sub>)циклоалкілен або гетеро(C<sub>2-6</sub>)циклоалкілен. В альтернативному варіанті “гетероциклоалкілен”, окремо або разом з іншим радикалом, може являти собою гетеро(C<sub>2</sub>)циклоалкілен, гетеро(C<sub>3</sub>)циклоалкілен, гетеро(C<sub>4</sub>)циклоалкілен,

45 гетеро(C<sub>5</sub>)циклоалкілен, гетеро(C<sub>6</sub>)циклоалкілен, гетеро(C<sub>7</sub>)циклоалкілен, гетеро(C<sub>8</sub>)циклоалкілен або гетеро(C<sub>9</sub>)циклоалкілен.

[0085] “Гідрокси” означає радикал -OH.

[0086] “IC<sub>50</sub>” означає молярну концентрацію, яка забезпечує 50% інгібування цільового ферменту.

50 [0087] “Іміно” означає радикал -CR(=NR') та/або -C(=NR')-, де R й R' кожен незалежно являє собою водень або додатковий замісник.

[0088] “Імінокетонні похідні” означають похідні, що містять групу -C(NR)-, де R являє собою водень або додатковий замісник.

[0089] “Ізомери” означають сполуки, що мають ідентичні молекулярні формули, але відмінні

55 по природі послідовності атомів або по розташуванню атомів у просторі. Ізомери, які відрізняються розташуванням атомів у просторі, називаються “стереоізомерами.” Стереоізомери, які є дзеркальним відображенням один одного, називаються “діастереомерами”, а стереоізомери, які не є дзеркальними відображенням, що накладаються, називаються «енантіомерами» або іноді «оптичними ізомерами». Атом вуглецю, зв'язаний із чотирма неідентичними замісниками, називається «хіральним центром». Сполука з одним хіральним

60

центром має дві енантімерні форми протилежної хіральності. Суміш двох енантімерних форм називається «рацемічною сумішшю». Сполука з одним або більше хіральними центрами має  $2^{n-1}$  енантімерні пари, де  $n$  – це число хіральних центрів. Сполуки з одним або більше хіральними центрами можуть існувати або у формі окремого діастереомера, або у формі суміші діастереомерів, названій «діастереомерною сумішшю». У випадку присутності одного хіального центра стереоізомер може характеризуватися абсолютною конфігурацією цього хіального центра. Абсолютна конфігурація відноситься до просторового розташування замісників, приєднаних до хіального центра. Енантімери характеризуються абсолютною конфігурацією хіральних центрів й описуються відповідно до правил послідовностей R- й S-, запропонованих Cahn, Ingold й Prelog. Правила стереохімічної номенклатури, методи визначення стереохімічної структури й поділу стереоізомерів добре відомі у відповідній (наприклад, Див. "Advanced Organic Chemistry", 5th edition, March, Jerry, John Wiley & Sons, New York, 2001).

[0090] "Група, що відщеплюється" означає групу в смислі, прийнятому в синтетичній органічній хімії, тобто, атом або групу, які можуть бути вилучені в умовах реакції (наприклад, алкілювання). Приклади груп, що відщеплюються, включають, але не обмежуються перерахованими, галоген (наприклад, F, Cl, Br й I), алкіл (наприклад, метил й етил) і сульфоніокси (наприклад, мезилокси, етансульфоніокси, бензолсульфоніокси й тозилокси), тіометил, тієнілокси, дигалогосфінлокси, тетрагалогосфокси, бензилокси, ізопропілокси, ацилокси тощо.

[0091] "Лінкер" відноситься до двовалентного радикала, який зв'язує разом дві групи. "Лінкер, що забезпечує розділення на X атоми" між двома іншими групами означає, що ланцюг атомів, що прямо зв'язує дві інші групи має довжину X атомів. Якщо X наведений у виді діапазону (наприклад,  $X_1$ - $X_2$ ), ланцюг атомів має довжину щонайменше  $X_1$  і не більше, ніж  $X_2$  атомів. Варто розуміти, що ланцюг атомів може бути утворений комбінацією атомів, яка включає, наприклад, атоми вуглецю, азоту, сірки й кисню. Крім того, кожен атом може бути необов'язково пов'язаний з одним або більше замісниками, залежно від валентності. Додатково, ланцюг атомів може утворювати частину циклу. Відповідно, в одному варіанті здійснення група, що забезпечує розділення двох інших груп атомів (R й R') на X може бути представлена  $R-(L)_X-R'$ , де кожен L незалежно обраний із групи, яка складається з CR<sup>n</sup>, NR<sup>m</sup>, O, S, CO, CS, C=NR<sup>m</sup>, SO, SO<sub>2</sub> тощо, причому будь-які два або більше з R<sup>n</sup>, R<sup>m</sup>, R<sup>n</sup> й R<sup>m</sup> можуть бути з'єднані з утворенням заміщеного або незаміщеного циклу.

[0092] "Нітро" означає радикал -NO<sub>2</sub>.

[0093] "Оксаалкіл" означає алкіл, як він визначений вище, за тим винятком, що один або більше атомів вуглецю, що утворюють ланцюг алкілу, замінені на атоми кисню (-O- або -OR, де R являє собою водень або додатковий замісник). Наприклад, окса(C<sub>1-10</sub>)алкіл відноситься до ланцюга, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю й один або більше атомів кисню.

[0094] "Оксоалкіл" означає алкіл, як він визначений вище, за тим винятком, що один або більше атомів вуглецю, які утворюють ланцюг алкілу, замінені на карбонільні групи (-C(=O)- або -C(=O)-R, де R являє собою водень або додатковий замісник). Карбонільна група може являти собою альдегід, кетон, ефір, амід або галоїдангідрид. Наприклад, оксо(C<sub>1-10</sub>)алкіл відноситься до ланцюга, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю й одну карбонільну групу.

[0095] "Окси" означає радикал -O- або -OR, де R являє собою водень або додатковий замісник. Відповідно, слід зазначити, що окси-група може додатково містити різні замісники з утворенням різних окси-груп, включаючи гідрокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси або карбонілокси.

[0096] "Фармацевтично прийнятний" означає придатний для приготування фармацевтичної композиції, яка загалом безпечна, не токсична й не має небажаних з біологічної або іншої точки зору властивостей, і включає об'єкти, прийнятні для використання у ветеринарії, а також для фармацевтичного застосування для людей.

[0097] "Фармацевтично прийнятні солі" означають солі сполук згідно із даним винаходом, які є фармацевтично прийнятними у визначеному вище змісті, і які мають бажану фармакологічну активність. Такі солі включають солі приєднання, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота тощо; або з органічними кислотами, такими як оцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, гептанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винокам'яна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, о-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота,

2-гідроксиетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, р-хлоробензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, 4-метилбіцикло[2.2.2]окс-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогептонова кислота, 4,4'-метиленбіс(3-гідрокси-2-ен-1-карбонова кислота), 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, гідроксинафтоєва кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота тощо.

Фармацевтично прийнятні солі також включають солі приєднання основи, які можуть бути утворені, якщо присутні протони кислоти здатні взаємодіяти з неорганічними й органічними основами. Підходящі неорганічні основи включають гідроксид натрію, карбонат натрію, гідроксид калію, гідроксид алюмінію й гідроксид кальцію. Прийнятні органічні основи включають етаноламін, біетаноламін, триетаноламін, трометамін, N-метилглюкамін тощо.

[0098] "Поліциклічне кільце (цикл)" включає біциклічні й багато-циклічні цикли. Окремі цикли, що утворюють поліциклічне кільце, можуть являти собою сполучені, спіро- або утворюючі містки цикли.

[0099] "Проліка" означає сполуку, яка здатна перетворитись в ході метаболізму *in vivo* в інгібітор згідно із даним винаходом. Проліка сама по собі може також мати або не мати активність відносно даного цільового білка. Наприклад, сполуку, що містить гідрокси-групу, можна вводити у формі ефіру, який в результаті гідролізу *in vivo* перетворюється в гідрокси-сполуку. Придатні ефіри, які здатні перетворитись в гідрокси-сполуки *in vivo*, включають ацетати, цитрати, лактати, фосфати, тартрати, малонати, оксалати, саліцилати, пропіонати, сукцинати, фумарати, малеати, метилен-біс-*b*-гідроксинафтоати, гентизати, ізотіонати, ди-*p*-толуолтартрати, метансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, *p*-толуолсульфонати, циклогексилсульфамати, хінати, ефіри амінокислот тощо. Аналогічно, сполуку, що містить аміногрупу, можна вводити у формі амід, який у результаті гідролізу *in vivo* перетворюється в амінну форму сполуки.

[00100] "Захищені похідні" означають похідні, у яких реактивний сайт або сайти блоковані захисними групами. Захищені похідні придатні для виготовлення інгібіторів, або можуть самі мати інгібуючу активність. Детальний перелік захисних груп можна знайти в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th edition, John Wiley & Sons, Inc. 2007.

[00101] "Цикл" (кільце) і "система циклів" означають карбоциклічну або гетероциклічну систему й включають ароматичні й неароматичні системи. Такі системи можуть являти собою моноциклічні або поліциклічні системи. Крім того, у випадку біциклічних і поліциклічних систем, цикли, які входять до складу такої біциклічної або поліциклічної системи, можуть являти собою конденсовані, спіро- або такі, що містять містки, цикли.

[00102] "Суб'єкт" й "пацієнт" включають людей і ссавців, що не є людьми (наприклад, собаки, кішки, кролики, велика рогата худоба, коні, вівці, кози, свині, олені тощо), а також не ссавців (наприклад, птахи тощо).

[00100] "Заміщений або незаміщений" означає, що дана група може містити тільки замісники, що являють собою водень, приєднані за доступними валентностями (незаміщений) або може додатково містити один або декілька замісників, відмінних від водню, приєднаних за доступними валентностями (заміщений), які на зазначені іншим способом у назві даної групи. Наприклад, ізопропіл являє собою фрагмент групи етилену, що містить як замісник -CH<sub>3</sub>. У цілому, замісник, відмінний від водню, може бути пов'язаний з атомом даної групи, щодо якої зазначено, що вона є заміщеною (містить замісники). Приклади замісників включають, але не обмежуються перерахованими, альдегід, або циклічну групу, аліфатичну групу, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, алкілен, алкіліден, амід, аміно, аміноалкіл, ароматичну групу, арил, біциклоалкіл, біциклоарил, карбамоїл, карбоцикліл, карбоксил, карбонільну групу, циклоалкіл, циклоалкілен, складноефірну групу, галоген, гетеробіциклоалкіл, гетероциклоалкілен, гетероарил, гетеробіциклоарил, гетероциклоалкіл, оксо, гідрокси, імінокетонну групу, нітро, оксаалкіл й оксоалкіл, кожен з яких також може бути заміщеним або незаміщеним. У конкретних варіантах здійснення приклади замісників включають, але не обмежуються перерахованими: водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамід, іміно, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-10</sub>)азаалкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл,



(C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил. Додатково, самі замісники можуть бути заміщеними або незаміщеними. В одному конкретному варіанті здійснення винаходу замісники включають, але не обмежуються перерахованими: водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, іміно, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-10</sub>)азаалкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил.

[0101] "Сульфініл" означає радикал –SO- та/або –SO-R, у якому R являє собою водень або додатковий замісник. Слід зазначити, що сульфінільний радикал може додатково містити різні замісники з утворенням різних сульфінільних груп, включаючи сульфінкові кислоти, сульфінаміди, сульфінілові ефіри й сульфоксиди.

[0102] "Сульфоніл" означає радикал -SO<sub>2</sub>- та/або –SO<sub>2</sub>-R, де R являє собою водень або додатковий замісник. Слід зазначити, що сульфонільний радикал може додатково містити різні замісники з утворенням різних сульфонільних груп, включаючи сульфонові кислоти, сульфонаміди, сульфонат-ефіри й сульфони.

[0103] "Терапевтично ефективна кількість" означає кількість, яка, при введенні тварині для лікування захворювання, є достатньою для того, щоб забезпечити таке лікування захворювання.

[0104] "Тіо" означає заміну кисню на сірку й включає, але не обмежується перерахованими: групи, що містять -SR, -S- й =S .

[0105] "Тіоалкіл" означає алкіл, як він визначений вище, за тим винятком, що один або більше атомів вуглецю, які утворюють ланцюг алкілу, замінені на атоми сірки (-S- або –S-R, причому R являє собою водень або додатковий замісник). Наприклад, тіо(C<sub>1-10</sub>)алкіл означає ланцюг, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю й один або більше атомів сірки.

[0106] "Тіокарбоніл" означає радикал –C(=S)- та/або –C(=S)-R, у якому R являє собою водень або додатковий замісник. Слід зазначити, що тіокарбонільний радикал може додатково містити різні замісники й утворювати різні тіокарбонільні групи, включаючи тіокислоти, тіоаміди, тіоефіри й тіокетони.

[0107] "Терапія" або "лікування" означає будь-яке введення (застосування) сполуки згідно із даним винаходом й включає:

(1) запобігання виникненню захворювання у тварини, яка може бути схильна до такого захворювання, але в якій воно ще не проявилось, або яке не демонструє патологічної картини або симптомів такого захворювання,

(2) придушення захворювання у тварини, що відчуває або демонструє патологічну картину або симптоми, характерні для хворого (тобто, блокування подальшого розвитку патологічної картини або симптомів), або

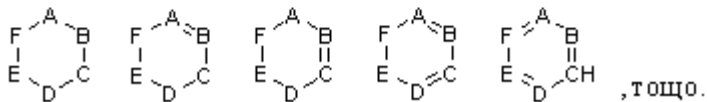
(3) зниження виразності захворювання у тварини, що відчуває або демонструє патологічну картину або симптоми, характерні для хворого тобто, обернення патологічної картини або симптомів).

[0108] Стосовно всіх наведених у даному описі визначень слід зазначити, що вони є відкритими в тому розумінні, що можуть бути включені інші замісники крім зазначених. Таким чином C<sub>1</sub> алкіл вказує на те, що присутній один атом вуглецю, але не вказує на те, які існують замісники при даному атомі вуглецю. Відповідно, (C<sub>1</sub>)алкіл включає метил (тобто -CH<sub>3</sub>), а також -CRR'R" де R, R' й R" кожен незалежно необов'язково може являти собою водень або додатковий замісник, у якому атом, пов'язаний з даним атомом вуглецю являє собою гетероатом або ціано. Отже, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH й CH<sub>2</sub>CN, прикладами є всі (C<sub>1</sub>)алкіли. Аналогічно, такі терміни як алкіламіно й тощо, включають діалкіламіно тощо.

[0109] Припускається, що сполука, яка має формулу, представлену пунктирними зв'язками, включає формули, що необов'язково містять нуль, один або більше подвійних зв'язків, як показано в прикладі нижче:



представлені



[0110] Крім того, припускається, що атоми, які утворюють дану сполуку, включають всі ізотопи таких атомів. У даному описі ізотопи включають всі атоми, що мають однаковий атомний номер, але різні масові числа. Як необмежуючий приклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій, а ізотопи вуглецю включають  $^{13}\text{C}$  й  $^{14}\text{C}$ .

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0111] Даний винахід відноситься до сполук, які можна застосовувати для інгібування HSP90. Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, наборів і виробів, що включають такі сполуки. Додатково, даний винахід відноситься до способів й проміжних сполук, які можна використовувати для виготовлення зазначених сполук. Крім того, даний винахід відноситься до способів застосування таких сполук. Слід зазначити, що сполуки згідно із даним винаходом можуть також мати активність відносно інших членів того ж сімейства білків й, таким чином, їх можна застосовувати відносно хворобливих станів, пов'язаних із зазначеними іншими членами даного сімейства.

[0112] Слід зазначити, що сполуки згідно із даним винаходом можуть також мати інгібуючу активність відносно інших членів сімейства HSP, і таким чином, їх можна використовувати при захворюваннях, пов'язаних із цими іншими членами даного сімейства.

Сполуки згідно із даним винаходом

[0113] Відповідно до одного з аспектів даного винаходу запропоновані сполуки, які можна застосовувати як інгібітори HSP90. В одному варіанті здійснення інгібітор HSP90 згідно із даним винаходом має формулу, обрану із групи, що включає:

[0114]

або таутомер, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де X являє собою O,  $\text{NR}_8$  або  $\text{CR}_9\text{R}_9$ ;

$\text{R}_1$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл,  $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, гало $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, гетеро $(\text{C}_{1-10})$ алкіл,  $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, алкокси $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, аміно $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, іміно $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, карбоніламіно $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, гідроксикарбоніл $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, амінокарбоніл $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, аміносульфоніл $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, сульфоніламіно $(\text{C}_{1-10})$ алкіл,  $(\text{C}_{1-6})$ алкілсульфоніламіно $(\text{C}_{1-10})$ алкіл,  $(\text{C}_{3-12})$ циклоалкіл $(\text{C}_{1-5})$ алкіл, гетеро $(\text{C}_{3-12})$ циклоалкіл $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, арил $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, гетеро $(\text{C}_{1-10})$ арил $(\text{C}_{1-5})$ алкіл,  $(\text{C}_{9-12})$ біциклоарил $(\text{C}_{1-5})$ алкіл, гетеро $(\text{C}_{8-12})$ біциклоарил $(\text{C}_{1-5})$ алкіл,  $(\text{C}_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(\text{C}_{3-12})$ циклоалкіл,  $(\text{C}_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(\text{C}_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(\text{C}_{4-12})$ арил, гетеро $(\text{C}_{1-10})$ арил,  $(\text{C}_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(\text{C}_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

$\text{R}_2$  обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, тіо, гідрокси, карбонілокси,  $(\text{C}_{1-10})$ алкокси,  $(\text{C}_{4-12})$ арилокси, гетеро $(\text{C}_{1-10})$ арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно,  $(\text{C}_{1-10})$ алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл,  $(\text{C}_{1-10})$ алкіл, гало $(\text{C}_{1-10})$ алкіл,



гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

при цьому для Формули II, якщо X являє собою O, R<sub>1</sub> являє собою (C<sub>1-6</sub>)алкіл, заміщений  
5 щонайменше двома гідроксильними групами.

[0115] В іншому варіанті здійснення сполуки згідно із даним винаходом мають формулу:

10 або являють собою таутомер, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де X являє собою O, NR<sub>8</sub> або CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>;

R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає водень, карбоніл, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, алкокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
15 сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідроксикарбоніл((C<sub>1-10</sub>)алкіл, амінокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аміносульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
20 гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

R<sub>2</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, тіо, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
25 гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
30 гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

R<sub>3</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
35 (C<sub>1-10</sub>)алкеніл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
40 (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або містити 1-3 замісника, причому замісники при сусідніх атомах можуть бути з'єднані з утворенням незаміщеного або заміщеного циклу;

R<sub>5</sub> й R<sub>5</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, ціано, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
50 гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

$R_6$  й  $R_6'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано,  $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, за умови, що  $R_6'$  відсутній, якщо А являє собою  $CR_5R_5$ ;

$R_7$  обраний із групи, що включає водень, ціано, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

$R_8$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

$R_9$  й  $R_9'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0116] В іншому варіанті здійснення сполуки згідно із даним винаходом мають формулу

або являють собою таутомер, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де

Х являє собою О,  $NR_8$  або  $CR_9R_9$ ;

$R_1$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, алкокси $(C_{1-10})$ алкіл, аміно $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніламіно $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, гідроксикарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, амінокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, аміноссульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніламіно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ алкілсульфоніламіно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

$R_2$  обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, тіо, гідрокси, карбонілокси,  $(C_{1-10})$ алкокси,  $(C_{4-12})$ арилокси, гетеро $(C_{1-10})$ арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно,  $(C_{1-10})$ алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл,

гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
(C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути  
5 заміщеним або незаміщеним;

R<sub>3</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси,  
карбоніокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл,  
амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
(C<sub>1-10</sub>)алкеніл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
10 сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл,  
(C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може  
15 бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, причому замісники при сусідніх атомах можуть  
бути з'єднані з утворенням незаміщеного або заміщеного циклу;

R<sub>5</sub> й R<sub>5'</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, ціано, карбоніл,  
оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
20 сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
(C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути  
25 заміщеним або незаміщеним;

R<sub>6</sub> й R<sub>6'</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, (C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
(C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
30 гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути  
заміщеним або незаміщеним, за умови, що R<sub>6'</sub> відсутній, якщо А являє собою CR<sub>5</sub>R<sub>5</sub>;

R<sub>8</sub> обраний із групи, що включає водень, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
35 гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
(C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути  
40 заміщеним або незаміщеним;

R<sub>9</sub> й R<sub>9'</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, сульфонамідо, сульфоніл,  
сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
45 (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і  
гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

при цьому якщо Х являє собою О, R<sub>1</sub> являє собою (C<sub>1-6</sub>)алкіл, заміщений щонайменше  
двома гідроксильними групами.

[0117] В одному варіанті здійснення сполуки згідно із даним винаходом мають формулу:

50

або являють собою таутомер, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки, де

X являє собою O, NR<sub>8</sub> або CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>;

5 R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає водень, карбоніл, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, алкокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідроксикарбоніл((C<sub>1-10</sub>)алкіл, амінокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аміносульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

15 R<sub>2</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, тіо, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

25 R<sub>3</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-10</sub>)алкеніл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, причому замісники при сусідніх атомах можуть бути з'єднані з утворенням незаміщеного або заміщеного циклу;

35 R<sub>4</sub> обраний із групи, що включає водень, карбоніл, оксикарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

45 R<sub>6</sub> й R<sub>6'</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, за умови, що R<sub>6'</sub> відсутній, якщо A являє собою CR<sub>5</sub>R<sub>5</sub>;

50 R<sub>7</sub> обраний із групи, що включає водень, ціано, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

60 R<sub>8</sub> обраний із групи, що включає водень, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл,

гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
(C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути  
5 заміщеним або незаміщеним;

R<sub>9</sub> й R<sub>9'</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, сульфонамідо, сульфоніл,  
сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
10 гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
(C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і  
гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0118] В іншому варіанті здійснення сполуки згідно із даним винаходом мають формулу:

15

або являють собою таутомер, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль такої  
сполуки, де

X являє собою O, NR<sub>8</sub> або CR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>;

20 R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає водень, карбоніл, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл,  
амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, алкокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
гідроксикарбоніл((C<sub>1-10</sub>)алкіл, амінокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аміноссульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
25 сульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
(C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути  
30 заміщеним або незаміщеним;

R<sub>2</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, тіо, гідрокси, карбонілокси,  
(C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл,  
аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
35 сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
(C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл,  
гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути  
40 заміщеним або незаміщеним;

R<sub>3</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси,  
карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл,  
амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
(C<sub>1-10</sub>)алкеніл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
45 сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл,  
(C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може  
50 бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, причому замісники при сусідніх атомах можуть  
бути з'єднані з утворенням незаміщеного або заміщеного циклу;



$R_4$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл, оксикарбоніл, аміно,  $(C_{1-10})$ алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

$R_6$  й  $R_6'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано,  $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, за умови, що  $R_6'$  відсутній, якщо А являє собою  $CR_5R_5$ ;

$R_8$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

$R_9$  й  $R_9'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0119] В іншому варіанті здійснення сполуки згідно із даним винаходом відповідають формулі:

або являють собою таутомер, стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль такої сполуки

X являє собою O,  $NR_8$  або  $CR_9R_9$ ;

$R_1$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, алкокси $(C_{1-10})$ алкіл, аміно $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніламіно $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, гідроксикарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, амінокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, аміноссульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніламіно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ алкілсульфоніламіно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

$R_2$  обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, тіо, гідрокси, карбонілокси,  $(C_{1-10})$ алкокси,  $(C_{4-12})$ арилокси, гетеро $(C_{1-10})$ арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно,  $(C_{1-10})$ алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл,

сульфініл( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )алкіл, іміно( $C_{1-10}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-10}$ )алкіл, арил( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )арил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{8-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )біциклоалкіл, ( $C_{4-12}$ )арил, гетеро( $C_{1-10}$ )арил, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил і гетеро( $C_{4-12}$ )біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

$R_3$  обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, ( $C_{1-10}$ )алкокси, ( $C_{4-12}$ )арилокси, гетеро( $C_{1-10}$ )арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, ( $C_{1-10}$ )алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, ( $C_{1-10}$ )алкіл, ( $C_{1-10}$ )алкеніл, гало( $C_{1-10}$ )алкіл, гідрокси( $C_{1-10}$ )алкіл, карбоніл( $C_{1-10}$ )алкіл, тіокарбоніл( $C_{1-10}$ )алкіл, сульфоніл( $C_{1-10}$ )алкіл, сульфініл( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )алкіл, іміно( $C_{1-10}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-10}$ )алкіл, арил( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )арил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{8-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )біциклоалкіл, ( $C_{4-12}$ )арил, гетеро( $C_{1-10}$ )арил, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил і гетеро( $C_{4-12}$ )біциклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, причому замісники при сусідніх атомах можуть бути з'єднані з утворенням незаміщеного або заміщеного циклу;

$R_4$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл, оксикарбоніл, аміно, ( $C_{1-10}$ )алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, ( $C_{1-10}$ )алкіл, гало( $C_{1-10}$ )алкіл, гідрокси( $C_{1-10}$ )алкіл, карбоніл( $C_{1-10}$ )алкіл, тіокарбоніл( $C_{1-10}$ )алкіл, сульфоніл( $C_{1-10}$ )алкіл, сульфініл( $C_{1-10}$ )алкіл, іміно( $C_{1-10}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-10}$ )алкіл, арил( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )арил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{8-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )біциклоалкіл, ( $C_{4-12}$ )арил, гетеро( $C_{1-10}$ )арил, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил і гетеро( $C_{4-12}$ )біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

$R_6$  й  $R_6'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, ( $C_{1-10}$ )алкіл, сульфоніл( $C_{1-10}$ )алкіл, сульфініл( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-10}$ )алкіл, арил( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )арил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{8-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )біциклоалкіл, ( $C_{4-12}$ )арил, гетеро( $C_{1-10}$ )арил, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил і гетеро( $C_{4-12}$ )біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, за умови, що  $R_6'$  відсутній, якщо А являє собою  $CR_5R_5$ ;

$R_8$  обраний із групи, що включає водень, ( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )алкіл, гідрокси( $C_{1-10}$ )алкіл, сульфоніл( $C_{1-10}$ )алкіл, сульфініл( $C_{1-10}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-10}$ )алкіл, арил( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )арил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{8-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )біциклоалкіл, ( $C_{4-12}$ )арил, гетеро( $C_{1-10}$ )арил, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил і гетеро( $C_{4-12}$ )біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

$R_9$  й  $R_9'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, ( $C_{1-10}$ )алкіл, гідрокси( $C_{1-10}$ )алкіл, сульфоніл( $C_{1-10}$ )алкіл, сульфініл( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-10}$ )алкіл, арил( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )арил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{8-12}$ )біциклоарил( $C_{1-5}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )біциклоалкіл, ( $C_{4-12}$ )арил, гетеро( $C_{1-10}$ )арил, ( $C_{9-12}$ )біциклоарил і гетеро( $C_{4-12}$ )біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

X

[0120] В одному варіанті описаних вище прикладів здійснення сполук згідно із даним винаходом, X являє собою O.

[0121] В іншому варіанті X являє собою  $NR_8$ , де  $R_8$  обраний із групи, що включає водень, ( $C_{1-10}$ )алкіл, гідрокси( $C_{1-10}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл( $C_{1-5}$ )алкіл, арил( $C_{1-10}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )арил( $C_{1-5}$ )алкіл, гетеро( $C_{1-10}$ )алкіл, ( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )циклоалкіл, ( $C_{9-12}$ )біциклоалкіл, гетеро( $C_{3-12}$ )біциклоалкіл, ( $C_{4-12}$ )арил, гетеро( $C_{1-10}$ )арил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0122] У ще одному варіанті X являє собою  $NR_8$ , де  $R_8$  обраний із групи, що включає водень, гідроксилалкіл, алкіл, аміноалкіл й алкоксилалкіл.

[0123] У ще одному варіанті X являє собою  $NR_8$ , де  $R_8$  обраний із групи, що включає водень, гідроксил, ( $C_{1-3}$ )алкіл і гідрокси( $C_{1-3}$ )алкіл.

[0124] У ще одному варіанті X являє собою NH.

[0125] У ще одному варіанті X являє собою  $CR_9R_9$ , де  $R_9$  й  $R_9$  кожен окремо обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, аза $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{1-10})$ оксаалкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0126] У ще одному варіанті X являє собою  $CR_9R_9$ , де  $R_9$  й  $R_9$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, гідроксил, галоген,  $(C_{1-3})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-3})$ алкіл,  $(C_{1-3})$ алкокси, аміно, арил і гетероарил.

[0127] У ще одному варіанті X являє собою  $CR_9R_9$ , причому один з  $R_9$  й  $R_9$  незалежно являє собою водень.

[0128] У ще одному варіанті X являє собою  $CH_2$ .

$R_1$

[0129] В одному варіанті зазначених вище прикладів здійснення сполук згідно із даним винаходом,  $R_1$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-6})$ алкіл, гало $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{1-6})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-6})$ алкіл, алкокси $(C_{1-6})$ алкіл, аміно $(C_{1-6})$ алкіл, іміно $(C_{1-6})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-6})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-6})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-6})$ алкіл, карбоніламіно $(C_{1-6})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-6})$ алкіл, гідроксикарбоніл $(C_{1-6})$ алкіл, амінокарбоніл $(C_{1-6})$ алкіл, аміноссульфоніл $(C_{1-6})$ алкіл, сульфоніламіно $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ алкілсульфоніламіно $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{3-5})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{4-6})$ арил $(C_{1-6})$ алкіл і гетеро $(C_{1-5})$ арил $(C_{1-6})$ алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0130] В іншому варіанті  $R_1$  обраний із групи, що включає водень, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл,  $(C_{1-6})$ алкіл, гало $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{1-6})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-6})$ алкіл, алкокси $(C_{1-6})$ алкіл, аміно $(C_{1-6})$ алкіл, іміно $(C_{1-6})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-6})$ алкіл, карбоніламіно $(C_{1-6})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-6})$ алкіл, гідроксикарбоніл $(C_{1-6})$ алкіл, амінокарбоніл $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ алкіламіно $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{3-5})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{4-6})$ арил $(C_{1-6})$ алкіл і гетеро $(C_{1-5})$ арил $(C_{1-6})$ алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0131] В іншому варіанті  $R_1$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-6})$ алкіл, гало $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{1-6})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-6})$ алкіл, алкокси $(C_{1-6})$ алкіл, аміно $(C_{1-6})$ алкіл, карбоніламіно $(C_{1-6})$ алкіл, гідроксикарбоніл $(C_{1-6})$ алкіл, амінокарбоніл $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ алкіламіно $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{3-5})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{4-6})$ арил $(C_{1-6})$ алкіл і гетеро $(C_{1-5})$ арил $(C_{1-6})$ алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0132] В одному конкретному варіанті зазначених вище прикладів здійснення сполук згідно із даним винаходом  $R_1$  являє собою  $-L-R_{45}$ , де

L відсутній або являє собою лінкер, що містить від одного до п'яти атомів, причому кожен з атомів в L обраний із групи, що включає N, O й S, і незалежно є незаміщеним або заміщеним 1-2 замісниками, обраними із групи, що включає нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси,  $(C_{1-10})$ алкокси,  $(C_{4-12})$ арилокси, гетеро $(C_{1-10})$ арилокси, оксо, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, алкілкарбоніламіно,  $(C_{1-10})$ алкіламіно, сульфоніламіно, аміноссульфоніл, сульфоніл, сульфініл, іміно,  $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл  $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл  $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетероарил $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил, арил і гетероарил, кожен з яких може бути незаміщеним або додатково містити замісники; або будь-які два замісника при сусідніх атомах в L з'єднані з утворенням 3-, 4- і 5-членного циклу, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

[0133]  $R_{45}$  незалежно обраний із групи, що включає водень, гідроксил, галоген,  $(C_{1-3})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-3})$ алкіл,  $(C_{1-3})$ алкокси, аміно, карбоніламіно, амінокарбоніл, карбоніл, гідроксикарбоніл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожен з яких може бути незаміщеним або додатково містити замісники.

[0134] У деяких варіантах L відсутній.

[0135] У деяких варіантах зазначеного вище конкретного варіанта, L являє собою алкіл або гетероалкіл, що містить від одного до п'яти атомів, причому кожен атом незалежно обраний із групи, що включає N й O, і кожен атом незалежно може бути незаміщеним або заміщеним 1-2 замісниками, обраними із групи, що включає гідрокси, оксо, карбонілокси,  $(C_{1-6})$ алкокси,  $(C_{4-6})$ арилокси, гетеро $(C_{1-5})$ арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, алкілкарбоніламіно,  $(C_{1-10})$ алкіламіно, іміно,  $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{1-6})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-6})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-6})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-6})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл,

гетеро(С<sub>3-6</sub>)циклоалкіл(С<sub>1-6</sub>)алкіл, арил(С<sub>1-6</sub>)алкіл, гетероарил(С<sub>1-6</sub>)алкіл, (С<sub>3-6</sub>)циклоарил, гетеро(С<sub>3-6</sub>)циклоарил, арил і гетероарил, кожен з яких може бути незаміщеним або додатково містити замісники.

5 [0136] В іншому варіанті L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_n$ , де n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5. В інших варіантах L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_5$ . В інших варіантах L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_4$ . В інших варіантах L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_3$ . В інших варіантах L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_2$ . В інших варіантах L являє собою  $-(CR_{46}R_{47})-$ .

10 [0137] В описаних вище варіантах, де L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_n$ , R<sub>46</sub> й R<sub>47</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, гідрокси, оксо, карбонілокси, (С<sub>1-6</sub>)алкокси, (С<sub>4-6</sub>)арилокси, гетеро(С<sub>1-5</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, алкілкарбоніламіно, (С<sub>1-10</sub>)алкіламіно, іміно, (С<sub>1-6</sub>)алкіл, гетеро(С<sub>1-6</sub>)алкіл, гідрокси(С<sub>1-6</sub>)алкіл, карбоніл(С<sub>1-6</sub>)алкіл, тіокарбоніл(С<sub>1-6</sub>)алкіл, сульфоніл(С<sub>1-6</sub>)алкіл, (С<sub>3-6</sub>)циклоалкіл(С<sub>1-6</sub>)алкіл, гетеро(С<sub>3-6</sub>)циклоалкіл(С<sub>1-6</sub>)алкіл, арил(С<sub>1-6</sub>)алкіл, гетероарил(С<sub>1-6</sub>)алкіл, (С<sub>3-6</sub>)циклоарил, гетеро(С<sub>3-6</sub>)циклоарил, арил і гетероарил, кожен з яких може бути незаміщеним або додатково

15 містити замісники.  
[0138] В інших варіантах R<sub>46</sub> й R<sub>47</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, гідроксил, гідрокси(С<sub>1-6</sub>)алкіл, (С<sub>1-6</sub>)алкокси, оксо, аміно, іміно, (С<sub>1-6</sub>)алкіл, (С<sub>4-6</sub>)арил(С<sub>1-6</sub>)алкіл, гетеро(С<sub>1-5</sub>)арил(С<sub>1-6</sub>)алкіл, (С<sub>3-6</sub>)циклоалкіл(С<sub>1-6</sub>)алкіл, гетеро(С<sub>1-5</sub>)циклоалкіл(С<sub>1-6</sub>)алкіл, (С<sub>4-6</sub>)арил, гетеро(С<sub>1-5</sub>)арил, (С<sub>3-6</sub>)циклоарил і гетеро(С<sub>1-5</sub>)циклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним. В інших варіантах R<sub>46</sub> й R<sub>47</sub> кожен незалежно обраний із групи, що

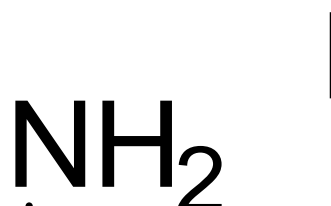
20 включає водень, гідроксил, оксо, (С<sub>1-6</sub>)алкіл, гідрокси(С<sub>1-6</sub>)алкіл, (С<sub>1-6</sub>)алкокси, аміно або амінокарбоніл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним. В інших варіантах R<sub>46</sub> й R<sub>47</sub> обидва являють собою водень.  
[0139] В одному з варіантів описаних вище прикладів здійснення й варіантів R<sub>1</sub> обраний із

25 групи, що включає водень, і

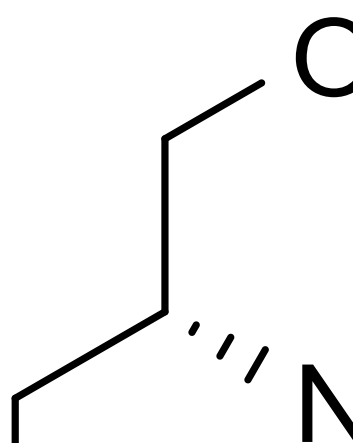
[0140] В іншому варіанті  $R_1$  обраний із групи, що включає водень,

5

[0141] У ще одному варіанті  $R_1$  обраний із групи, що включає водень,



[0142] У ще одному варіанті R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає водень,



5 [0143] У ще одному варіанті R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає водень,

[0144] В інших варіантах  $R_1$  обраний із групи, що включає водень, , ,

, , і . В інших варіантах  $R_1$  являє собою . В

інших варіантах  $R_1$  являє собою . В інших варіантах  $R_1$  являє собою . В інших

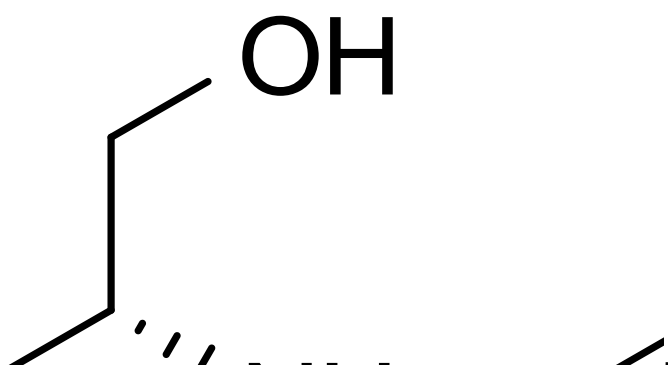
варіантах  $R_1$  являє собою . В інших варіантах  $R_1$  являє собою . В інших

- 5 варіантах  $R_1$  являє собою . В інших варіантах  $R_1$  являє собою . В інших варіантах  $R_1$  являє собою водень.

$X-R_1$

[0145] В одному варіанті зазначених вище прикладів здійснення сполук згідно із даним винаходом  $-X-R_1$  обраний із групи, що включає

[0146] В іншому варіанті -X-R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає



[0147] В іншому варіанті -X-R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає



[0148] В іншому варіанті -X-R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає гідроксил, метокси,

5

[0149] В інших варіантах -X-R<sub>1</sub> являє собою -OH. В інших варіантах -X-R<sub>1</sub> являє собою –

OCH<sub>3</sub>. В інших варіантах -X-R<sub>1</sub> являє собою . В інших варіантах -X- R<sub>1</sub> являє

собою . В інших варіантах -X- R<sub>1</sub> являє собою . В інших

варіантах -X- R<sub>1</sub> являє собою . В інших варіантах -X- R<sub>1</sub> являє собою .

10 В інших варіантах -X- R<sub>1</sub> являє собою . В інших варіантах -X- R<sub>1</sub> являє собою

. В інших варіантах -X- R<sub>1</sub> являє собою  
R<sub>2</sub>

15 [0150] В іншому варіанті здійснення сполук згідно із даним винаходом R<sub>2</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, гідрокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

20

[0151] В іншому варіанті  $R_2$  обраний із групи, що включає водень, гідроксил, галоген, ціано, тіол,  $(C_{1-6})$ алкокси,  $(C_{1-6})$ алкілтиол,  $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{1-6})$ алкіл, арил $(C_{1-6})$ алкіл, гетероарил $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-5})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{1-5})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{4-6})$ арил,  $(C_{1-5})$ гетероарил,  $(C_{1-6})$ циклоарил і гетеро $(C_{1-5})$ циклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0152] У ще одному варіанті  $R_2$  обраний із групи, що включає водень, гідроксил, галоген, ціано, тіол,  $(C_{1-6})$ алкокси,  $(C_{1-6})$ алкілтиол,  $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{1-6})$ алкіл, арил $(C_{1-6})$ алкіл, гетероарил $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-5})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{1-5})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{4-6})$ арил,  $(C_{1-5})$ гетероарил,  $(C_{1-6})$ циклоарил і гетеро $(C_{1-5})$ циклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0153] У ще одному варіанті  $R_2$  обраний із групи, що включає водень, гідроксил, метил, етил, метоксиметил, трифторметил, фенілетил і заміщений бензил, кожен із замісників якого незалежно обраний із групи, що включає метокси, галоген, нітро, аміно й ацетамід.

[0154] У ще одному варіанті  $R_2$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-6})$ алкіл або гало $(C_{1-6})$ алкіл, аза $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ оксаалкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0155] У ще одному варіанті  $R_2$  обраний із групи, що включає незаміщений або заміщений  $(C_{1-6})$ алкіл.

[0156] У ще одному варіанті  $R_2$  являє собою водень.

[0157] У ще одному варіанті  $R_2$  являє собою метил.

$R_4$

[0158] В одному варіанті зазначених вище прикладів здійснення сполук згідно із даним винаходом, якщо він присутній,  $R_4$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{2-6})$ алкеніл,  $(C_{2-6})$ алкініл, гідрокси $(C_{1-6})$ алкіл, аміно $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{3-7})$ циклоарил,  $(C_{5-7})$ циклоалкеніл і гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0159] В іншому варіанті  $R_4$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає водень, метил, етил, аліл, 3-метилбутил, ізобутил, 2-гідроксиетил, 3-амінопропіл, 1-(4-метоксифеніл)етил, (2-метил-2-морфолін-4-іл)пропіл, піридин-4-ілметил, тетрагідропіран-4-ілметил, бензил, 2,4-диметокси-бензил, 3-хлор-бензил, 2-хлор-бензил, 2-фтор-бензил, 4-фтор-бензил, 3-трифторметил-бензил, піразин-2-іл й  $-(CH_2)_3NHC(O)O-C(CH_3)_3$ .

[0160] У ще одному варіанті  $R_4$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає водень, незаміщений  $(C_{1-6})$ алкіл і заміщений  $(C_{1-6})$ алкіл.

[0161] У ще одному варіанті  $R_4$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає метил, етил, аліл, 3-метил-бутил й ізобутил.

[0162] У ще одному варіанті  $R_4$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає водень, бензил, 1-(4-метоксифеніл)етил, 1-метил-(4-метоксифеніл)метил, метил, 3-амінопропіл й 2-метил-2-морфолінопропіл.

[0163] У ще одному варіанті  $R_4$ , якщо він присутній, являє собою водень.

$R_5$  й  $R_5'$

[0164] В одному варіанті способів здійснення сполук згідно із даним винаходом, якщо він присутній,  $R_5$  й  $R_5'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, карбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл і гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0165] В іншому варіанті, якщо є присутнім,  $R_5$  й  $R_5'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген,  $(C_{1-6})$ алкіл,  $-OR_{42}$ ,  $-SR_{42}$ ,  $-N(R_{42})_2$ ,  $-OC(O)R_{42}$ ,  $-NR_{42}C(O)R_{42}$ , і  $-N(R_{42})S(O)_2R_{42}$ , де  $R_{42}$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{2-6})$ алкеніл,  $(C_{2-6})$ алкініл,  $(C_{3-7})$ циклоарил,  $(C_{5-7})$ циклоалкеніл, арил, гетероарил, і  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0166] В іншому варіанті, якщо є присутнім,  $R_5$  й  $R_5'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, незаміщений  $(C_{1-6})$ алкіл і заміщений  $(C_{1-6})$ алкіл.

[0167] У ще одному варіанті, якщо є присутнім,  $R_5$  й  $R_5'$  являє собою водень.

[0168] У ще одному варіанті, якщо є присутніми,  $R_5$  й  $R_5'$  являють собою водень.

$R_6$

[0169] В одному варіанті способів здійснення сполук згідно із даним винаходом, якщо він присутній,  $R_6$  й  $R_6'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано,  $(C_{1-10})$ алкіл і гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0170] В іншому варіанті, якщо він присутній,  $R_6$  й  $R_6'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано,  $(C_{1-6})$ алкіл,  $-OR_{43}$ ,  $-SR_{43}$ ,  $-N(R_{43})_2$ ,  $-OC(O)R_{43}$ ,  $-NR_{43}C(O)R_{43}$ , і -

$N(R_{43})S(O)_2R_{43}$ , де  $R_{43}$  обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, нітро, аміно,  $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{2-6})$ алкеніл,  $(C_{2-6})$ алкініл,  $(C_{3-7})$ циклоарил,  $(C_{5-7})$ циклоалкеніл, арил, гетероарил й  $(C_{3-7})$ гетероциклоалкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

5 [0171] У ще одному варіанті, якщо він присутній,  $R_6$  й  $R_6'$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, незаміщений або заміщений  $(C_{1-6})$ алкіл.

[0172] У ще одному варіанті, якщо він присутній,  $R_6$  й  $R_6'$  обидва являють собою водень.

[0173] У ще одному варіанті, якщо він присутній, один з  $R_6$  й  $R_6'$  являє собою галоген, а інший з  $R_6$  й  $R_6'$  являє собою водень.

[0174] В одному варіанті галоген із визначення  $R_6$  й  $R_6'$  являє собою фтор.

10 [0175] В інших варіантах, якщо він присутній,  $R_6$  й  $R_6'$  обидва являють собою водень.

[0176] В інших варіантах, якщо він присутній,  $R_6$  являє собою фтор. В інших варіантах, якщо він присутній,  $R_6$  являє собою ціано. У ще одному варіанті, якщо він присутній,  $R_6$  являє собою водень.

$R_7$

15 [0177] В одному варіанті способів здійснення сполук згідно із даним винаходом, якщо він присутній,  $R_7$  обраний із групи, що включає водень, ціано, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, аміно $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{1-10})$ алкокси й  $(C_{1-10})$ алкокси $(C_{1-10})$ алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

20 [0178] В іншому варіанті, якщо є присутнім,  $R_7$  обраний із групи, що включає водень, ціано, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, аза $(C_{1-10})$ алкіл й  $(C_{1-10})$ оксаалкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0179] В іншому варіанті, якщо є присутнім,  $R_7$  обраний із групи, що включає водень, ціано, алкокси, гідроксилалкіл, алкіл, аміноалкіл й алкоксиалкіл.

[0180] У ще одному варіанті, якщо є присутнім,  $R_7$  являє собою водень.

25  $R_3$

[0181] В одному варіанті зазначених вище прикладів здійснення сполук згідно із даним винаходом,  $R_3$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ алкеніл,  $(C_{3-15})$ циклоарил, гетеро $(C_{1-14})$ циклоалкіл, циклоалкеніл,  $(C_{4-15})$ арил і гетеро $(C_{1-14})$ арил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-4 замісника, кожен з яких незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси,  $(C_{1-10})$ алкокси,  $(C_{4-12})$ арилокси, гетеро $(C_{1-10})$ арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно,  $(C_{1-10})$ алкіламіно, сульфоніламіно, аміносульфоніл, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, або замісники при сусідніх атомах можливо з'єднані з утворенням заміщеного або незаміщеного циклу.

[0182] В одному варіанті  $R_3$  відповідає формулі

45 де

$R_{10}$  й  $R_{11}$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, або  $R_{10}$  й  $R_{11}$  з'єднані з утворенням Циклу С, який обрано із групи, що складається з моноциклічної, біциклічної, насиченої, ненасиченої, ароматичної групи, карбоциклілу й гетероциклілу, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, незалежно обраних із групи, що включає гідрокси, нітро, галоген, ціано, тіо, окси, карбонілокси,  $(C_{1-10})$ алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно,  $(C_{1-10})$ алкіламіно, сульфоніламіно, аміносульфоніл, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл,

гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

R<sub>12</sub> обраний із групи, що включає (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил, гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил і гетеро(C<sub>2-11</sub>)циклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, незалежно обраних із групи, що включає гідрокси, галоген, нітро, ціано, тіо, алкілтіо, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>1-10</sub>)галоалкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, аміно, амід, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфоніламіно, аміносульфоніл, іміно, алкоксиалкіл, алкоксикарбонілакіл, арилоксиалкіл, гетероарилалкіл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, незаміщений або заміщений; або один із зазначених 1-3 замісників на R<sub>12</sub> й один із зазначених 1-3 замісників на Циклі С з'єднані один з одним з утворенням шести- або семичленного, насиченого, ненасиченого або ароматичного циклу, який є незаміщеним або містить 1-4 замісника.

[0183] В одному варіанті якщо він присутній, R<sub>10</sub> обраний із групи, що включає водень, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл і гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0184] В іншому варіанті, якщо є присутнім, R<sub>10</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, незаміщений або заміщений алкіл і незаміщений або заміщений гетероалкіл.

[0185] У ще одному варіанті, якщо є присутнім, R<sub>10</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, незаміщений або заміщений алкіл.

[0186] В одному варіанті якщо він присутній, R<sub>11</sub> обраний із групи, що включає водень, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл і гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0187] В іншому варіанті, якщо є присутнім, R<sub>11</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, алкіл і гетероалкіл.

[0188] У ще одному варіанті, якщо є присутнім, R<sub>11</sub> являє собою метил.

R<sub>10</sub> і R<sub>11</sub> з'єднані з утворенням кільця

[0189] В одному конкретному варіанті R<sub>3</sub>, де R<sub>10</sub> й R<sub>11</sub> з'єднані з утворенням Циклу С, R<sub>3</sub>

відповідає формулі , де Цикл С обраний із групи, що включає (C<sub>4-12</sub>)арил, (C<sub>1-11</sub>)гетероарил, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил і гетеро(C<sub>1-11</sub>)циклоарил, кожен з яких є незаміщеним або містить 1-3 замісника, незалежно обраних із групи, що включає гідрокси, нітро, галоген, ціано, тіо, окси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфоніламіно, аміносульфоніл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0190] В іншому варіанті Цикл С обраний із групи, що включає арил, гетероциклі, гетероарил, (C<sub>3-7</sub>)циклоарил й (C<sub>5-7</sub>)циклоалкеніл, кожен з яких є незаміщеним або містить 1-3 замісника. У деяких варіантах, арил, гетероциклі, гетероарил, (C<sub>3-7</sub>)циклоарил й (C<sub>5-7</sub>)циклоалкеніл обраний із групи, що включає піроліл, феніл, піридил, піразиніл, піримідиніл,

піридазиніл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, індоліл, оксадіазол, тіадіазол, фураніл, хінолініл, ізохінолініл, ізоксазоліл, оксазоліл, тіазоліл, морфоліно, піперидиніл, піролідиніл, тієніл, циклогексил, цикlopентил, циклогексеніл, і цикlopентеніл, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, обраних із групи, що включає галоген, алкокси, алкіл, аміно, алкіламіно, галоалкіл і галоалкокси.

[0191] В іншому варіанті Цикл С обраний із групи, що включає (C<sub>4-6</sub>)арил або (C<sub>1-5</sub>)гетероарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника. В одному варіанті арил або гетероарил обраний із групи, що включає феніл, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, індоліл, тіазоліл і тієніл, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника.

[0192] У вищеописаних варіантах і прикладах здійснення, зазначені 1-3 замісника на Циклі С, у деяких варіантах, незалежно обрані із групи, що включає гідрокси, нітро, галоген, ціано, тіо, окси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, арилокси, гетероарилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфоніламіно, аміносульфоніл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним. У деяких інших варіантах зазначені 1-3 замісника кожен незалежно обраний із групи, що включає заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений гетероарил, галоген, алкіл, галоалкіл, алкокси й галоалкокси. У деяких інших варіантах щонайменше один із зазначених 1-3 замісників на Циклі С обраний із групи, що включає фтор, метил і метокси. В інших варіантах 1-3 замісника на Циклі С кожен незалежно обраний із групи, що включає галогени. В інших варіантах замісники являють собою фтор. В інших варіантах замісники являють собою метил. В інших варіантах, замісники являють собою метокси.

[0193] В одному конкретному варіанті R<sub>3</sub> відповідає формулі:

де  
J<sub>10</sub> обраний із групи, що включає O, S, NR<sub>26</sub> й CR<sub>27</sub>R<sub>27'</sub>,  
J<sub>11</sub> обраний із групи, що включає O, S, NR<sub>28</sub> й CR<sub>29</sub>R<sub>29'</sub>,  
J<sub>12</sub> обраний із групи, що включає O, S, NR<sub>30</sub> й CR<sub>31</sub>R<sub>31'</sub>,  
де

R<sub>26</sub>, R<sub>28</sub> й R<sub>30</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аза(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщений або незаміщеним, або R<sub>26</sub>, R<sub>28</sub> й R<sub>30</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом азоту, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку, і

R<sub>27</sub>, R<sub>27'</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>29'</sub>, R<sub>31</sub> й R<sub>31'</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщений або незаміщеним, або R<sub>27</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>31</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом вуглецю, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

[0194] В одному із прикладів описаних вище варіантів Циклу C, R<sub>26</sub>, R<sub>28</sub> й R<sub>30</sub>, кожен окремо обраний із групи, що включає водень, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аза(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл і гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, або R<sub>26</sub>, R<sub>28</sub> й R<sub>30</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом азоту, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і R<sub>27</sub>, R<sub>27'</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>29'</sub>, R<sub>31</sub> й R<sub>31'</sub> кожен окремо обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, кожен з яких може бути заміщений або незаміщеним, або R<sub>27'</sub>, R<sub>29'</sub>, R<sub>31'</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом вуглецю, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

[0195] В іншій модифікації описаного вище втілення Циклу C, R<sub>26</sub>, R<sub>28</sub> й R<sub>30</sub>, кожен окремо обраний із групи, що включає водень, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл й аза(C<sub>1-10</sub>)алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, або R<sub>26</sub>, R<sub>28</sub>, і R<sub>30</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом азоту, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і R<sub>27</sub>, R<sub>27'</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>29'</sub>, R<sub>31</sub> й R<sub>31'</sub> кожен окремо обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, карбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аза(C<sub>1-10</sub>)алкіл й (C<sub>1-10</sub>)оксаалкіл, кожен з яких може бути заміщений або незаміщеним, або R<sub>27'</sub>, R<sub>29'</sub>, R<sub>31'</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом вуглецю, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

[0196] У ще одному варіанті R<sub>26</sub>, R<sub>28</sub> й R<sub>30</sub>, кожен окремо обраний із групи, що включає водень, (C<sub>1-6</sub>)алкіламіно, (C<sub>1-6</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-6</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-6</sub>)алкіл, аза(C<sub>1-6</sub>)алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, або R<sub>26</sub>, R<sub>28</sub>, і R<sub>30</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом азоту, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і R<sub>27</sub>, R<sub>27'</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>29'</sub>, R<sub>31</sub>, і R<sub>31'</sub> кожен окремо обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-6</sub>)алкокси, карбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аза(C<sub>1-6</sub>)алкіл, (C<sub>1-6</sub>)оксаалкіл, кожен з яких може бути заміщений або незаміщеним, або R<sub>27'</sub>, R<sub>29'</sub>, R<sub>31'</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом вуглецю, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

[0197] В іншому конкретному варіанті, R<sub>3</sub> відповідає формулі:

де

J<sub>13</sub> обраний із групи, що включає O, S, NR<sub>32</sub> й CR<sub>33</sub>R<sub>33'</sub>,

J<sub>14</sub> обраний із групи, що включає O, S, NR<sub>34</sub> й CR<sub>35</sub>R<sub>35'</sub>,

J<sub>15</sub> обраний із групи, що включає O, S, NR<sub>36</sub> й CR<sub>37</sub>R<sub>37'</sub>,

J<sub>16</sub> обраний із групи, що включає O, S, NR<sub>38</sub> й CR<sub>39</sub>R<sub>39'</sub>,

де

R<sub>32</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>36</sub> й R<sub>38</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, окси, гідрокси, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аза(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщений або незаміщеним, або R<sub>32</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>36</sub> й R<sub>38</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом азоту, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку, і

R<sub>33</sub>, R<sub>33'</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>35'</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>37'</sub>, R<sub>38</sub>, і R<sub>38'</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси,

гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, або R<sub>33'</sub>, R<sub>35'</sub>, R<sub>37'</sub> й R<sub>39'</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом вуглецю, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку, і R<sub>12</sub> визначений вище.

[0198] В іншій модифікації описаного вище варіанта C, R<sub>32</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>36</sub> й R<sub>38</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, окси, гідрокси, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аза(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, кожен з яких може бути заміщений або незаміщеним, або R<sub>32</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>36</sub> й R<sub>38</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом азоту, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку, R<sub>33</sub>, R<sub>33'</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>35'</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>37'</sub>, R<sub>39</sub> й R<sub>39'</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, кожен з яких може бути заміщений або незаміщеним, або R<sub>33'</sub>, R<sub>35'</sub>, R<sub>37'</sub> й R<sub>39'</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом вуглецю, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

[0199] У ще одному варіанті R<sub>32</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>36</sub> й R<sub>38</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, окси, гідрокси, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аза(C<sub>1-10</sub>)алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним, або R<sub>32</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>36</sub> й R<sub>38</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом азоту, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку, і R<sub>33</sub>, R<sub>33'</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>35'</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>37'</sub>, R<sub>39</sub> й R<sub>39'</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, окси, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аза(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-10</sub>)оксаалкіл, кожен з яких може бути заміщений або незаміщеним, або R<sub>33'</sub>, R<sub>35'</sub>, R<sub>37'</sub> й R<sub>39'</sub> кожен незалежно відсутній, якщо атом вуглецю, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку.

[0200] У ще одному варіанті R<sub>3</sub> обраний із групи, що включає

де

R<sub>29</sub> й R<sub>31</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

R<sub>33</sub>, R<sub>35</sub>, R<sub>37</sub> й R<sub>39</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>1-10</sub>)алкіл; і

R<sub>34</sub> й R<sub>36</sub> кожен незалежно обраний із групи, що включає алкіл, аза(C<sub>1-10</sub>)алкіл і гідроксил(C<sub>1-10</sub>)алкіл.

[0201] У ще одному варіанті, де  $R_3$  відповідає формулі

$R_{29}$  й  $R_{31}$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, нітро, (C<sub>1-6</sub>)алкіл, (C<sub>2-6</sub>)алкеніл, (C<sub>2-6</sub>)алкініл, аміно або заміщена аміно-група, арил, гетероарил, (C<sub>3-7</sub>)циклоарил, (C<sub>5-7</sub>)циклоалкеніл, (C<sub>3-7</sub>)гетероциклоалкіл, -OR<sub>40</sub>, -SR<sub>40</sub>, -C(O)R<sub>40</sub>, -C(O)OR<sub>40</sub>, -C(O)N(R<sub>40</sub>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sub>40</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>40</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>40</sub>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sub>40</sub>, -NR<sub>40</sub>C(O)R<sub>40</sub> й -N(R<sub>40</sub>)S(O)<sub>2</sub>R<sub>40</sub>;

де

$R_{40}$  обраний із групи, що включає метил, етил, ізопропіл, цикlopентил, циклогексил, незаміщений або заміщений фенол, незаміщений або заміщений тiazоліл, незаміщений або заміщений піридил, незаміщений або заміщений піразиніл і незаміщений або заміщений піримідиніл, 2-аміноетил, 2-піперидинілетил, 2-піперазинілетил, 2-морфолінілетил й 2-(N-метилпіперазиніл)етил.

[0202] В одній модифікації описаного безпосередньо вище варіанта,  $R_{40}$  обраний із групи, що включає метил, етил, ізопропіл, цикlopентил й 2-аміноетил. В іншому варіанті  $R_{40}$  являє собою метил. В іншому варіанті  $R_{40}$  являє собою етил. В іншому варіанті  $R_{40}$  являє собою ізопропіл. В іншому варіанті  $R_{40}$  являє собою цикlopентил. В іншому варіанті  $R_{40}$  являє собою 2-аміноетил.

[0203] У ще одному варіанті  $R_3$  відповідає формулі

де

$R_{33}$ ,  $R_{35}$ ,  $R_{37}$  й  $R_{39}$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, алкіл, алкокси, галоген, незаміщений або заміщений арил і заміщений гетероарил.

[0204] У ще одному варіанті  $R_3$  обраний із групи, що включає

$R_{12}$

[0205] В описаних вище прикладах і варіантах здійснення даного винаходу, у деяких варіантах,  $R_{12}$  обраний із групи, що включає (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил, гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил і гетеро(C<sub>2-11</sub>)циклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника. В інших варіантах  $R_{12}$  обраний із групи, що включає фураніл, тієніл, піроліл, оксазоліл, тiazоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, фенол, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолізиніл, бензімідазоліл, пуриніл, нафталініл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, птеридиніл, піридон і піримідон, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника.

[0206] У деяких варіантах описаних вище варіантів і прикладів здійснення, кожен з 1-3 замісників на  $R_{12}$  незалежно обраний із групи, що включає галоген, нітро, ціано, тіо, окси, оксо, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, амід, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамід, іміно, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або додатково містити замісники.



[0207] В інших варіантах кожен з 1-3 замісників на  $R_{12}$  незалежно обраний із групи, що включає галоген, ціано, окси, оксо,  $(C_{1-6})$ алкокси,  $(C_{4-12})$ арилокси, гетеро $(C_{1-10})$ арилокси, карбоніл, аміно, амід, сульфоніл,  $(C_{1-6})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0208] В інших варіантах кожен з 1-3 замісників на  $R_{12}$  незалежно обраний із групи, що включає галоген, ціано,  $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ алкокси, аміно, ацетамід, карбоніл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним. В інших варіантах кожен з 1-3 замісників на  $R_{12}$  незалежно обраний із групи, що включає фтор, дифтор, хлор, бром, ціано, аміно, метиламіно, етиламіно, диметиламіно, гідроксиетиламіно, метил, етил, етиніл, трифторметил, амінометил, метокси, етокси, диметокси, 2,2,2-трифторетокси, трифторметокси, фенокси, ацетамід, етоксиацетамід, ацетил, заміщений метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, метансульфоніламіно, 4-трифторметоксифеноксиметил, 3-трифторметоксифеноксиметил, й ізотіазолідин 1,1 діоксид. В інших варіантах кожен з 1-3 замісників на  $R_{12}$  незалежно обраний із групи, що включає фтор, хлор, метокси, етокси й аміно. У ще одному варіанті кожен з 1-3 замісників на  $R_{12}$  незалежно обраний із групи, що включає фтор, хлор, метокси, етокси й аміно.

[0209] У ще одному варіанті  $R_{12}$  обраний із групи, що включає (2-гідрокси-етиламіно)-піразин-2-іл, 1Н-піразол-4-іл, 1-метил-1Н-піразол-4-іл, 1-метил-1Н-піразол-4-іл, 2-(5-метил-піридин-2-іл)-феніл, 2,3-дифтор-феніл, 2,3-диметокси-феніл, 2,4-дифтор-феніл, 2,4-диметокси-феніл, 2,4-диметокси-піримідин-5-іл, 2,5-дифтор-феніл, 2,6-дифтор-феніл, 2,6-диметил-піридин-3-іл, 2-ацетамідфеніл, 2-амінокарбонілфеніл, 2-аміно-піримідин-5-іл, 2-хлор-4-метокси-піримідин-5-іл, 2-хлор-5-фтор-піридин-3-іл, 2-хлор-феніл, 2-хлор-піридин-3-іл, 2-хлор-піридин-4-іл, 2-дифтор-3-метоксифеніл, 2-етил-феніл, 2-етокси-тіазол-4-іл, 2-фтор-3-метокси-феніл, 2-фтор-3-метилфеніл, 2-фтор-4-метил-феніл, 2-фтор-5-метокси-феніл, 2-фтор-5-метилфеніл, 2-фторфеніл, 2-фтор-піридин-3-іл, 2-гідроксиметил-3-метоксифеніл, 2-гідроксиметилфеніл, 2-ізохінолін-4-іл, 2-метокси-5-трифторметил-феніл, 2-метокси-феніл, 2-метокси-піридин-3-іл, 2-метокси-піримідин-4-іл, 2-метокси-тіазол-4-іл, 2-метил-феніл, 2-метил-піридин-3-іл, 2-оксо-1,2-дигідро-піридин-3-іл, 2-феноксифеніл, 2-піридин-3-іл, 2-піримідин-5-іл, 2-трифторметоксифеніл, 2-трифторметокси-феніл, 3,4-диметокси-феніл, 3,5-диметил-ізоксазол-4-іл, 3,6-диметил-піразин-2-іл, 3-ацетамідфеніл, 3-амінокарбонілфеніл, 3-бром-феніл, 3-хлор-піразин-2-іл, 3-ціанофеніл, 3-диметиламінофеніл, 3-етокси-феніл, 3-етил-4-метил-феніл, 3-етиніл-феніл, 3-фтор-6-метокси-піридин-2-іл, 3-фторфеніл, 3-фтор-піразин-2-іл, 3-метансульфонамідфеніл, 3-метоксикарбонілфеніл, 3-метоксифеніл, 3-метокси-піразин-2-іл, 3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піразин-5-іл, 3-метилфеніл, 3-метил-піридин-2-іл, 3-трифторметоксифеніл, 3-трифторметилфеніл, 4,5-диметокси-піримідин-2-іл, 4-аміно-5-фтор-піримідин-2-іл, 4-хлор-2,5-диметокси-феніл, 4-хлор-2-фтор-феніл, 4-хлор-2-метокси-5-метил-феніл, 4-хлор-піридин-3-іл, 4-дифтор-2-метил-феніл, 4-етокси-5-фтор-піримідин-2-іл, 4-етокси-піримідин-2-іл, 4-етокси-піримідин-5-іл, 4-етил-1Н-піразол-3-іл, 4-фтор-2-метокси-феніл, 4-фтор-2-метил-феніл, 4-фторфеніл, 4-метокси-5-метил-піримідин-2-іл, 4-метокси-піридин-3-іл, 4-метокси-піримідин-2-іл, 4-метокси-піримідин-5-іл, 4-метил-феніл, 4-метил-піридин-2-іл, 4-метил-піридин-3-іл, 4-піролідин-1-іл-піримідин-2-іл, 5,6-диметокси-піразин-2-іл, 5-ацетил-тіофен-2-іл, 5-аміно-6-етокси-піразин-2-іл, 5-аміно-6-метокси-3-метил-піразин-2-іл, 5-аміно-6-метокси-піридин-2-іл, 5-хлор-4-метокси-піримідин-2-іл, 5-хлор-6-метокси-піразин-2-іл, 5-диметиламіно-6-метокси-піразин-2-іл, 5-фтор-2-метоксифеніл, 5-фтор-4-метокси-піримідин-2-іл, 5-фтор-6-метокси-піразин-2-іл, 5-фтор-піридин-2-іл, 5-метокси-піридин-3-іл, 5-метокси-тіофен-2-іл, 5-трифторметил-піримідин-2-іл, 6-ацетил-піридин-2-іл, 6-хлор-піразин-2-іл, 6-етокси-піразин-2-іл, 6-етокси-піридин-2-іл, 6-фтор-піридин-2-іл, 6-фтор-піридин-3-іл, 6-гідрокси-піридин-2-іл, 6-метокси-5-метиламіно-піразин-2-іл, 6-метокси-5-метил-піразин-2-іл, 6-метокси-піразин-2-іл, 6-метокси-піридин-2-іл, 6-метокси-піридин-3-іл, 6-метиламіно-піразин-2-іл, 6-метил-піридин-2-іл, 5-аміно-6-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-іл й 6-трифторметил-піридин-2-іл.

[0210] В інших модифікаціях описаних вище варіантів і прикладів здійснення даного винаходу,  $R_{12}$ , якщо він присутній, являє собою п'ятичленний арил або гетероарил формули

$J_0$  обраний із групи, що включає N й C;

$J_1$  обраний із групи, що включає O, S, N,  $NR_{13}$  й  $CR_{14}$ ;

$J_2$  обраний із групи, що включає O, S, N,  $NR_{15}$  й  $CR_{16}$ ;

$J_3$  обраний із групи, що включає O, S, N,  $NR_{17}$  й  $CR_{18}$ ;

5  $J_4$  обраний із групи, що включає O, S, N,  $NR_{19}$  й  $CR_{20}$ ;

де

$R_{13}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{17}$  й  $R_{19}$  кожен окремо обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, аза $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним;

15  $R_{14}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{18}$  й  $R_{20}$  кожен окремо обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, окси, гідрокси, карбонілокси,  $(C_{1-10})$ алкокси,  $(C_{4-12})$ арилокси, гетеро $(C_{1-10})$ арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно,  $(C_{1-10})$ алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; й

25 один з  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{19}$  й  $R_{20}$  можливо з'єднаний з  $R_{11}$  з утворенням 6- або 7-членного насиченого, ненасиченого або ароматичного циклу, кожен з яких може бути незаміщеним або додатково містити 1-3 замісника, і один з  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{19}$  й  $R_{20}$  можливо з'єднаний із замісником на циклі, утвореному сполукою  $R_{10}$  й  $R_{11}$ , з утворенням 6- або 7-членного насиченого, ненасиченого або ароматичного циклу, кожен з яких може бути незаміщеним або додатково містити 1-3 замісника.

30 [0211] В іншому варіанті  $R_{12}$ , якщо він присутній, являє собою шестичленний арил або гетероарил формули

де

35  $J_0$  обраний із групи, що включає N й C;

$J_5$  обраний із групи, що включає  $NR_{21}$ ,  $CR_{21}$  й C(O);

$J_6$  обраний із групи, що включає  $NR_{22}$ ,  $CR_{22}$  й C(O);

$J_7$  обраний із групи, що включає  $NR_{23}$ ,  $CR_{23}$  й C(O);

$J_8$  обраний із групи, що включає  $NR_{24}$ ,  $CR_{24}$  й C(O);

40  $J_9$  обраний із групи, що включає  $NR_{25}$ ,  $CR_{25}$  й C(O);

де

$R_{21}$ ,  $R_{21'}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{22'}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{23'}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{24'}$ ,  $R_{25}$  й  $R_{25'}$  кожен окремо обраний із групи, що включає водень, галоген, нітро, ціано, тіо, алкілтіо, гідрокси, окси,  $(C_{1-10})$ алкокси,  $(C_{1-10})$ галоалкокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілокси, карбоніл, алкоксикарбоніл, алкоксиамінокарбоніл, алкіламінокарбоніл, аміно,  $(C_{1-10})$ алкіламіно, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіламіно,  $(C_{1-10})$ алкілкарбоніламіно, сульфониламіно, алкілсульфониламіно, арилсульфониламіно, сульфоніл, аміносульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, алкоксиалкіл, арилоксиалкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, алкоксикарбонілаалкіл, арилоксикарбонілаалкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, циклоалкілсульфонилаалкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, алкоксикарбонілаалкіл, арилоксиалкіл, гетероарилоксиалкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-4 замісника, і кожен з  $R_{21'}$ ,  $R_{22'}$ ,  $R_{23'}$ ,  $R_{24'}$  й  $R_{25'}$  незалежно можливо відсутній, якщо атом азоту, з яким він зв'язаний, утворює частину подвійного зв'язку; і

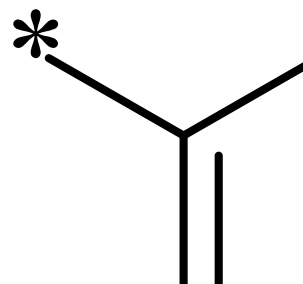
- один з  $R_{21}$  й  $R_{25}$  можливо з'єднаний з  $R_{11}$  з утворенням 6- або 7-членного насиченого, ненасиченого або ароматичного циклу, кожен з яких може бути незаміщеним або додатково містити 1-3 замісника; і один з  $R_{21}$  й  $R_{25}$  можливо з'єднаний із замісником на циклі, утвореному сполукою  $R_{10}$  й  $R_{11}$ , з утворенням 6- або 7-членного насиченого, ненасиченого або ароматичного циклу, кожен з яких може бути незаміщеним або додатково містити 1-3 замісника.
- 5 [0212] В одному варіанті описаних вище прикладів і варіантів здійснення, де  $R_{12}$ , якщо він

- присутній, являє собою шестичленний арил або гетероарил формули  $J_0$ , обраний із групи, що включає N й C;  $J_5$  являє собою N або  $CR_{21}$ , де  $R_{21}$  являє собою водень або фтор;  $J_6$  являє собою N або  $CR_{22}$ , де  $R_{22}$  обраний із групи, що включає водень, гідрокси, фтор, метил, етил, метокси й етокси;  $J_7$  являє собою N або  $CR_{23}$ , де  $R_{23}$  являє собою водень або фтор;  $J_8$  являє собою N або  $CR_{24}$ , де  $R_{24}$  являє собою водень або фтор; і  $J_9$  являє собою N або  $CR_{25}$ , де  $R_{25}$  являє собою водень або фтор; В іншому варіанті  $J_0$  обраний із групи, що включає N й C;  $J_5$  являє собою N;  $J_6$  являє собою N або  $C(OCH_3)$ ;  $J_7$  являє собою CH;  $J_8$  являє собою CH; і  $J_9$  являє собою N або CH.
- 10
- 15 [0213] У ще одному варіанті  $R_{12}$  обраний із групи, що включає:

[0214] В інших варіантах  $R_{12}$  обраний із групи, що включає:

[0215] В інших варіантах  $R_{12}$  відповідає формулі

[0217] В іншому варіанті, якщо є присутнім,  $R_3$  обраний із групи, що включає:



5

[0217] У ще одному варіанті, якщо є присутнім,  $R_3$  обраний із групи, що включає:

[0218] В іншому варіанті  $R_3$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає:

5 [0219] В іншому варіанті  $R_3$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає:

[0220] У ще одному варіанті  $R_3$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає:

5 [0221] В іншому варіанті  $R_3$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає:

[0222] У ще одному варіанті  $R_3$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає:

[0223] У ще одному варіанті  $R_3$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає:

- 5 де  
 $R_{24}$  обраний із групи, що включає метокси й етокси;  
 $R_{37}$  обраний із групи, що включає галоген, алкокси й алкіл, кожен з яких може бути  
 10 заміщеним або незаміщеним; і  
 $R_{41}$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-6})$ оксаалкіл й  $(C_{1-6})$ алкіл.  
 [0224] У ще одному варіанті  $R_3$ , якщо він присутній, обраний із групи, що включає

[0225] В інших варіантах,  $R_3$ , якщо він присутній, являє собою

- 15 [0226] Конкретні приклади сполук згідно із даним винаходом включають, але не обмежуються перерахованими:  
 (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-метил оксим;  
 (R,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он  
 20 О-метил оксим;  
 (S,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-метил оксим;  
 (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-аліл оксим;  
 25 (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-трет-бутил оксим;  
 (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-ізобутил оксим;

[illegible]



- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-3,4-дигідроксибутил оксим;
- 5 (S)-4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміно)бутан-1,2-діол;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((R)-1,4-діоксан-2-іл)метил оксим;
- (7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-морфолін-2-ілметил оксим;
- 10 (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-морфолін-2-ілметил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-морфолін-2-ілметил оксим;
- 15 (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((2R,3S,4R)-3,4,5-тригідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигідрокси-5-метокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим;
- 20 (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((3a,4R,6R,6a)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((2R,3S,4R,5S)-3,4-дигідрокси-5-метокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим;
- 25 (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((3a,4R,6S,6a)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(3'-(циклопропілсульфоніл)-5-фторбіфеніл-2-іл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-2,3-дигідроксипропіл оксим;
- 30 (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((2R,3S,4R)-3,4,5-тригідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido [4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((2R,3S,4S)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим;
- 35 (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido [4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((2S,4R)-4-гідроксипіролідин-2-іл)метил оксим;
- (3R,5S)-1-ацетил-5-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)піролідин-3-іл ацетат,
- (2S,4R)-метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d] піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)піролідин-2-карбоксилат;
- 40 (2S,4R)-4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)піролідин-2-карбонова кислота;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(3R,5S)-5-(гідроксиметил)піролідин-3-іл оксим;
- 45 (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((2R,3R,4S)-3,4-дигідроксипіролідин-2-іл)метил оксим;
- (7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(3R,4S)-3,4-дигідроксициклопентил оксим;
- (7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((3R,4S)-3,4-дигідроксициклопентил)метил оксим;
- 50 (7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-3,4-дигідрокси-4-метилпентил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксим;
- 55 (R)-4-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)оксазолідин-2-он;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-2-морфоліноетил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил оксим;
- 60

- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((1s,4S)-4-гідроксициклогексил)метил оксим;
- (S)-4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-гідроксибутанамід;
- 5 (7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-2-(морфолін-2-іл)етил оксим;
- (S)-4-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)-3-бензилоксазолідин-2-он;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-
- 10 d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-2-аміно-3-гідроксипропіл оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил оксим;
- (R)-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-5-іміно-4-метил-5,6,7,8-тетрагідропіrido[4,3-d]піримідин-2-амін;
- 15 (R,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіразин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-метокситиазол-4-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-
- 20 d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-4,5-дигідроксипентил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридол[4,3-
- 25 d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3-аміно-2-гідроксипропіл оксим;
- (S)-5-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)оксазолідин-2-он;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-
- d]піримідин-5(6H)-он O-3-гідроксипропіл оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-
- 30 d]піримідин-5(6H)-он O-4-гідроксибутил оксим;
- (7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-3-гідрокси-2-метоксипропіл оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-
- d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-4,5-дигідроксипентил оксим;
- 35 (R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-(2-гідроксиетил)-N-метилацетамід;
- (R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N,N-диметилацетамід;
- 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-
- 40 d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-1-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)етанон;
- 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-1-((R)-3-фторпіролідин-1-іл)етанон;
- (S)-4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-
- дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-гідрокси бутаноєва кислота;
- 45 3-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)дигідрофуран-2(3H)-он;
- 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-
- d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідроксибутанамід;
- (S,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-
- 50 d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-3,4-дигідроксибутил оксим;
- (S,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-3,4-дигідроксибутил оксим;
- 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-
- іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанамід;
- 55 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанамід;
- (S)-2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанамід;
- (R)-2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанамід;
- 60 5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанамід;

[illegible]



(7S,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-8-фтор-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3,4-дигідроксибутил оксим;

(7S,Z)-2-аміно-8-фтор-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим;

5 (7S,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-8-фтор-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим;

(7S,Z)-2-аміно-8-фтор-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідроксипіролідин-2-іл)метил оксим;

10 (7S,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-8-фтор-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідроксипіролідин-2-іл)метил оксим;

(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3-аміно-4-гідроксибутил оксим;

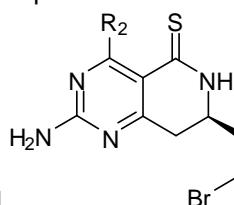
(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-4-аміно-3-гідроксибутил оксим;

15 (7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-аміно-3-гідроксипропіл оксим; і

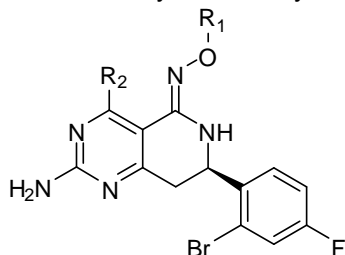
(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3-аміно-2-гідроксипропіл оксим.

20 [0227] В інших аспектах даний винахід відноситься до способів одержання сполук, придатних як інгібітори HSP90.

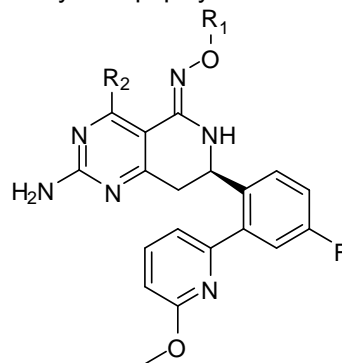
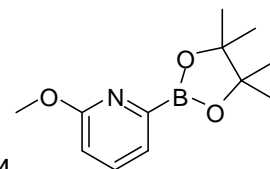
[0228] В одному варіанті здійснення запропонований спосіб, що включає:



здійснення реакції сполуки формули  
О- $R_1$  в умовах, у яких утвориться проміжна сполука, що має формулу



25 здійснення реакції зазначеної проміжної сполуки із сполукою формули



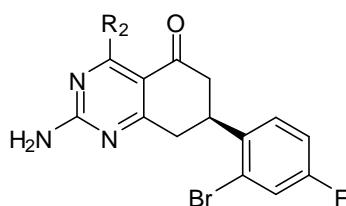
в умовах, у яких утворюється продукт, що має формулу  
де

30  $R_1$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, алкокси $(C_{1-10})$ алкіл, аміно $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніламіно $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, гідроксикарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, амінокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, аміноссульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл,

сульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

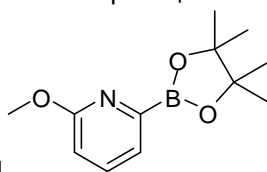
R<sub>2</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, тіо, гідрокси, карбонілокси, (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил, гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

[0229] В іншому варіанті здійснення спосіб одержання сполуки згідно із даним винаходом включає



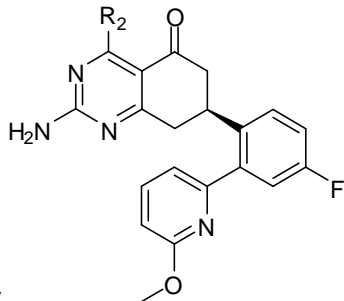
здійснення реакції сполуки формули

із сполукою



формули

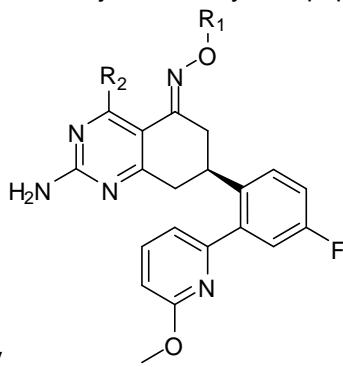
в умовах, у яких утворюється проміжна сполука, що має



формулу

; і

здійснення реакції зазначеної проміжної сполуки із сполукою формули H<sub>2</sub>N-O-R<sub>1</sub> в умовах, у



яких утворюється продукт, що має формулу

де

R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає водень, карбоніл, гідроксикарбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, алкокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гідроксикарбоніл((C<sub>1-10</sub>)алкіл, амінокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, аміноссульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>1-6</sub>)алкілсульфоніламіно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл,

гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
 (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил,  
 гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил,  
 гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути  
 5 заміщеним або незаміщеним; і

R<sub>2</sub> обраний із групи, що включає водень, галоген, ціано, тіо, гідрокси, карбонілокси,  
 (C<sub>1-10</sub>)алкокси, (C<sub>4-12</sub>)арилокси, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арилокси, карбоніл, оксикарбоніл, амінокарбоніл,  
 аміно, (C<sub>1-10</sub>)алкіламіно, сульфонамідо, сульфоніл, сульфініл, (C<sub>1-10</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
 гідрокси(C<sub>1-10</sub>)алкіл, карбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, тіокарбоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, сульфоніл(C<sub>1-10</sub>)алкіл,  
 10 сульфініл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)алкіл, іміно(C<sub>1-10</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
 гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоалкіл(C<sub>1-10</sub>)алкіл, арил(C<sub>1-10</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил(C<sub>1-5</sub>)алкіл,  
 (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, гетеро(C<sub>8-12</sub>)біциклоарил(C<sub>1-5</sub>)алкіл, (C<sub>3-12</sub>)циклоарил,  
 гетеро(C<sub>3-12</sub>)циклоарил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоалкіл, гетеро(C<sub>3-12</sub>)біциклоалкіл, (C<sub>4-12</sub>)арил,  
 гетеро(C<sub>1-10</sub>)арил, (C<sub>9-12</sub>)біциклоарил і гетеро(C<sub>4-12</sub>)біциклоарил, кожен з яких може бути  
 15 заміщеним або незаміщеним.

[0230] У ще одному варіанті здійснення спосіб одержання сполуки згідно із даним винаходом

включає: здійснення реакції сполуки формули з вихідним

Матеріалом I, що має формулу в умовах, у яких утворюється Проміжна Сполука F,

що має формулу ;

20 де  
 PG являє собою захисну групу, обрану із групи, що включає ((C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>алкіл)силіл, (((C<sub>1-6</sub>)  
 алкіл)<sub>3-k</sub>)феніл<sub>k</sub>)силіл, причому k дорівнює 0-3, бензил, і тетрагідропіраніл; і

R<sub>2</sub> обраний із групи, що включає водень, (C<sub>1-6</sub>)алкіл, гало(C<sub>1-6</sub>)алкіл, аза(C<sub>1-6</sub>)алкіл,  
 (C<sub>1-6</sub>)оксаалкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним.

25 [0231] В описаних вище варіантах здійснення, сполука може бути одержана Способом А, що  
 включає:

здійснення сполучення Вихідного Матеріалу II, що має формулу із  
 зазначеною Проміжною Сполукою F, яка забезпечує утворення Проміжної сполуки G, що має

формулу ;

здійснення сполучення Вихідного Матеріалу III, що має формулу із зазначеною Проміжною Сполукою G в умовах, у яких утворюється Проміжна Сполука H, що має формулу

зняття захисту із Проміжної Сполуки H в умовах, у яких утворюється продукт, що має

5 формулу ;

де

$R_1^p$  являє собою захищену форму  $R_1$ ;

10  $R_1$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, кожен з яких незалежно обраний із групи, що включає гідроксил,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, аміно, аміно $(C_{1-10})$ алкіл, амінокарбоніл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких є незаміщеним або додатково містить замісники; і

15  $R_{12}$  обраний із групи, що включає  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил, гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил,  $(C_{3-12})$ циклоарил і гетеро $(C_{2-11})$ циклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника.

20 [0232] В описаних вище варіантах здійснення, сполука може бути одержана Способом В, що включає:

зняття захисту із Проміжної Сполуки F в умовах, у яких утворюється проміжна сполука F', що

має формулу ;

здійснення сполучення Вихідного Матеріалу II, що має формулу із  
25 зазначеною Проміжною Сполукою F', яка забезпечує утворення проміжної сполуки G, що має

формулу ;



здійснення сполучення Вихідного Матеріалу III, що має формулу  $\text{---}$  із зазначеною Проміжною Сполукою G в умовах, у яких утворюється Проміжна Сполука H, що має формулу

$\text{---}$ ;  
зняття захисту із Проміжної Сполуки H в умовах, у яких утворюється продукт, що має

5 формулу  $\text{---}$ ;

де

$R_1^p$  являє собою захищену форму  $R_1$ ;

$R_1$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, кожен з яких незалежно обраний із групи, що включає гідроксил,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, аміно, аміно $(C_{1-10})$ алкіл, амінокарбоніл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких є незаміщеним або додатково містить замісники; і

$R_{12}$  обраний із групи, що включає  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил, гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил,  $(C_{3-12})$ циклоарил і гетеро $(C_{2-11})$ циклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника.

20 [0233] Інший спосіб, придатний для одержання сполук згідно із даним винаходом включає:

здійснення реакції сполуки формули  $\text{---}$  з Вихідним Матеріалом I, що має формулу  $\text{---}$  в умовах, у яких утворюється Проміжна Сполука F, що має

формулу  $\text{---}$ ;

зняття захисту із Проміжної Сполуки F в умовах, у яких утворюється проміжна сполука F', що

25 має формулу  $\text{---}$ ;

здійснення сполучення Вихідного Матеріалу III, що має формулу із Проміжною сполукою F' в умовах, у яких утворюється Проміжна Сполука J, що має формулу

зняття захисту, а потім здійснення сполучення Вихідного Матеріалу II, що має формулу

із Проміжною сполукою J в умовах, у яких утворюється продукт, що має

формулу

де

$R_1^p$  являє собою захищену форму  $R_1$ ;

$R_1$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, кожен з яких незалежно обраний із групи, що включає гідроксил,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, аміно, аміно $(C_{1-10})$ алкіл, амінокарбоніл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких є незаміщеним або додатково містить замісники;

$R_2$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-6})$ алкіл, гало $(C_{1-6})$ алкіл, аза $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ оксаалкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

$R_{12}$  обраний із групи, що включає  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил, гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил,  $(C_{3-12})$ циклоарил і гетеро $(C_{2-11})$ циклоарил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника.

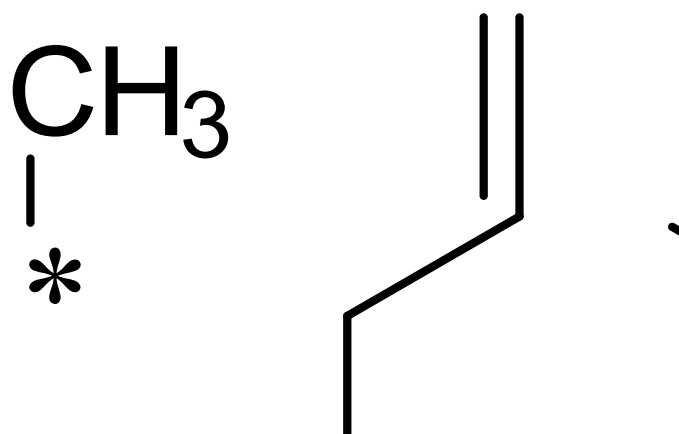
[0234] У всіх описані вище варіантів здійснення способів, у деяких варіантах,  $R_1$  являє собою  $-L-R_{45}$ ,

де

L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_n$ , де n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5; де  $R_{46}$  й  $R_{47}$  кожен незалежно обраний із групи, що включає водень, гідроксил, гідрокси $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ алкокси, оксо, аміно, іміно,  $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{4-6})$ арил $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{1-5})$ арил $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{3-6})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл, гетеро $(C_{1-5})$ циклоалкіл $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{4-6})$ арил, гетеро $(C_{1-5})$ арил,  $(C_{3-6})$ циклоарил і гетеро $(C_{1-5})$ циклоарил, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним; і

$R_{45}$  незалежно обраний із групи, що включає водень, гідроксил, галоген,  $(C_{1-3})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-3})$ алкіл,  $(C_{1-3})$ алкокси, аміно, карбоніламіно, амінокарбоніл, карбоніл, гідроксикарбоніл, арил, гетероарил, циклоалкіл і гетероциклоалкіл, кожен з яких може бути незаміщеним або додатково містити замісники.

[0235] В інших варіантах  $R_1$  обраний із групи, що включає водень,



[0236] В інших варіантах R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає: водень,

[0237] В інших варіантах  $R_1$  обраний із групи, що включає:

[0238] В інших варіантах  $R_1$  обраний із групи, що включає водень,

[0239] В інших варіантах  $R_1$  обраний із групи, що включає водень,

5

[0240] У деяких варіантах способу згідно із даним винаходом,  $R_2$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-6})$ алкіл, гало $(C_{1-6})$ алкіл, аза $(C_{1-6})$ алкіл,  $(C_{1-6})$ оксаалкіл, кожен з яких може бути заміщеним або незаміщеним. В інших варіантах  $R_2$  обраний із групи, що включає незаміщений або заміщений  $(C_{1-6})$ алкіл. В інших варіантах  $R_2$  являє собою метил. В інших

10

варіантах,  $R_2$  являє собою водень.  
[0241] В описаних вище варіантах здійснення способів згідно із даним винаходом,  $R_{12}$  обраний із групи, що включає

5 [0242] У деяких інших варіантах  $R_{12}$  обраний із групи, що включає

[0243] В інших варіантах  $R_{12}$  відповідає формулі

10 [0244] Інший аспект даного винаходу відноситься до сполук, придатних для одержання сполук згідно із даним винаходом.

[0245] В одному варіанті здійснення запропонована проміжна сполука, що відповідає формулі:

де

5  $R_1$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, кожен з яких незалежно обраний із групи, що включає гідроксил,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, аміно, аміно $(C_{1-10})$ алкіл, амінокарбоніл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких є незаміщеним або додатково містити замісники; і

X являє собою групу, що йде.

[0246] В іншому варіанті здійснення запропонована проміжна сполука, що відповідає формулі:

де

20  $R_1$  обраний із групи, що включає водень, карбоніл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, іміно $(C_{1-10})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, кожен з яких незалежно обраний із групи, що включає гідроксил,  $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, аміно, аміно $(C_{1-10})$ алкіл, амінокарбоніл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких є незаміщеним або додатково містить замісники; і

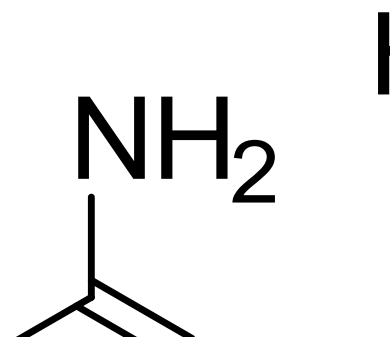
X являє собою групу, що йде.

[0247] У деяких варіантах описаних вище прикладів проміжних сполук згідно із даним винаходом,  $R_1$  обраний із групи, що включає водень,

[0248] У деяких інших варіантах  $R_1$  обраний із групи, що включає водень,



[0249] В інших варіантах R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає водень,



5 [0250] В інших варіантах R<sub>1</sub> обраний із групи, що включає водень,

[0251] В інших варіантах  $R_1$  обраний із групи, що включає

[0252] В інших варіантах,  $R_1$  обраний із групи, що включає водень,

5

[0253] В інших варіантах,  $R_1$  обраний із групи, що включає й

[0254] В інших варіантах,  $R_1$  обраний із групи, що включає й

[0255] В інших варіантах,  $R_1$  являє собою

10

[0256] В інших варіантах,  $R_1$  являє собою

[0257] В інших варіантах,  $R_1$  являє собою

[0258] В інших варіантах,  $R_1$  являє собою

[0259] У деяких варіантах описаних вище варіантів і сполук згідно із даним винаходом,  $R_{12}$  являє собою групу, що йде, обрану із групи, яка включає галоген і заміщений або незаміщений

алкілсульфонат. У деяких варіантах,  $R_{12}$  являє собою бром. В інших варіантах  $R_{12}$  являє собою хлор.

[0260] В інших варіантах  $R_{12}$  являє собою йод. В інших варіантах  $R_{12}$  являє собою трифторметансульфонат.

5 [0261] В іншому варіанті здійснення проміжна сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі:

10 де

$R_a$  обраний із групи, що включає водень,  $(C_{1-6})$ алкіл і захисну групу; і

$R_{12}$  обраний із групи, що включає  $(C_{4-12})$ арил і гетеро $(C_{1-10})$ арил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити 1-3 замісника, незалежно обраних із групи, що включає галоген, нітро, ціано, тіо, алкілтіо,  $(C_{1-10})$ алкокси,  $(C_{1-10})$ галоалкокси, гідрокси, арилокси, гетероарилокси, карбонілокси, карбоніл, алкіламінокарбоніл, аміно,  $(C_{1-10})$ алкіламіно, сульфоніламіно, сульфоніл, аміносульфоніл, сульфініл,  $(C_{1-10})$ алкіл, гало $(C_{1-10})$ алкіл, гідрокси $(C_{1-10})$ алкіл, карбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, тіокарбоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфоніл $(C_{1-10})$ алкіл, сульфініл $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ алкіл, алкоксиалкіл, алкоксикарбонілаалкіл, арилоксиалкіл, гетероарилоксиалкіл,  $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{3-12})$ циклоалкіл $(C_{1-10})$ алкіл, арил $(C_{1-10})$ алкіл, гетеро $(C_{1-10})$ арил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{9-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл, гетеро $(C_{8-12})$ біциклоарил $(C_{1-5})$ алкіл,  $(C_{3-12})$ циклоарил, гетеро $(C_{3-12})$ циклоарил,  $(C_{9-12})$ біциклоалкіл, гетеро $(C_{3-12})$ біциклоалкіл,  $(C_{4-12})$ арил, гетеро $(C_{1-10})$ арил,  $(C_{9-12})$ біциклоарил і гетеро $(C_{4-12})$ біциклоарил.

20 [0262] В іншому варіанті здійснення проміжна сполука згідно із даним винаходом відповідає формулі:

25

[0263] У деяких варіантах описаних вище прикладів сполук згідно із даним винаходом,  $R_a$  являє собою водень. В інших варіантах  $R_a$  являє собою метил. В інших варіантах  $R_a$  являє собою захисну групу, обрану із групи, що включає  $((C_{1-6})_3\text{алкіл})\text{силіл}$ ,  $((C_{1-6})_3\text{алкіл})_k\text{феніл}_k\text{силіл}$ , причому  $k$  дорівнює 0-3, бензил, і тетрагідропіраніл. В інших варіантах  $R_a$  обраний із групи, що включає триметилсиліл, триетилсиліл, триізопропілсиліл, трет-бутилдиметилсиліл і трет-бутилдифенілсиліл. В інших варіантах  $R_a$  являє собою трет-бутилдиметилсиліл. В інших варіантах  $R_a$  являє собою триметилсиліл. В інших варіантах,  $R_a$  являє собою бензил. В інших варіантах,  $R_a$  являє собою тетрагідропіраніл.

35 [0264] У деяких варіантах описаних вище прикладів сполук згідно із даним винаходом,  $R_{12}$  являє собою феніл гетеро $(C_{1-5})$ арил, кожен з яких може бути незаміщеним або містити зазначені 1-3 замісника. В інших варіантах,  $R_{12}$  обраний із групи, що включає галоген,

5 [0265] В інших варіантах  $R_{12}$  обраний із групи, що включає бром,

[0266] В інших варіантах  $R_{12}$  являє собою

- 10 [0267] Конкретні варіанти проміжних сполук згідно із даним винаходом включають, але не обмежені перерахованими: (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-трет-бутилдиметилсиліл оксим;
- 15 (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил оксим;
- (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим;
- 20 (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил оксим;

(R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксим;

(R,Z)-2-(2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)ацетамід;

5 (R,Z)-2-(2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-метилацетамід; і

(R,Z)-2-(2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N,N-диметилацетамід.

10 [0268] Слід зазначити, що сполуки згідно із даним винаходом можуть мати форму фармацевтично прийнятної солі, біорозкладаваного ефіру, біогідролізуємого аміду, біогідролізуємого карбамату, сольвату, гідрату або проліків. Наприклад, сполука необов'язково містить замісник, який *in vivo* може перетворитися в інший замісник, наприклад, кисень.

[0269] Далі слід зазначити, що сполука може бути представлена у виді суміші стереоізомерів, або сполука може бути представлена у виді єдиного стереоізомера.

15 [0270] Відповідно до іншого аспекту запропонована композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів втілення або варіантів. В одному конкретному варіанті композиція являє собою тверду форму, придатну для перорального введення. В іншому конкретному варіанті композиція являє собою рідку форму, придатну для перорального введення. У ще одному конкретному варіанті композиція являє собою таблетку. У ще одному конкретному варіанті композиція являє собою рідку лікарську форму, придатну для парентерального введення.

20 [0271] Згідно із даним винаходом також запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів і прикладів здійснення, причому зазначена композиція придатна для введення шляхом, обраним із групи, що включає пероральне, парентеральне, інтраперитонеальне, внутрішньовенне, внутріартеріальне, черезшкірне, сублінгвальне, внутрім'язове, ректальне, трансбукальне, інтраназальне введення, введення за допомогою ліпосом, введення шляхом інгаляції, вагінальне введення, введення в око й місцеву доставку (наприклад, за допомогою катетера або стента), підшкірне введення, введення в жирову тканину, введення в суглоб або через трахею.

30 [0272] У ще одному з аспектів запропонований набір, що включає сполуку відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів і прикладів здійснення; й інструкції, що включають одну або більше форм інформації, обраних із групи, що включає: зазначення хворобливого стану, при якому варто вводити дану сполуку, інформацію про зберігання даної сполуки, інформацію про дозування й інструкцію щодо того, як вводити дану сполуку. В одному конкретному варіанті набір включає сполуку у формі, що містить велику кількість доз.

35 [0273] У ще одному аспекті даного винаходу запропонований виріб, що включає сполуку відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів і прикладів здійснення; і пакувальні матеріали. В одному варіанті пакувальний матеріал включає контейнер для розміщення сполуки. В одному конкретному варіанті контейнер включає етикетку із зазначенням одного або більше членів групи, що включає: хворобливий стан, при якому варто вводити дану сполуку, інформацію про зберігання, інформацію про дозування та/або інструкції щодо того, як вводити дану сполуку. В іншому варіанті виріб включає сполуку у формі, що містить велику кількість доз.

[0274] Відповідно до іншого аспекту запропонований спосіб терапії, що включає введення суб'єктові сполуки відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів і прикладів здійснення.

45 [0275] Згідно ще одному аспекту запропонований спосіб інгібування HSP90, що включає здійснення контакту HSP90 із сполукою відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів і прикладів здійснення.

[0276] Згідно ще одному аспекту запропонований спосіб інгібування HSP90, що включає забезпечення присутності сполуки відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів і прикладів здійснення в організмі суб'єкта з метою інгібування HSP90 *in vivo*.

50 [0277] Відповідно до іншого аспекту запропонований спосіб інгібування HSP90, що включає введення суб'єктові першої сполуки, яка *in vivo* перетворюється в другу сполуку, причому зазначена друга сполука інгібує HSP90 *in vivo*, і при цьому зазначена друга сполука являє собою сполуку відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів і прикладів здійснення.

55 [0278] Згідно ще одному аспекту запропонований спосіб лікування хворобливого стану, відносно якого HSP90 має активність, яка вносить вклад у патогенез та/або симптоматику даного хворобливого стану, причому зазначений спосіб включає забезпечення присутності сполуки відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів і прикладів здійснення в кількості, терапевтично ефективній для даного хворобливого стану.

[0279] Згідно ще одному аспекту запропонований спосіб лікування хворобливого стану, відносно якого HSP90 має активність, яка вносить вклад у патогенез та/або симптоматику даного хворобливого стану, причому зазначений спосіб включає введення суб'єктові сполуки відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів і прикладів здійснення в кількості, терапевтично ефективній для даного хворобливого стану.

[0280] Відповідно до іншого аспекту запропонований спосіб лікування хворобливого стану, відносно якого HSP90 має активність, яка вносить вклад у патогенез та/або симптоматику даного хворобливого стану, причому зазначений спосіб включає введення суб'єктові першої сполуки, що *in vivo* перетворюється в другу сполуку, причому зазначена друга сполука інгібує HSP90 *in vivo*, і при цьому зазначена друга сполука являє собою сполуку відповідно до будь-якого з описаних вище варіантів і прикладів здійснення.

[0281] У кожному із зазначених вище варіантів хворобливий стан обраний із групи, що включає рак, запалення, запальне захворювання кишечника, псоріаз, артрит і відторгнення трансплантата.

[0282] В одному з варіантів кожного з описаних вище способів хворобливий стан являє собою рак. Рак обраний із групи, що включає плоскоклітинну карциному, астроцитому, саркому Капоші, гліобластому, недрібноклітинний рак легень, рак сечового міхура, рак голови й шиї, меланому, рак яєчника, рак передміхурової залози, рак грудей, дрібноклітинний рак легень, гліому, рак прямої й обідкової кишки, рак сечостатевої системи, рак шлунково-кишкового тракту, рак нирок, ракові захворювання крові, неходжкінську лімфому, лімфому, множинну мієлому, лейкемію (включаючи гостру мієлогенну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію, хронічну лімфоцитарну лейкемію), мієлодиспластичний синдром і мезотеліому.

[0283] В одному з варіантів кожного з описаних вище способів HSP90 являє собою HSP90 $\alpha$ . В іншому варіанті HSP90 являє собою HSP90 $\beta$ .

Солі, гідрати й проліки інгібіторів HSP90

[0284] Варто розуміти, що сполуки, які згідно із даним винаходом можуть бути представлені, необов'язково можна вводити у формі солей, гідратів і проліків, які *in vivo* перетворюються в сполуки згідно із даним винаходом. Наприклад, в об'єм даного винаходу входять перетворення сполук згідно із даним винаходом і використання їх у формі фармацевтично прийнятних солей, одержаних з різних органічних і неорганічних кислот і основ відповідно до відомих процедур.

[0285] У випадку, коли в сполуки згідно із даним винаходом є форма вільної основи, такі сполуки можна приготувати у формі фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною кислотою, наприклад, гідрогалідом, таким як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид; інші мінеральні кислоти й відповідні солі, такі як сульфат, нітрат, фосфат тощо; а також алкіл- і моноарил і моноарилсульфонати, такі як етансульфонат, толуолсульфонат й бензолсульфонат; а також інші органічні кислоти й відповідні солі, такі як ацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, саліцилат й аскорбат. Інші солі приєднання кислот згідно із даним винаходом включають, але не обмежуються перерахованими: адипат, альгінат, аргінат, аспартат, бісульфат, бісульфіт, бромід, бутират, камформат, камфорсульфонат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, циклопентанпропіонат, диглюконат, дигідрофосфат, динітробензоат, додецилсульфат, фумарат, галактерат (з муцинової кислоти), галактуронат, глюкогоптонат, глюконат, глютамат, гліцерофосфат, гемісукцинат, гемісульфат, гептаноат, гексаноат, гіпурат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, 2-гідроксиетансульфонат, йодид, ізотіонат, ізобутират, лактат, лактобінат, малат, малонат, мандалат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногідрофосфат, 2-нафталінсульфонат, нікотинат, нітрат, оксалат, олеат, памоат, пектинат, персульфат, фенілацетат, 3-фенілпропіонат, фосфат, фосфонат і фталат. Варто розуміти, що форми вільних основ звичайно дещо відрізняються від відповідних солей за фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках, але в іншому солі еквівалентні відповідним формам вільних основ для цілей даного винаходу.

[0286] У випадку коли у сполук згідно із даним винаходом є форма вільної кислоти, можуть бути одержані фармацевтично прийнятні солі приєднання основи шляхом здійснення реакції сполуки у формі вільної основи з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою. Прикладами таких основ є гідроксиди лужних металів, включаючи гідроксиди калію, натрію й літію; гідроксиди лужноземельних металів, такі як гідроксиди барію й кальцію; алкоксиди лужних металів, наприклад, етанолат калію й пропанолат натрію; і різні органічні основи, такі як гідроксид амонію, піперидин, діетаноламін й N-метилглютамін. Також передбачені амонійні солі сполук згідно із даним винаходом. Інші солі основ згідно із даним винаходом включають, але не обмежуються перерахованими: солі міді, солі двовалентного й тривалентного заліза, солі літію, магнію, солі двовалентного й тривалентного марганцю, калію,

натрію й цинку. Солі органічних основ включають, але не обмежуються перерахованими: солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщені аміни, включаючи природні заміщені аміни, циклічні аміни й основні іонообмінні смоли, наприклад, аргінін, бетаїн, кафеїн, хлорпрокаїн, холін, N,N'-дибензилетилендіамін (бензатин), дициклогексиламін, діетаноламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабрамін, ізо-пропіламін, лідокаїн, лізин, меглумін, N-метил-D-глюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетаноламін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін і трис-(гідроксиметил)-метиламін (триметанамін). Варто розуміти, що форми вільних кислот звичайно дещо відрізняються від відповідних солей за фізичними властивостями, такими як розчинність у полярних розчинниках, але в іншому солі еквівалентні відповідним формам вільних основ для цілей даного винаходу.

[0287] Сполуки згідно із даним винаходом, які включають основні групи, що містять азот, можуть бути кватернізовані такими агентами, як (C<sub>1-4</sub>) алкілгаліди, наприклад, метил, етил, ізо-пропіл і трет-бутил хлориди, броміди і йодиди; ди(C<sub>1-4</sub>)алкілсульфати, наприклад, диметил, діетил і діаміл сульфати; (C<sub>10-18</sub>)алкілгаліди, наприклад, децил-, додецил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди; а також арил(C<sub>1-4</sub>)алкілгаліди, наприклад, бензилхлорид і феноетилбромід. Таки солі забезпечують одержання як водорозчинних, так і жиророзчинних сполук згідно із даним винаходом.

[0288] N-Оксиди сполук згідно із даним винаходом можуть бути одержані способами, відомими середньому фахівцеві у відповідній галузі. Наприклад, N-оксиди можуть бути одержані шляхом обробки неокисненої форми сполуки окисним агентом (наприклад, трифторпероцтовою кислотою, пермалеїноювою кислотою, пербензойною кислотою, пероцтовою кислотою, метаклоропербензойною кислотою тощо) у підходящому інертному органічному розчиннику (наприклад, галогенованому вуглеводні, такому як дихлорметан) при приблизно 0 °C. В альтернативному варіанті N-оксиди сполук можуть бути одержані з N-оксидів відповідних вихідних матеріалів.

[0289] Похідні – проліки сполук згідно із даним винаходом можуть бути одержані шляхом модифікації замісників сполуки згідно із даним винаходом, які потім *in vivo* перетворюються в інші замісники. Слід зазначити, що в багатьох випадках самі проліки входять в об'єм сполук згідно із даним винаходом. Наприклад, проліки можуть бути одержані шляхом здійснення реакції сполуки з карбамалуючим агентом (наприклад, 1,1-ацилоксиалкілкарбонохлоридатом, пара-нітрофенілкарбонатом тощо) або з ацилюючим агентом. Подальші приклади способів одержання проліків описані в Saulnier et al.(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985.

[0290] Також можуть бути одержані захищені похідні сполук згідно із даним винаходом. Приклади методик, які можна застосовувати для одержання захисних груп і їх видалення, можна знайти в P.G.M. Wuts and T.W. Greene in "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" 4th edition, John Wiley and Sons, 2007.

[0291] Сполуки згідно із даним винаходом також можуть бути легко одержані або сформовані в процесі здійснення способів згідно із даним винаходом у формі сольватів (наприклад, гідратів). Гідрати сполук згідно із даним винаходом можуть бути легко одержані шляхом рекристалізації із суміші водного/органічного розчинників, таких як діоксин, тетрагідрофуран або метанол.

[0292] У даному описі "Фармацевтично прийнятна сіль" включає будь-яку сполуку згідно із даним винаходом, яку застосовують у формі солі, зокрема, якщо сіль забезпечує покращену фармакокінетику сполуки в порівнянні з вільною формою сполуки або іншою сольовою формою сполуки. Форма фармацевтично прийнятної солі може також у першу чергу забезпечувати бажані фармакокінетичні властивості сполуки, яких вона раніше не мала, і може навіть позитивно впливати на сполуку відносно її терапевтичної активності в організмі. Прикладом фармакокінетичної властивості, на яку може бути здійснено позитивний вплив, є шлях, яким дана сполука транспортується через мембрану клітини, що у свою чергу може прямо і позитивно впливати на усмоктування, розподіл, біотрансформацію й виведення сполуки. Хоча шлях введення фармацевтичної композиції має важливе значення, і різні анатомічні, фізіологічні й патологічні фактори можуть значно знизити біодоступність, розчинність сполуки звичайно залежить від природи конкретної солі, яка використовується. Для фахівця очевидно, що водний розчин сполуки забезпечує найбільш швидке усмоктування сполуки в організмі суб'єкта, якого лікують, а жирові розчини й суспензії, а також тверді лікарські форми сповільнюють усмоктування сполуки.

Застосування сполук згідно із даним винаходом

[0293] Одна група симптомів, для лікування яких можна використовувати інгібітори HSP90 згідно із даним винаходом являє собою симптоми, що включають небажану або неконтрольовану проліферацію клітин. Такі симптоми включають доброякісні пухлини, різні типи ракових захворювань, таких як первинні пухлини й метастази пухлин, рестеноз, (наприклад поразка серцевих, сонних і церебральних судин), аномальна стимуляція клітин ендотелію (атеросклероз), ушкодження тканин організму в результаті хірургічного втручання, аномальне загоєння ран, захворювань, які призводять до фіброзу тканин, травми від повторюваних рухів, порушення тканин, які не є високо васкуляризованими, проліферативні реакції, пов'язані із трансплантацією органів, нейродегенеративні захворювання, включаючи хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, хворобу Хантінгтона й пріонні захворювання, запалення й захворювання, пов'язані із запаленням, такі як біль, головні болі, лихоманка, артрит, астма, бронхіт, тендоїт, екзема, запальне захворювання кишечника й захворювання, що залежать від ангиогенезу, такі як рак, артрит, діабетична ретинопатія, вікова дегенерація жовтої плями (AMD) й інфекційні захворювання, зокрема, грибові інфекції, вірусні захворювання, включаючи, але не обмежуючись перерахованими: захворювання, викликані вірусом гепатиту В (HBV), вірусом гепатиту С (HCV) і вірусом простого герпесу типу 1 (HSV-1), захворювання серцевосудинної і центральної нервової систем<sup>3,4,5,6,7</sup>.

[0294] У цілому, клітини в доброякісних пухлинах зберігають свої диференційовані ознаки й не діляться повністю неконтрольованим чином. Доброякісна пухлина зазвичай локалізована й не утворює метастази. Конкретні типи доброякісних пухлин, які можна лікувати інгібіторами HSP90 згідно із даним винаходом включають гемангіоми, гепатоцелюлярні аденоми, кавернозні гемангіоми, фокальну нодулярну гіперплазію, нейроми слухового нерва, нейрофіброму, цистаному жовчних проток, фіброму, ліпоми, лейоміоми, мезотеліоми, тератоми, міксом, нодулярну регенеративну гіперплазію, трахому й піогенні гранулеми.

[0295] У випадку злоякісних пухлин клітини стають недиференційованими, не відповідають на сигнали контролю росту з боку організму й розмножуються неконтрольованим чином. Злоякісні пухлини інвазивні й здатні до розповсюдження у віддалені ділянки (метастазування). Злоякісні пухлини зазвичай ділять на дві категорії: первинні й вторинні. Первинні пухлини виникають безпосередньо в тканині, де їх виявляють. Вторинні пухлини або метастази утворюються в іншій ділянці організму, але розповсюджуються у віддалені органи. Звичайні шляхи метастазування являють собою пряме проростання в прилеглі структури, розповсюдження по кровоносній або лімфатичній системах і розповсюдження уздовж шарів тканин і порожнин організму (перетонеальна рідина, цереброспінальна рідина тощо).

[0296] Конкретні типи ракових захворювань або злоякісних пухлин, первинних або вторинних, які можна лікувати з використанням інгібіторів HSP90 згідно із даним винаходом включають, але не обмежуються наступними: лейкомія, рак молочної залози, рак сечостатевої системи, рак шкіри, рак кістки, рак передміхурової залози, рак печінки, рак легень, рак мозку, рак гортані, рак жовчного міхура, рак підшлункової залози, рак прямої кишки, рак парашитовидної залози, рак щитовидної залози, надпочечників, нервової тканини, сечового міхура, голови й шиї, товстої кишки, шлунку, товстої кишки, шлунку, рак прямої й товстої кишки, бронхів, нирок, базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома виразкового й папілярного типів, метастазуюча карцинома шкіри, остеосаркома, саркома Евінга, ретикулосаркома, мієлома, гігантоклітинна саркома, дрібноклітинна пухлина легень, недрібноклітинна пухлина легень, пухлина острівкових клітин, первинна пухлина мозку, гострі й хронічні лімфоцитарні та гранулоцитарні пухлини, волосковоклітинні пухлини, аденома, гіперплазія, карцинома спинного мозку, феохромоцитома, невроми слизової оболонки, інтестинальні гангліонейроми, гіперпластична пухлина рогівкового нерва, пухлина марфаноїдного зовнішнього виду, пухлина Вільма, семінома, пухлина яєчника, лейоміома, дисплазія й in situ карцинома шийки матки, нейробластома, ретинобластома, карцинома м'яких тканин, злоякісний карциноід, місцеві ураження шкіри, рак шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини крові, мієлодиспластичний синдром, грибові мікози, рабдоміосаркома, астроцитом, неходжкінська лімфома, саркома Капоші, остеогенна й інші саркоми, злоякісна гіперкальцемія, гіпернефрома, справжня поліцитемія, аденокарцинома, мультиформна гліобластома, гліома, лейкомія (включаючи гостру мієлогенну лейкомію, хронічну мієлогенну лейкомію, хронічну лімфоцитарну лейкомію), лімфоми, злоякісні меланоми, плоскоклітинні карциноми й інші саркоми.

[0297] Інгібітори HSP90 згідно із даним винаходом можна також використовувати для лікування абнормальної проліферації клітин внаслідок ушкодження тканин у ході хірургічного втручання. Такі ушкодження можуть виникати в результаті різноманітних хірургічних процедур, таких як операції на суглобах, операції на кишечнику й утворення келоїдних рубців.



Захворювання, які викликають утворення фіброзної тканини, включають емфізему. Порушення в результаті повторюваних рухів, які можна лікувати згідно із даним винаходом, включають синдром зап'ястного тунелю. Приклад порушення, пов'язаного із проліферацією клітин, яке можна лікувати згідно із даним винаходом, включає рак кістки.

5 [0298] Проліферативні реакції, зв'язані трансплантацією органів, які можна лікувати з використанням інгібіторів HSP90 згідно із даним винаходом, включають проліферативні відповіді, які вносять вклад у можливе відторгнення органа або пов'язані з ним ускладнення. Зокрема, такі проліферативні реакції можуть виникати в ході трансплантації серця, легень, печінки, нирок й інших органів або систем тіла.

10 [0299] Анормальний ангиогенез, який можна лікувати з використанням даного винаходу, включає анормальний ангиогенез, що супроводжує ревматоїдний артрит, ішемічно-реперфузійний набряк й ушкодження мозку, ішемію кори, гіперплазію й гіперваскуляризацію яєчників (синдром полікістозних яєчників), ендометріоз, псоріаз, діабетичну ретинопатію й інші ангиогенні захворювання очей, такі як ретинопатія недоношених (ретролентальна фіброплазія)

15 дегенерація жовтої плями, відторгнення трансплантата рогиовиці, нейроваскулярна глаукома й синдром Остера-Вебера.

[0300] Приклади пов'язаних з неконтрольованим ангиогенезом захворювань, які можна лікувати згідно із даним винаходом включають, але не обмежуються перерахованими: неоваскуляризація сітківки/судинної оболонки й неоваскуляризація рогиовиці. Приклади неоваскуляризації сітківки/судинної оболонки включають, але не обмежуються перерахованими:

20 захворювання Бетца (Bests), міому, ямки диска зорового нерва, хворобу Старгарта, Хворобу Педжета, оклюзію вен, оклюзію артерій, серповидно-клітинну анемію, саркоїд, сифіліс, еластичну псевдоксантому, каротидну обструкцію, хронічний увеїт, вітрит, мікобактеріальні інфекції, хворобу Лайма, системний червоний вівчак, ретинопатію недоношених, хворобу Ілза,

25 діабетичну ретинопатію, дегенерацію жовтої плями, хворобу Бекета, інфекції, що викликають ретиніт або запалення судинної оболонки ока, можливо гістоплазмоз, проміжний увеїт, хронічне відшарування сітківки, синдроми гіперв'язкості, травми й ускладнення після втручання з використанням лазера, захворювання, пов'язані з неоваскуляризацією куточка ока, і захворювання, викликані анормальною проліферацією судинно-волокнуистої або фіброзної

30 тканини, включаючи всі форми вітреоретинопатії. Приклади неоваскуляризації рогиовиці включають, але не обмежуються перерахованими: епідемічний кератокон'юнктивіт, дефіцит вітаміну А, перевтому від контактних лінз, аропічний кератит, верхній лімбальний кератокон'юнктивіт, сухий кератокон'юнктивіт, синдром С'єргена, червоні вугрі, фліктенулез, діабетична ретинопатія, ретинопатія недоношених, відторгнення трансплантата рогиовиці,

35 виразка Мурена, крайова дегенерація Тер'єна, крайовий кератоліз, поліартерит, саркоїдоз Вегенера, запалення склери, пемфігоїд, радіальна кератотомія, неоваскулярна глаукома й ректорентальна фіброплазія, сифіліс, інфекція мікобактеріями, жирове переродження, хімічні опіки, грибкові виразки, інфекція простим вірусом Герпеса, інфекція вірусом оперізуючого герпесу, інфекція, викликана найпростішими й саркома Капоші.

40 [0301] Хронічні запальні захворювання, пов'язані з неконтрольованим ангиогенезом, також можна лікувати інгібіторами HSP90 згідно із даним винаходом. Хронічне запалення залежить від безперервного проростання капілярів, яке забезпечує приплив клітин запалення. Приплив і присутність клітин запалення забезпечує утворення гранулем і таким чином підтримує стан хронічного запалення. Пригнічення ангиогенезу за допомогою інгібітору HSP90 або в комбінації з

45 іншими протизапальними агентами можуть запобігти утворенню гранулем і таким чином, полегшать захворювання. Приклади хронічних запальних захворювань включають, але не обмежуються перерахованими: запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона й виразковий коліт, псоріаз, саркоїдит і ревматоїдний артрит.

[0302] Запальні захворювання кишечника, такі як хвороба Крона і виразковий коліт, характеризуються хронічним запаленням й ангиогенезом у різних відділах шлунково-кишкового тракту. Наприклад, хвороба Крона виникає у формі трансмурального запального захворювання, яке найбільш часто вражає дистальну подвздошну кишку й пряму кишку, але може виникати в

50 будь-якій частині шлунково-кишкового тракту, від рота до ануса й прианальній області. Пацієнти із хворобою Крона звичайно страждають хронічною діареєю, асоційованою з абдомінальним болем, лихоманкою, анорексією, втратою ваги, а також здуттям живота. Виразковий коліт також являє собою хронічне, неспецифічне запальне й виразкове захворювання, що виникає в слизовій оболонці товстої кишки й характеризується кривавою діареєю. Запальні захворювання кишечника звичайно викликаються хронічним гранулематозним запаленням в шлунково-кишковому тракті, що включає утворення нових судин, оточених оболонкою із запальних клітин.

60 Пригнічення ангиогенезу інгібіторами згідно із даним винаходом, імовірно, забезпечить

пригнічення утворенню нових капілярів і запобігання утворенню гранулем. Запальні захворювання кишечника також мають додаткові кишкові прояви, такі як поразки шкіри. Такі поразки характеризуються запаленням й ангіогенезом і можуть виникати в багатьох ділянках поза шлунково-кишковим трактом. Інгібування ангіогенезу інгібіторами HSP90 згідно із даним

5 винаходом може знизити приплив клітин запалення й запобігти утворенню ушкоджень.

[0303] Саркоїдит, інше запальне захворювання, характеризується як мультисистемне грануломатозне порушення. Гранулеми при цьому захворюванні можуть утворюватися в будь-якій ділянці тіла. Відповідно, симптоми залежать від ділянки із гранулемами, а від активності захворювання. Гранулеми утворені розростаннями капілярів, які забезпечують постійну

10 доставку живлення клітинам запалення. Застосування інгібіторів HSP90 згідно із даним винаходом для пригнічення ангіогенезу, може привести до пригнічення утворення таких гранулем. Псоріаз, який також є хронічним запальним рецидивуючим захворюванням, характеризується папулами й бляшками різного розміру. Лікування з використанням таких

15 інгібіторів окремо або в комбінації із протизапальними агентами, імовірно, забезпечить запобігання утворенню нових кровоносних судин, необхідних для підтримки характерних

поразок і полегшення симптомів у пацієнта.

[0304] Ревматоїдний артрит (РА) також являє собою хронічне запальне захворювання, яке характеризується неспецифічним запаленням периферичних суглобів. Вважають, що

20 кровоносні судини в синовіальній вистилці також піддаються ангіогенезу. На додаток до утворення нових судинних мереж, клітини ендотелію вивільняють фактори й активні молекули кисню, що приводить до росту пануса й руйнування хряща. Фактори, залучені до ангіогенезу можуть брати активну участь і сприяти підтримці стану хронічного запалення при ревматоїдному артриті. Лікування з використанням інгібіторів HSP90 згідно із даним винаходом

25 окремо або в комбінації з антиревматоїдними агентами, можливо, забезпечить запобігання утворення нових кровоносних судин, необхідних для підтримки хронічного запалення й забезпечать полегшення симптомів у пацієнта, що страждає РА.

#### Комбінована терапія

[0305] Різноманітні терапевтичні агенти можуть діяти, аддитивно або синергитично дії інгібіторів HSP90 згідно із даним винаходом. Комбіновані засоби терапії, які включають одну або

30 більше сполук згідно із даним винаходом з одним або більше іншими терапевтичними агентами можна використовувати, наприклад, для: 1) посилення терапевтичного ефекту (ефектів) однієї або більше сполук згідно із даним винаходом та/або зазначених одного або більше терапевтичних агентів; 2) зниження побічних ефектів однієї або більше сполук згідно із даним винаходом та/або зазначених одного або більше терапевтичних агентів; та/або 3) зниження

35 ефективної дози однієї або більше сполук згідно із даним винаходом та/або зазначених одного або більше терапевтичних агентів. Слід зазначити, що комбінована терапія включає випадок, коли агенти вводять до або після один одного (послідовне введення), а також випадок, коли агенти вводять одночасно.

[0306] Приклади таких терапевтичних агентів, які можна використовувати в комбінації з інгібіторами HSP90 включають, але не обмежуються перерахованими: засоби проти проліферації клітин, протиракові агенти, алкілюючі агенти, антибіотичні агенти, гормональні агенти, агенти рослинного походження й біологічні агенти.

[0307] Засоби проти проліферації клітин (антипроліферативні агенти) – це агенти, які пригнічують небажану й неконтрольовану проліферацію клітин. Приклади антипроліферативних агентів, які можна використовувати в комбінації з інгібіторами HSP90 згідно із даним винаходом

45 включають, але не обмежуються перерахованими: ретиноїдну кислоту та її похідні, 2-метоксиестрадіол, білок ANGIOSTATIN™, білок ENDOSTATIN™, сурамін, скваламін, тканинний інгібітор металопротеїнази-1, тканинний інгібітор металопротеїнази-2, інгібітор активатора плазміногену-1, інгібітор активатора плазміногену-2, хрящовий інгібітор, паклітаксел, тромбоцитарний фактор 4, протамін сульфат (клупеїн), сульфатовані похідні хітину (одержані з панцира краба-стригуна), сульфатований комплекс полісахарид-пептидоглікан (sp-pg), стауроспорин, модулятори метаболізму матрикса, включаючи, наприклад, аналоги проліну ((1-азетедин-2-карбонова кислота (LACA), цисгідроксипролін, d,l-3,4-дегідропролін, тіапролін, бета-амінопропіонітрил фумарат, 4-пропіл-5-(4-піридиніл)-2(3H)-оксазолон, метотрексат, мітоксантрон, гепарин, інтерферони, 2 макроглобулін-сироватка, chimp-3, хімогестин, бета-циклодекстрин тетрадекасульфат, епонеміцин; фулагілін, золота натрій-тіомалат, d-пеніциламін (CDPT), бета-1-антиколагеназа-сироватка, альфа-2-антиплазмін, бісантрон, лобензарит динатрій, n-(2-карбоксифеніл-4-хлорантронілової кислоти динатрій або "CCA", талідомід, ангостатичний стероїд, карбоксиаміноімідазол, інгібітори металопротеїназ, такі як BB94. Інші

60 антиангіогенні агенти, які можна застосовувати, включають антитіла, переважно моноклональні

антитіла до наступних ангіогенних факторів росту: bFGF, aFGF, FGF-5, ізоформи VEGF, VEGF-C, HGF/SF й Ang-1/Ang-2. Ferrara N. and Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) Nature Medicine 5:1359-1364.

[0308] Алкілюючі агенти являють собою багатофункціональні сполуки, які мають здатність заміщати іони водню алкільними групами. Приклади алкілюючих агентів включають, але не обмежуються перерахованими: бісхлоретилами́ни (азотвмісні іприти, наприклад хлорамбуцил, циклофосфамід, ізофосфамід, мехлоретамін, мелфалан, уроіприт), азириди́ни (наприклад тіотепа), алкіл алкон сульфони́ати (наприклад бусульфан), нітрососечовини (наприклад крамустин, ломустин, стрептозоцин), некласичні алкілюючі агенти (алтретамін, декарбазин і прокарбазин), сполуки платини (карбопластин і циспластин). Зазначені сполуки реагують із фосфат-, аміно-, гідроксил-, сульфгідрильною, карбоксильною й імідазольною групами. У фізіологічних умовах зазначені лікарські засоби іонізуються й утворюють позитивно заряджений іон, який приєднується до чутливих нуклеїнових кислот і білків, що приводить до блокування клітинного циклу та/або загибелі клітин. Комбіновані терапевтичні засоби, що включають інгібітор HSP90 й інгібуючий агент, можливо будуть здійснювати синергетичну дію на ракову пухлину й забезпечувати побічні ефекти, пов'язані із цими хіміотерапевтичними агентами.

[0309] Антибіотичні агенти являють собою групу лікарських засобів, одержуваних аналогічно антибіотикам шляхом модифікації природних продуктів. Приклади антибіотичних агентів включають, але не обмежуються перерахованими: антрациклі́ни (наприклад доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин й антрацендіон), мітоміцин С, блеоміцин, дактиноміцин, плікатоміцин. Такі антибіотичні агенти порушують ріст клітин шляхом направленої впливу на різні компоненти клітини. Наприклад, вважається, що антрацикліни впливають на активність ДНК топоізомерази II в областях транскрипційно активної ДНК, що приводить до появи розривів у нитках ДНК. Вважається, що блеоміцин хелатує залізо й утворює активований комплекс, який потім зв'язується з основами ДНК, що призводить до розривів ниток і загибелі клітин. Комбінована терапія, що включає інгібітор HSP90 й антибіотичний агент, можливо буде здійснювати синергетичну дію на ракову пухлину й знижувати побічні ефекти, пов'язані із зазначеними хіміотерапевтичними агентами.

[0310] Антиметаболічні агенти являють собою групу лікарських засобів, які впливають на метаболічні процеси, життєво важливі для фізіології й проліферації ракових клітин. Активно проліферуючим клітинам необхідний безперервний синтез великих кількостей нуклеїнових кислот, білків, жирів й інших життєво важливих компонентів клітини. Багато антиметаболітів інгібують синтез пуринових або піримідинових нуклеозидів або інгібують ферменти реплікації ДНК. Деякі антиметаболіти впливають на синтез нуклеозидів і РНК та/або метаболізм амінокислот, а також синтез білків. Порушуючи синтез життєво необхідних компонентів клітини антиметаболіти можуть сповільнити або блокувати ріст ракових клітин. Приклади антиметаболічних агентів включають, але не обмежуються перерахованими: фторурацил (5-FU), флоксуридин (5-FUdR), метотрексат, лейковорин, гідроксисечовину, тіогуанін (6-TG), меркаптопурин (6-MP), цитрабін, пентостатин, флударабін фосфат, кладрибін (2-CDA), аспарагіназу й гемцитабін. Комбінований терапевтичний засіб, що включає інгібітор HSP90 й антиметаболічний агент може здійснювати синергетичний вплив на ракові пухлини й знижувати побічні ефекти, пов'язані із зазначеними хіміотерапевтичними агентами.

[0311] Гормональні агенти являють собою групу лікарських засобів, які регулюють ріст і розвиток відповідних органів-мішеней. Більшість гормональних агентів становить група зі статевих стероїдів та їх аналогів і похідних, таких як естрогени, андрогени й прогестини. Ці гормональні агенти можуть служити антагоністами рецепторів статевих гормонів і знижувати експресію рецепторів і транскрипцію життєво важливих генів. Прикладами таких гормональних агентів є синтетичні естрогени (наприклад, діетилстибестрол), антиестрогени (наприклад тамоксифен, тореміфен, флуоксиместерол і ралоксифен), антиандрогени (бікалутамід, нілутамід і длютамід), інгібітори ароматази (наприклад, аміноглютетимід, анастрозол і тетразол), кетоконазол, гозерелін ацетат, лейпролін, манестрол ацетат і міфепрестон. Комбінований терапевтичний засіб, що включає інгібітор HSP90 і гормональний агент може здійснювати синергетичний вплив на ракове захворювання, знижувати побічні ефекти, пов'язані із зазначеними хіміотерапевтичними агентами.

[0312] Агенти рослинного походження являють собою групу лікарських засобів, які одержані з рослин або модифіковані на основі молекулярної структури таких агентів. Приклади агентів рослинного походження включають, але не обмежуються перерахованими: алкалоїди барвінку (наприклад, вінкрестин, вінбластин, віндезин, вінзолідин і вінорелбін), подофілотоксини (наприклад, етопозид (VP-16) і теніпозид (VM-26)) і таксани (наприклад, паклітаксел і доцетаксел). Ці агенти рослинного походження зазвичай діють як антимітотичні агенти, які

зв'язують тубулін і пригнічують мітоз. Вважається, що подофілотоксини, такі як етопозид, порушують синтез ДНК шляхом взаємодії з топоізомеразою II, що приводить до розривів нитки ДНК. Комбінований терапевтичний засіб, що включає інгібітор HSP90 й агент рослинного походження може здійснювати синергетичний вплив на рак і знижувати побічні ефекти, пов'язані із зазначеними хіміотерапевтичними агентами.

[0313] Біологічні агенти являють собою групу агентів, які викликають зворотний розвиток ракового захворювання/пухлини при використанні окремо або в комбінації з хіміотерапією та/або радіотерапією. Приклади біологічних агентів включають, але не обмежуються перерахованими: імуномодулюючі білки, такі як цитокіни, моноклональні антитіла до антигенів пухлин, гени-супресори пухлин і протиракові вакцини. Комбінований терапевтичний засіб, що включає інгібітор HSP90 і біологічний агент може здійснювати синергетичний вплив на рак, підсилювати імунні реакції пацієнта на туморогенні сигнали і знижувати побічні ефекти, пов'язані із зазначеними хіміотерапевтичними агентами.

[0314] Цитокіни мають потужну імуномодулюючу активність. Деякі цитокіни, такі як інтерлейкін-2 (IL-2, альдеслейкін) й інтерферон, продемонстрували протипухлинну активність і були схвалені для лікування пацієнтів з метастазуючою карциномою нирок й метастазуючою злоякісною меланою. IL-2 являє собою фактор росту Т-лімфоцитів, який відіграє центральну роль в опосередковуваних Т-лімфоцитами імунних відповідях. Вважається, що селективна дія IL-2 на деяких пацієнтів є результатом клітинної імунної відповіді, яка відрізняє "своє" від «чужого». Приклади інтерлейкінів, які можна використовувати в комбінації з інгібіторами HSP90 включають, але не обмежуються перерахованими: інтерлейкін 2 (IL-2), а також інтерлейкін 4 (IL-4), інтерлейкін 12 (IL-12).

[0315] Інтерферон включає більше 23 родинних підтипів з активностями, що перекриваються, причому кожен з підтипів ІФН включений в об'єм даного винаходу. ІФН продемонстрував активність відносно солідних пухлин і злоякісних захворювань крові, причому останні виявилися особливо чутливими.

[0316] Інші цитокіни, які можна використовувати в комбінації з інгібітором HSP90, включають цитокіни, які демонструють глибокий вплив на гематопоез й імунні функції. Приклади таких цитокінів включають, але не обмежуються перерахованими: еритропоетин, гранулоцит-CSF (філграстин), і колонієстимулюючий фактор гранулоцитів і макрофагів (саргамостим). Ці цитокіни можна використовувати в комбінації з інгібітором HSP90 для зниження індукованою хіміотерапією мієлопоетичної токсичності.

[0317] Також у комбінації з інгібітором HSP90 можна використовувати інші імуномодулюючі агенти, які не відносяться до цитокінів. Приклади таких імуномодулюючих агентів включають, але не обмежуються перерахованими: бацилу Кльмета-Герена, левамизол й октреодит, октапептид тривалої дії, який імітує ефекти природного гормону соматостатину.

[0318] Моноклональні антитіла з антигенами пухлин – це антитіла, що виробляються у відповідь на антигени, експресуємі пухлинами, переважно, пухлин-специфічні антигени. Наприклад, моноклональне антитіло HERCEPTIN® (Траструцумаб, Trastuzumab) виробляється до рецептора 2 епідермального фактора росту людини 2 (HER2), експресія якого підвищені в деяких пухлинах молочної залози, включаючи метастазуючий рак молочної залози. Підвищена експресія білка HER2 асоційована з більш агресивним захворюванням і більш несприятливим клінічним прогнозом. HERCEPTIN® використовується як агент монотерапії для лікування пацієнтів з метастазуючим раком молочної залози, при якому експресія білка HER2 пухлиною підвищена. Комбінована терапія, що включає інгібітор HSP90 й HERCEPTIN® може здійснювати синергетичний вплив на пухлини, зокрема, на метастатичні ракові пухлини.

[0319] Другим прикладом моноклональних антитіл до антигенів пухлини є RITUXAN® (ритуксимаб), який виробляється у відповідь на CD20 на клітинах лімфоми й селективно знижує кількість нормальних і злоякісних CD20<sup>+</sup> пре-В і зрілих В-лімфоцитів. RITUXAN® використовують окремо для лікування пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною низькодиференційованою або фолікулярною CD20<sup>+</sup>, В-клітинною неходжкінською лімфоною. Комбінований терапевтичний засіб, що включає інгібітор HSP90 й RITUXAN® можливо буде здійснювати синергетичний вплив не тільки на лімфому, але також на інші види й типи злоякісних пухлин.

[0320] Гени-супресори пухлин являють собою гени, які пригнічують ріст клітин і цикли розподілу, запобігаючи, таким чином, розвитку новоутворень. Мутації в генах-супресорах пухлин приводять до того, що клітини не реагують на один або більше компонентів мережі інгібуючих сигналів, переборюють контрольні точки клітинного циклу, що приводить до більш інтенсивного контрольованого росту клітин раку. Приклади генів-супресорів пухлин включають, але не обмежуються перерахованими: DPC-4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA1 й BRCA2. DPC-

4 бере участь у розвитку раку підшлункової залози й бере участь у цитоплазматичних механізмах пригнічення розподілу клітин. NF-1 кодує білок, який пригнічує Ras, інгібіторний білок цитоплазми. NF-1 бере участь у розвитку нейрофібром і феохромоцитом нервової системи, а також мієлоїдної лейкемії. NF-2 кодує ядерний фактор, який бере участь в розвитку мєнінгіоми, шваноми, й епендіоми нервової системи. RB кодує білок pRB, ядерний фактор, який є основним інгібітором клітинного циклу. RB бере участь у розвитку ретинобластоми, а також раку кісток, сечового міхура, дрібноклітинного раку легень, а також раку молочної залози. P53 кодує білок p53, який регулює розподіл клітин і може викликати апоптоз. Мутації та/або інактивація p53 виявляються в різноманітних ракових пухлинах. WT1 бере участь у розвитку пухлини Вільмса (рак нирок). BRCA1 бере участь у розвитку раку молочної залози і яєчників, а BRCA2 бере участь у розвитку раку молочної залози. Гени-супресори пухлин можуть бути перенесені в клітини пухлин, де вони здійснюють свою функцію по пригніченню пухлини. Комбінований терапевтичний засіб, що включає інгібітор HSP90 і супресор пухлини, можливо, буде здійснювати синергетичні ефекти на пацієнтів з різними раковими пухлинами.

[0321] Протиракові вакцини являють собою групу агентів, які викликають специфічну імунну відповідь організму на пухлини. Більшість досліджуваних, розроблюваних й таких, що проходять клінічні випробування, протиракових вакцин являють собою пухлино-асоційовані антигени (ТАА). ТАА – це структури (тобто білки, ферменти або вуглеводи), які присутні на пухлинних клітинах або відсутні, або присутні в менших кількостях на нормальних клітинах. Завдяки тому, що ці структури є досить унікальними для клітин пухлини, ТАА забезпечують мішені, які імунна система може розпізнавати й руйнувати. Приклади ТАА включають, але не обмежуються перерахованими: гангліозиди (GM2), простат-специфічний антиген (PSA),  $\alpha$ -фетопротейн (AFP), онкофетальний антиген (CEA) (продукуємий пухлинами товстої кишки й іншими, наприклад, пухлинами молочної залози, легень, шлунка й підшлункової залози), антигени, асоційовані з меланою (MART-1, gp100, MAGE 1,3 тирозиназа), фрагменти Е6 й Е7 папіломавірусу, цілі клітини або частини/лізати антологічних клітин пухлини й алогенних клітин пухлини.

[0322] Для посилення імунної відповіді на ТАА можна використовувати ад'ювант. Приклади ад'ювантів включають, але не обмежуються перерахованими: бацилу Кальмета-Герена (BCG), ендотоксини-ліпополісахариди, гемоціанін равлика (GKLH), інтерлейкін-2 (IL-2), колонієстимулюючий фактор гранулоцитів-макрофагів (GM-CSF) і цитоксан, хіміотерапевтичний агент, який у низьких дозах, як вважають, знижує індукуєму пухлиною імуносупресію.

Композиції, що включають інгібітори HSP90

[0323] У сполученні зі сполуками згідно із даним винаходом можна використовувати різноманітні композиції й шляхи введення. Такі композиції можуть включати, на додаток до сполуки згідно із даним винаходом, звичайні фармацевтичні наповнювачі й інші фармацевтично неактивні агенти. Додатково, композиції можуть включати активні агенти на додаток до сполук згідно із даним винаходом. Такі додаткові агенти можуть включати додаткові сполуки згідно із даним винаходом та/або один або більше інших фармацевтичних агентів.

[0324] Композиції можуть мати газоподібну, рідку, напіврідку або тверду форму, й виготовлені таким чином, щоб бути придатними для обраного шляху введення. Для перорального введення зазвичай використовують капсули й таблетки. Для парентерального введення зазвичай використовують відновлені ліофілізовані порошки, приготівлені, як описано в даній заявці.

[0325] Композиції, що включають сполуки згідно із даним винаходом можна вводити або вводити спільно перорально, парентерально, інтрaperитонеально, внутрієвенно, внутріартеріально, трансдермально, сублінгвально, через слизові, ректально, трансбукально, інтраназально, з використанням ліпосом, шляхом інгаляції, вагінально, внутрієчно, шляхом місцевої доставки (наприклад, за допомогою катетера або стента), підшкірно, у жирову тканину, у суглоб або в трахею. Сполуки та/або композиції згідно із даним винаходом можна також вводити або вводити спільно в лікарських формах з уповільненим вивільненням.

[0326] Інгібітори HSP90 та композиції, що їх включають, можна вводити або вводити спільно в будь-якій стандартній лікарській формі. Спільне введення в контексті даного винаходу означає введення більше ніж одного терапевтичних агентів, один із яких включає інгібітор HSP90, у ході погодженого лікування для досягнення покращеного клінічного результату. Таке спільне введення може бути одночасним, тобто відбуватися в періоди часу, що перекриваються.

[0327] Розчини або суспензії, використовувані для парентерального, внутрішкірного, підшкірного або топічного введення можуть необов'язково включати один або більше з наступних компонентів: стерильний розріджувач, такий як вода для ін'єкцій, сольовий розчин, нелетуча олія, поліетилєнглїколь, гліцерин, пропіленглїколь або інші синтетичні розчинники; антимікробні агенти, такі як бензиловий спирт і метилпарабени; антиоксиданти, такі як

аскорбінова кислота й бісульфіт натрію; хелатуючі агенти, такі як етилендіамінтетраоцтова кислота (ЕДТА); буфери, такі як ацетати, цитрати й фосфати; засоби для регулювання тоничності, такі як хлорид натрію або декстроза, і засоби для регулювання кислотності й лужності композиції, такі як лужні або кислі агенти, наприклад, карбонати, бікарбонати, фосфати, соляна кислота й органічні кислоти, такі як оцтова кислота й лимонна кислота. Препарати для парентерального введення можуть бути додатково поміщені в ампули, одноразові шприци або сосуди, що містять одну або велику кількість доз, виконані зі скла, пластику або іншого підходящого матеріалу.

[0328] У випадку коли сполуки згідно із даним винаходом недостатньо розчинні, можна використовувати методи солюбілізації сполук. Такі методи відомі фахівцям і включають, але не обмежуються перерахованими: використання співрозчинників, таких як диметилсульфоксид (ДМСО), використання поверхнево-активних речовин, таких як TWEEN, або розчинення у водному бікарбонаті натрію. Похідні сполук, такі як проліки сполук, також можна використовувати для виготовлення ефективних фармацевтичних композицій.

[0329] Після змішування або додавання сполук згідно із даним винаходом в композицію, можливо утворюється розчин, суспензія, емульсія або щось подібне. Форма одержаної композиції буде залежати від ряду факторів, включаючи передбачуваний шлях введення й розчинність сполуки в обраному носії або середовищі. Ефективна концентрація, що необхідна для зниження проявлення захворювання, яке лікують, може бути визначена емпіричним шляхом.

[0330] Композиції згідно із даним винаходом необов'язково можуть бути представлені у виді лікарських форм для введення людині й тваринам, таких як таблетки, капсули, пігулки, порошки, сухі порошки для інгаляторів, гранули, стерильні розчини або суспензії для парентерального введення, розчини й суспензії для перорального введення, емульсії вода-олія, що містять підходящу кількість сполук, зокрема, фармацевтично прийнятних солей сполук. Фармацевтично терапевтично активні сполуки звичайно виготовляють і вводять у виді лікарських форм, що містять одну дозу або велику кількість доз. Лікарські форми, що містять одну дозу, у даному описі включають фізично роздільні об'єкти, придатні для введення тваринам і людині й упаковані, як прийнято в даній галузі. Кожна одинична доза містить заздалегідь визначену кількість терапевтично активної сполуки, достатню для того, щоб забезпечити бажаний терапевтичний ефект, у комбінації з необхідним фармацевтичним носієм, середовищем або розріджувачем. Приклади лікарських форм, що містять одну дозу, включають ампули й шприци, окремо упаковані таблетки й капсули. Лікарські форми, що містять одну дозу можна вводити частинами або по декілька. Лікарські форми, що містять велику кількість форм, являють собою велику кількість ідентичних форм, що містять одну дозу, упакованих в один контейнер для введення окремих форм з однією дозою. Приклади лікарських форм, що містять велику кількість доз, включають сосуди й пляшки таблеток або капсул або пляшок об'ємом пінта або галон. Таким чином, лікарська форма, що містить велику кількість доз, являє собою велику кількість лікарських форм, що містять одну дозу, які не розділені в упаковці.

[0331] На додаток до однієї або більше сполук згідно із даним винаходом, композиція може включати: розріджувач, такий як лактоза, сахароза, дикальцію фосфат або карбоксиметилцелюлоза; речовину, таку як стеарат магнію, стеарат кальцію й тальк; і зв'язуючу речовину, таку як крохмаль, натуральні смоли, гуміарабік, желатин, глюкоза, моласи, полівінілпіролідон, целюлоза та їх похідні, повідон, кросповідони й інші подібні зв'язуючі речовини, відомі фахівцям. Рідкі композиції для фармацевтичного застосування можуть, наприклад, бути приготовані шляхом розчинення, диспергування або іншого виду змішування визначеної вище активної сполуки й необов'язкових фармацевтичних допоміжних речовин, таких як носії, наприклад, вода, фіз. розчин, водний розчин декстрази, гліколі, етанол тощо, з утворенням розчинів або суспензій. При бажанні, фармацевтична композиція для введення може містити незначні кількості допоміжних речовин, таких як змочувальні агенти або солюбілізуючі агенти, емульгуючі агенти, рН-буферні агенти, такі як, наприклад, ацетат, цитрат натрію, похідні циклодекстрину, сорбітан монолаурат, триетаноламін, натрію ацетат, триетаноламін олеат й інші подібні агенти. Актуальні способи одержання таких лікарських форм відомі або будуть очевидні для фахівця у відповідній галузі; наприклад, see Remington: The Science and Practices of Pharmacy, Lippincott Williams, and Wilkins Publisher, 21<sup>st</sup> edition, 2005. Композиції й склади для введення будуть у будь-якому разі містити кількість інгібітора даного винаходу, достатню для зниження активності HSP90 in vivo, і, таким чином, забезпечення лікування хворобливого стану суб'єкта.

[0332] Лікарські форми або композиції можуть необов'язково включати одну або більше сполук згідно із даним винаходом в діапазоні від 0.005% до 100% (мас./мас.), а також додаткові

речовини, такі, як речовини, зазначені в даному описі. Для перорального застосування, фармацевтично прийнятна композиція може необов'язково включати будь-який один або більше зазвичай використовуваних наповнювачів, таких як, наприклад, манітол, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, тальк, похідні целюлози, натрій-кроскармелозу, глюкозу, сахарозу, карбонат магнію, стеарин натрію, тальк фармацевтичної якості. Такі композиції включають розчини, суспензії, таблетки, порошки, сухі порошки для інгаляторів і склади з уповільненим вивільненням, такі як, але не обмежуючись перерахованими, імпланти й мікроінкапсульовані системи доставки, біоруйновані й біосумісні полімери, такі як колаген, етиленвінілацетат, поліангідриди, полігліколева кислота, поліортоєфіри, полімолочна кислота, й ін. Способи приготування таких складів відомі фахівцям у відповідній галузі. Композиції можуть необов'язково включати 0.01%-100% (мас./мас.) одного або більше інгібіторів HSP90, можливо 0.1-95%, і можливо 1-95%.

[0333] Солі, переважно натрієві солі, можуть бути приготовлені з носіями, які захищають сполуку від швидкого виведення з організму, наприклад, склади або оболонки з контрольованим вивільненням. Склади можуть додатково включати інші активні сполуки, що забезпечить бажані комбінації властивостей.

А. Склади для перорального введення

[0334] Лікарські форми для перорального введення можуть бути твердими, гелеподібними або рідкими. Приклади твердих лікарських форм включають, але не обмежуються перерахованими: таблетки, капсули, гранули й нерозфасовані порошки. Більш конкретні приклади таблеток для перорального застосування включають пресовані жувальні пастилки й таблетки, які можуть бути покриті оболонкою, що розчиняється в кишечнику, цукром або плівкою. Гранули й порошки можуть бути представлені в нешипучій і шипучій формах. Кожен з перерахованих вище інгредієнтів можна комбінувати з інгредієнтами, відомими у відповідній галузі.

[0334] У деяких варіантах здійснення сполуки згідно із даним винаходом виробляються у твердій лікарській формі, переважно у формі капсул або таблеток. Таблетки, пігулки, капсули, пастилки тощо. Можуть необов'язково містити один або більше з наступних інгредієнтів, або сполук подібної природи: сполучний компонент; розріджувач; дезінтегратор; лубрикант; речовину, що покращує ковзання; підсолоджувач; і смакову добавку.

[0335] Приклади зв'язуючих компонентів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: мікрокристалічну целюлозу, трагакантову камедь, розчин глюкози, рослинний слиз акації, розчин желатину, сахарози, і крохмальний клейстер.

[0336] Приклади лубрикантів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: тальк, крохмаль, магнію або кальцію стеарат, лікоподієва кислота й стеаринова кислота.

[0337] Приклади розріджувачів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: лактозу, сахарозу, крохмаль, каолін, сіль, манітол і дикальцій фосфат.

[0338] Приклади глідантів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: колоїдний діоксид кремнію.

[0339] Приклади покращувачів розпаду, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: кроскамелозу натрію, карбоксиметилкрохмаль натрію, альгінову кислоту, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, бентоніт, метилцелюлозу, агар і карбоксиметилцелюлозу.

[0340] Приклади фарбувальних добавок, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: будь-які з барвників для харчових і косметичних продуктів, їх сумішей; і суспензію водорозчинних барвників класів FD й C у гідратованому оксиді алюмінію.

[0341] Приклади підсолоджувачів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: сахарозу, лактозу, манітол і штучні підсолоджувачі такі, як цикламат натрію й сахарин, і будь-яку кількість висушених розпиленням смакових добавок.

[0342] Приклади смакових добавок, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: натуральні смакові добавки, екстраговані з рослин, таких як фрукти, і синтетичні суміші, що мають приємний смак, такі як, але не обмежені ними, перцева м'ята й метилсатицілат.

[0343] Приклади змочувальних агентів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: пропілен гліколь моностеарат, сорбітан моноолеат, діетилен гліколь монолаурат, поліоксиетилен лаурил ефір.

[0344] Приклади протирвотних покриттів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: жирні кислоти, жири, мазі, шелак, насичений аміаком шелак й ацетатфталат целюлози.

[0345] Приклади плівкових покриттів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: гідроксиетилцелюлозу, натрію карбоксиметилцелюлозу, поліетилен гліколь 4000 й ацетатфталат целюлози.

[0346] Якщо бажане пероральне введення, сіль даної сполуки може бути необов'язково одержана в композиції, що захищає її від впливу кислого середовища шлунка. Наприклад, композиція може бути вироблена в кишечнорозчинній оболонці, яка підтримує її цілісність у шлунку й вивільняє активну сполуку в кишечнику. Композиція також може бути одержана в комбінації з антацидним або іншим подібним інгредієнтом.

[0347] У випадку якщо одиницею лікарської форми є капсула, вона може необов'язково додатково включати рідкий носій, такий як жирна олія. На додаток, одиниці лікарської форми можуть необов'язково додатково містити різні інші матеріали, які змінюють фізичну форму одиниці лікарської форми, наприклад, покриття із цукру або інших ентеральних агентів.

[0348] Сполуки згідно із даним винаходом також можна вводити як компонент еліксиру, суспензії, сиропу, облатки, розприскуючої рідини, жувальної гумки або інших. Сироп може необов'язково містити, на додаток до активних сполук, сахарозу як підсолоджувач й певні консерванти, барвники й барвні добавки, і смакові добавки.

[0349] Сполуки згідно із даним винаходом можуть також бути перемішані з іншими активними матеріалами, які не мають потрібної дії, або з матеріалами, які доповнюють потрібну дію, такими як антациди, H<sub>2</sub> блокатори й діуретики. Наприклад, якщо сполуку використовують для лікування астми або гіпертензії, вона може бути використана з іншими бронхорозширяючими й протигіпертензивними засобами, відповідно.

[0350] Приклади фармацевтично прийнятних носіїв, які можуть входити до складу таблеток, що містять сполуки згідно із даним винаходом, включають, але не обмежуються перерахованими: зв'язуючі компоненти, лубриканти, розріджувачі, дизінтегратори, фарбувальні добавки, смакові добавки й зволожувачі. Таблетки, покриті кишковорозчинним покриттям, через кишковорозчинне покриття не піддані впливу кислот шлунка й розчиняються або розпадаються в нейтральному або лужному середовищі кишечника. Таблетки із цукровим покриттям можуть бути пресованими таблетками, до яких приєднують різні шари фармацевтично прийнятних речовин. Таблетки покриті плівкою можуть бути пресованими таблетками, покритими полімером або іншим підходящим покриттям. Різні пресовані таблетки можуть бути пресованими таблетками, одержаними за допомогою одного або більше циклів компресії, що використовують фармацевтично прийнятні речовини, згадані раніше. Барвники можуть також застосовуватися у виробництві таблеток. Смакові добавки й підсолоджувачі можуть застосовуватися у виробництві таблеток, та особливо корисні у виробництві жувальних таблеток й пастилок.

[0351] Приклади рідких пероральних лікарських форм, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: водні розчини, емульсії, суспензії, розчини та/або суспензії відновлені з нешипучих гранул і шипучі препарати, відновлені із шипучих гранул.

[0352] Приклади водних розчинів, які можна використовувати, включають, але не обмежуються перерахованими: еліксири й сиропи. Тут термін еліксири відноситься до прозорих, підсолоджених, водно-спиртових препаратів. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв, які можна використовувати в еліксирах включають, але не обмежуються перерахованими: сольвенти. Часткові приклади сольвентів, які можна використовувати, включають гліцерин, сорбітол, етиловий спирт і сироп. Тут термін сиропи відноситься до концентрованих водних розчинів цукру, наприклад, сахарози. Сиропи можуть необов'язково також містити консерванти.

[0353] Термін емульсії відноситься до двофазних систем, у яких одна рідина розподілена у формі маленьких кульок в іншій рідині. Емульсії можуть необов'язково бути емульсіями типу «олія у воді» і типу «вода в олії». Приклади фармацевтично прийнятних носіїв, які можна використовувати в емульсіях включають, але не обмежуються перерахованими: не водні рідини, емульгуючі агенти й консерванти.

[0354] Приклади фармацевтично прийнятних речовин, які можна використовувати в не шипучих гранулах, з яких відновлюють рідку оральну лікарську форму, включають розріджувачі, підсолоджувачі й зволожувачі.

[0355] Приклади фармацевтично прийнятних речовин, які можна використовувати в шипучих гранулах, з яких відновлюють рідку оральну лікарську форму, включають органічні кислоти й джерело двоокису вуглецю.

[0356] Підфарбовуючі й смакові добавки можуть необов'язково використовуватися у всіх зазначених вище лікарських формах.

[0357] Часткові приклади консервантів, які можна використовувати, включають гліцерин, метил і пропілпарабен, бензойну кислоту, бензоат натрію й спирт.



[0358] Часткові приклади не водних рідин, які можна використовувати в емульсіях, включають мінеральну олію й бавовняну олію.

[0359] Часткові приклади емульгуючих агентів, які можна використовувати, включають желатин, акацію, трагакант, бентоніт, і поверхово активні речовини, такі як поліоксиетилен сорбітан моноолеат.

[0360] Часткові приклади суспендуємих агентів, які можна використовувати, включають натрію карбоксиметилцелюлозу, пектин, трагакант, Вігум й акацію. Розріджувачі включають лактозу й сахарозу. Підсолоджувачі включають сахарозу, сиропи, гліцерин і штучні підсолоджувачі, такі як натрію цикламат і сахарин.

[0361] Часткові приклади зволожувачів, які можна використовувати, включають пропілен гліколь моностеарат, сорбітан моноолеат, діетилен гліколь монолаурат, і поліоксиетилен лаурил ефір.

[0362] Часткові приклади органічних кислот, які можна використовувати, включають лимонну кислоту й винну кислоту.

[0363] Джерела двоокису вуглецю, які можна використовувати, у шипучих композиціях включають натрію бікарбонат і натрію карбонат. Фарбувальні агенти включають будь-які з барвників для харчових і косметичних продуктів та їх сумішей.

[0364] Часткові приклади смакових добавок, які можна використовувати, включають екстраговані з рослин, таких як фрукти і синтетичні суміші, що мають приємний смак.

[0365] Для твердої лікарської форми, розчину або суспензії, в, наприклад пропіленкарбонаті, рослинній олії або тригліцеридах, таку форму переважно поміщають у тверду або м'яку желатинову капсулу. Такі розчини, препарати і їх форми в капсулах розкриті в Патентах США № 4,328,245; 4,409,239 й 4,410,545. Для рідкої лікарської форми, розчину, наприклад, у поліетиленгліколі, сполука може бути розведена достатньою кількістю фармацевтично прийняттого рідкого носія, наприклад, води, щоб забезпечити легкість дозування для введення.

[0366] В альтернативному варіанті рідкі або напівтверді склади для перорального введення можуть бути приготовлені шляхом розчинення або диспергування активної сполуки в рослинних оліях, гліколях, тригліцеридах, ефірах пропіленгліколю (наприклад, пропіленкарбонатах) й інших подібних носіях, а також шляхом залучення таких розчинів або суспензій у тверді або м'які желатинові оболонки капсул. Інші підходящі форми включають форми, розкриті в патентах США № 28,819 й 4,358,603.

В. Склади для ін'єктування, розчини й емульсії

[0367] Даний винахід також відноситься до композицій, призначених для введення сполуки згідно із даним винаходом парентеральним шляхом, що зазвичай характеризується підшкірними, внутрішньом'язовими або внутрішньовенними ін'єкціями. Композиції для введення шляхом ін'єкцій можуть бути одержані в будь-якій звичайній формі, наприклад, у формі рідкого розчину або суспензії, твердих формах, придатних для розчинення або суспендування в рідині перед введенням шляхом ін'єкції, або у формі емульсії.

[0368] Приклади наповнювачів, які можна використовувати в сполученні з композиціями для введення шляхом ін'єкції згідно із даним винаходом, включають, але не обмежуються перерахованими: воду, фізіологічний розчин, декстрозу, гліцерин й етанол. Композиції для введення шляхом ін'єкції можуть необов'язково включати невеликі кількості нетоксичних допоміжних речовин, таких як змочувальні або емульгуючі агенти, рН-буферні речовини, солюбілізатори, стабілізатори, речовини, що покращують розчинність й інші подібні агенти, такі, як, наприклад, ацетат натрію, сорбітан монолаурат, триетаноламін олеат і циклодекстрини. Також у даному винаході передбачена імплантація систем з повільним вивільненням або тривалим вивільненням, які забезпечують підтримку постійного рівня дозування (див., наприклад, патент США 3,710,795). Процентна частка активної сполуки, яка міститься в таких композиціях для парентерального введення у великому ступені залежить від природи композиції, а також від активності сполуки й потреб суб'єкта.

[0369] Парентеральне введення складів включає внутрішньовенне, підшкірне й внутрішньом'язове введення. Препарати для парентерального введення включають стерильні розчини, готові для введення шляхом ін'єкції, стерильні сухі розчинні продукти, такі як описані в даній заявці ліофілізовані порошки, готові для змішування з розчинником перед введенням, включаючи підшкірні таблетки, стерильні суспензії, готові для введення шляхом ін'єкції, стерильні сухі нерозчинні продукти, готові для змішування із середовищем безпосередньо перед введенням, і стерильні емульсії. Розчини можуть бути або водними, або неводними.

[0370] У випадку внутрішньовенного введення, приклади підходящих носіїв включають, але не обмежуються перерахованими: фізіологічний розчин або фосфатний буферний розчин (ФБР),

і розчини, що містять загусники й солюбілізуючі агенти, такі як глюкоза, поліетиленгліколь і пропіленгліколь, а також їх суміші.

[0371] Приклади фармацевтично прийнятних носіїв, які можна використовувати в препаратах для парентерального введення, включають, але не обмежуються перерахованими: водні середовища, неводні середовища, антимікробні агенти, ізотонічні агенти, буфери, антиоксиданти, місцеві анестетики, суспендуючі й диспергуючі агенти, емульгуючі агенти, секвеструючі або хелатуючі агенти, а також інші фармацевтично прийнятні речовини.

[0372] Приклади водних середовищ, які можна використовувати включають розчин хлорид натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій, ізотонічний розчин декстрази для ін'єкцій, стерильну воду для ін'єкцій, розчин Рінгера для ін'єкцій з лактатом і декстозою.

[0373] Приклади неводних середовищ для парентерального введення, які можна використовувати, включають нелетучі олії рослинного походження, бавовняну олію, кукурудзяну олію, кунжутну олію й кокосову олію.

[0374] У парентеральні препарати можна додавати антимікробні агенти в бактеріостатичних або фунгістатичних концентраціях, зокрема, у випадках, коли такі препарати упаковані в контейнери, що містять велику кількість доз, і таким чином призначені для зберігання й вилучення великої кількості аліквот. Приклади антимікробних агентів, які можна використовувати, включають феноли або крезолі, ртутні препарати, хлорбутанол, метиловий і пропіловий ефіри р-гідроксибензойної кислоти, тимеросал, бензалконію хлорид і бензетонію хлорид.

[0375] Приклади ізотонічних агентів, які можна використовувати, включають хлорид натрію й декстозу. Приклади буферів, які можна використовувати, включають фосфат і цитрат. Приклади антиоксидантів, які можна використовувати, включають бісульфат натрію. Приклади місцевих анестетиків, які можна використовувати, включають прокаїн гідрохлорид. Приклади суспендуючих і диспергуючих агентів, які можна використовувати, включають натрій-карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропіл метилцелюлозу й полівінілпіролідон. Приклади емульгуючих агентів, які можна використовувати, включають Полісорбат 80 (TWEEN 80). Агенти, секвеструючі або хелатуючі іони металів, включають ЕДТА.

[0376] Фармацевтичні носії можуть також необов'язково включати етиловий спирт, поліетиленгліколь і пропіленгліколь для середовищ, що змішуються з водою, і гідроксид натрію, сірчану кислоту, лимонну кислоту або молочну кислоту для контролю рН.

[0377] Концентрацію інгібітору в складі для парентерального введення можна регулювати таким чином, щоб ін'єкція забезпечувала введення фармацевтично ефективною кількістю, що забезпечує бажаний фармакологічний ефект. Точна концентрація інгібітору та/або доза в остаточному підсумку залежить від віку, маси й стану пацієнта або тварини, як відомо у відповідній галузі.

[0378] Препарати для парентерального введення, що містять одну дозу, можуть бути упаковані в ампулу, склянку або шприц із голкою. Всі препарати для парентерального введення повинні бути стерильними, як відомо в даній галузі.

[0379] Ін'єкуємі форми можуть бути призначені для місцевого або системного введення. Зазвичай терапевтично ефективна доза містить концентрацію від щонайменше близько 0.1% мас./мас. до близько 90% мас./мас. або більше, переважно, більше 1% мас./мас інгібітору HSP90 у тканині (тканинах), які лікують. Інгібітори можна вводити за один прийом, або розділити на декілька більш дрібних доз і вводити через деякі проміжки часу. Очевидно, що точна доза й тривалість лікування будуть залежати від ділянки, у яку композицію вводять парентерально, носія й інших факторів, які можуть бути визначені експериментально з використанням відомих протоколів тестування або шляхом екстраполяції експериментальних даних *in vivo* або *in vitro*. Слід зазначити, що значення дозувань і концентрацій також можуть варіювати залежно від віку суб'єкта, якого лікують. Додатково варто розуміти, що конкретні режими дозування згодом може бути необхідно скорегувати, щоб вони відповідали індивідуальним потребам конкретного суб'єкта й професійній думці особи, яка вводить або керує введенням складів. Відповідно, варто розуміти, що зазначені в даному описі діапазони концентрацій наведені винятково як приклад і не припускають обмеження об'єму або здійснення заявлених складів.

[0380] Інгібітор HSP90 може необов'язково бути суспендований у мікронізованій або іншій підходящій формі або може бути дериватизований з одержанням більш розчинного активного продукту або проліки. Форма одержаної суміші залежить від ряду факторів, включаючи передбачуваний шлях введення й розчинність сполуки в обраному носії або середовищі. Ефективна концентрація є достатньою для полегшення симптомів хворобливого стану й може бути визначена емпірично.

### С. Ліофілізовані порошки

[0381] Сполуки згідно із даним винаходом можуть також бути приготовлені у формі ліофілізованих порошків, які можуть бути відновлені для введення у формі розчинів, емульсій й інших сумішей. Ліофілізовані порошки також можуть бути виготовлені у твердій формі або у

5

[0382] Стерильні ліофілізовані порошки можуть бути приготовлені шляхом розчинення сполуки в натрій-фосфатному буферному розчині, який містить декстрозу або інший підходящий наповнювач. Наступна стерильна фільтрація розчину, за якою слідує ліофілізація у звичайних умовах, відомих фахівцям у відповідній галузі, забезпечує одержання бажаних розчинів. Корочше, ліофілізований порошок може, але не обов'язково, бути приготовлений розчиненням декстрози, сорбіту, фруктози, кукурудзяної патоки, ксилітолу, гліцерину, глюкози, сахарози або інших підходящих агентів у кількості приблизно 1-20%, переважно приблизно від 5 до 15%, у підходящому буфері, такому як цитратний, натрій- або калій-фосфатний буфер або інші відомі буфери, звичайно приблизно при наприклад нейтральному рН. Потім до одержаної суміші додають інгібітор HSP90, переважно при температурі вище кімнатної, переважно приблизно при 30-35 °C, і перемішують до розчинення. Одержану суміш розбавляють шляхом додавання додаткової кількості буфера до бажаної концентрації. Одержану суміш піддають стерильній фільтрації або обробляють для видалення твердих часток, щоб забезпечити стерильність і розподіляють у сосуди для ліофілізації. Кожен посуд може містити одну дозу або велику кількість доз інгібітору.

10

15

20

### Д. Склади для місцевого введення

[0383] Сполуки згідно із даним винаходом також можна вводити у формі сумішей для топічного застосування. Суміші для місцевого застосування можуть включати суміші для місцевого й системного введення. Кінцеві суміші можуть являти собою розчин, суспензію, емульсію тощо, і можуть мати форму кремів, гелів, мазей, емульсій, еліксирів, лосьйонів, суспензій, настоїв, паст, пін, аерозолів, рідин для спринцювання, спреїв, супозиторіїв, бандажів, шкірних пластирів або можуть являти собою іншу форму для топічного введення.

25

[0384] Інгібітори HSP90 можуть бути виготовлені у формі аерозолів для топічного введення, наприклад, шляхом інгаляції (див., патенти США № 4,044,126, 4,414,209 й 4,364,923, у яких описані аерозолі для доставки стероїдів, які можна застосовувати для лікування запальних захворювань, зокрема, астми). Такі склади для введення в дихальні шляхи можуть мати форму аерозолію або розчину для небулайзера, або являти собою ультратонкий порошок для вдихання, окремо або в комбінації з інетрним носієм, таким як лактоза. У таких випадках частки лікарської форми будуть зазвичай мати діаметр менше 50 мікронів, переважно, менше 10 мікрон.

30

35

[0385] Інгібітори також можуть бути виготовлені у формі для місцевого або топічного застосування, наприклад, для топічного нанесення на шкіру й слизові оболонки, наприклад, в очі, у формі гелів, кремів і лосьйонів для нанесення на око або для інтрацестерального або інтраспінального введення. Топічне введення передбачається для черезшкірної доставки в очі або слизову оболонку, для інгаляційних засобів терапії. Також можна використовувати розчини інгібітору HSP90 окремо або в комбінації з іншими фармацевтичними наповнювачами для назального введення.

40

### Е. Склади для інших шляхів введення

[0386] Залежно від хворобливого стану, який лікують, можна використовувати інші шляхи введення, такі як місцеве нанесення, трансдермальні пластири й ректальне введення. Наприклад, лікарські форми для ректального введення являють собою ректальні супозиторії, капсули й таблетки для системної дії. Ректальні супозиторії в даному описі означають тверді тіла для введення в пряму кишку, які плавляться або розм'якшуються при температурі тіла з вивільненням одного або більше фармацевтично або терапевтично активних інгредієнтів. Фармацевтично прийнятні речовини, які можна застосовувати в ректальних супозиторіях, являють собою основи або носії, або речовини, що підвищують точку плавлення. Приклади основ включають какао-олію, гліцерин-желатин, карбовакс (поліоксидиетиленгліколь) і підходящі суміші моно- і ди-гліцеридів жирних кислот. Можна використовувати комбінації різних основ. Засоби, що підвищують точку плавлення, включають спермацет і віск. Ректальні супозиторії можуть бути одержані або шляхом пресування або формованням. Зазвичай маса ректального супозиторію становить приблизно від 2 до 3 грам. Таблетки й капсули для ректального введення можуть бути виготовлені з використанням тих самих фармацевтично прийнятних речовин і тих же методів, що й у випадках складів для перорального введення.

45

50

55

### Ф. Приклади складів

[0387] Нижче наведені конкретні приклади складів для перорального, внутрішньовенного введення й таблеток, які необов'язково можна використовувати для сполук згідно із даним винаходом. Слід зазначити, що ці склади можуть варіюватися залежно від конкретної використовуваної сполуки та показань, за якими цю сполуку припускають застосовувати.

5 СКАЛАД ДЛЛ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

Сполука згідно із даним винаходом 10-100 мг

Моногідрат лимонної кислоти 105 мг

Гідроксид натрію 18 мг

Ароматизатор

Вода в достатній кількості до 100 мл

СКАЛАДИ ДЛЛ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ

Сполука згідно із даним винаходом 0.1-10 мг

Декстроза моногідрат в достатній кількості до одержання ізотонічного розчину

Моногідрат лимонної кислоти 1.05 мг

Гідроксид натрію 0.18 мг

Вода для ін'єкцій в достатній кількості до 1,0 мл

СКАЛАДИ У ФОРМІ ТАБЛЕТОК

Сполука згідно із даним винаходом 1%

Мікрокристалічна целюлоза 73%

Стеаринова кислота 25%

Колоїдний оксид кремнію 1%.

Дозування, хазяїн і безпека

[0388] Сполуки згідно із даним винаходом стабільні, а їхнє застосування безпечне. Зокрема, сполуки згідно із даним винаходом можна застосовувати як інгібітори HSP90 для різноманітних суб'єктів (наприклад, людей, ссавців, що не є людьми, і що не є ссавцями).

[0389] Оптимальна доза може варіюватися залежно від таких подій як, наприклад, тип суб'єкта, маса тіла суб'єкта, тяжкість стану, шлях введення й специфічні властивості конкретної сполуки, яку використовують. Зазвичай, прийнятні й ефективні дози являють собою кількість, достатню для того, щоб ефективно уповільнювати або усувати стан, який лікують. Зазвичай, щоденна доза для перорального введення дорослому (маса тіла близько 60 кг) становить приблизно від 1 до 1000 мг, приблизно від 3 до 300 мг або приблизно від 10 до 200 мг. Очевидно, що щоденну дозу можна вводити однією або декількома (наприклад, 2 або 3) порціями на день.

Набори й вироби, що включають інгібітори HSP90

[0390] Даний винахід також забезпечує набори або інші вироби для лікування захворювань, пов'язаних з HSP90. Слід зазначити, що захворювання охоплюють всі сполуки, стосовно яких HSP90 має активність, що вносить вклад у патогенез та/або симптоматику даного стану.

[0391] В одному варіанті здійснення запропонований набір, який включає композицію, що включає щонайменше один інгібітор згідно із даним винаходом в комбінації з інструкціями.

Інструкція може містити зазначення хворобливого стану, при якому варто вводити зазначену композицію, інформацію про зберігання та/або інструкції щодо того, як варто вводити зазначену композицію. Набір може також включати пакувальні матеріали. Пакувальні матеріали можуть включати контейнер для розміщення композиції. Набір може також необов'язково включати додаткові компоненти, такі як шприци для введення композиції. Набір може включати композиції у формі, що містить одну або декілька доз.

[0392] В іншому варіанті здійснення запропонований виріб, який містить композицію, що містить щонайменше одну композицію згідно із даним винаходом в комбінації з пакувальними матеріалами. Пакувальні матеріали можуть включати контейнер для розміщення композиції. Контейнер необов'язково може включати етикетку із зазначенням хворобливого стану при якому варто вводити дану композицію, інформацію про зберігання та/або інструкції щодо того, як вводити композицію. Набір також необов'язково може включати додаткові компоненти, такі як шприци для введення композиції. Набір може включати композицію у формі, що містить одну або багато доз.

[0393] Слід зазначити, що пакувальний матеріал, використовуваний у наборах і výroбах згідно із даним винаходом може утворювати велику кількість розділених контейнерів, наприклад розділених пляшок або розділених пакетів з фольги. Контейнер може мати будь-яку відому звичайну форму, виконану з фармацевтично прийнятного матеріалу, наприклад, паперову або картонну коробку, скляну або пластикову пляшку або посуд або мішок з можливістю повторного

запечаткування (наприклад, мати “поновлюваний запас” таблеток для розміщення в різних контейнерах), або блістерну упаковку з окремими дозами, які можна видавлювати з упаковки відповідно до терапевтичного режиму. Застосовуваний контейнер буде залежати від конкретної лікарської форми, наприклад, звичайну картонну коробку зазвичай не застосовують для розміщення рідкої суспензії. Імовірно, можна використовувати разом більше одного контейнера в одній упаковці для продажу лікарської форми, що містить одну дозу. Наприклад, таблетки можуть бути розміщені в пляшці, що, у свою чергу розміщена в коробці. Зазвичай набір включає вказівки щодо введення окремих компонентів. Форма набору особливо корисна у випадку, коли окремі компоненти бажано вводити в різних лікарських формах (наприклад, для перорального, місцевого, черезшкірного й парентерального введення), вводять із різними інтервалами між введеннями, або у випадку, коли бажане титрування окремих компонентів комбінації, що прописане лікарем.

[0394] Один конкретний приклад набору згідно із даним винаходом являє собою так звану блістерну упаковку. Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості й широко використовуються для упакування фармацевтичних лікарських форм, що містять одну (таблетку, капсулу тощо). Блістерні упаковки зазвичай складаються з листа відносно твердого матеріалу, покритого шаром переважно прозорого пластичного матеріалу. У ході процесу пакування в шарі пластику виконують заглибини. Заглибини мають форму й розмір окремих таблеток або капсул, які мають бути упаковані, або необов'язково мають форму й розмір, що підходить для розміщення декількох таблеток та/або капсул, які мають бути упаковані. Далі, таблетки або капсули поміщають у заглибини й листом відносно щільного матеріалу покривають шар пластику з тієї сторони шару пластику, яка протилежна напрямку, у якому зроблені заглибини. У результаті таблетки або капсули запечатують окремо або спільно, за бажанням, у заглибини між пластиковим шаром і листом. Переважно, міцність листа така, що таблетки або капсули можна вилучати із блістерної упаковки, надавши рукою на заглибини, що призведе до утворення отвору в листі в місці заглибини. Потім таблетку або капсулу можна дістати через цей отвір.

[0395] Інший конкретний варіант втілення набору являє собою диспенсер, призначений для того, щоб видавати щоденні дози по одній за раз для передбачуваного використання. У переважному випадку диспенсер обладнаний засобом для запам'ятовування, який полегшує дотримання режиму. Прикладом такого засобу для запам'ятовування є механічний лічильник, який вказує число денних доз, які було видано. Іншим прикладом такого пристрою для запам'ятовування є запам'ятовувальна мікросхема на батарейках, з'єднана з рідкокристалічним індикатором або звуковим нагадувальним сигналом, які, наприклад, показують дату останнього прийому денної дози та/або нагадують, коли варто прийняти наступну дозу.

Одержання інгібіторів HSP90

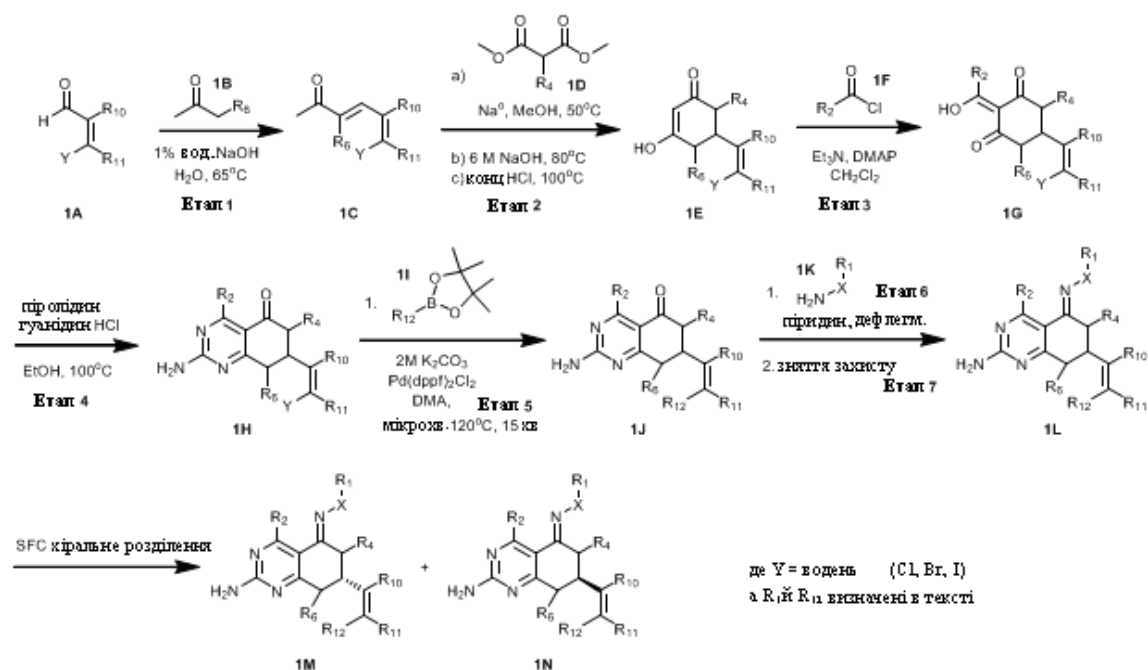
[0396] Можуть бути розроблені різні способи одержання сполук згідно із даним винаходом. Типові способи синтезу таких сполук наведені в розділі Приклади. Однак, необхідно відмітити, що сполуки згідно із даним винаходом можуть також бути одержані з використанням інших способів синтезу, розроблених іншими фахівцями.

Схеми синтезу сполук згідно із даним винаходом

[0397] Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути одержані з використанням наведених нижче схем реакцій. Фахівець у відповідній галузі зможе легко розробити інші схеми реакції. Також очевидно, що для оптимізації виходів даних реакцій можуть бути використані різні розчинники, температури, й інші умови реакцій.

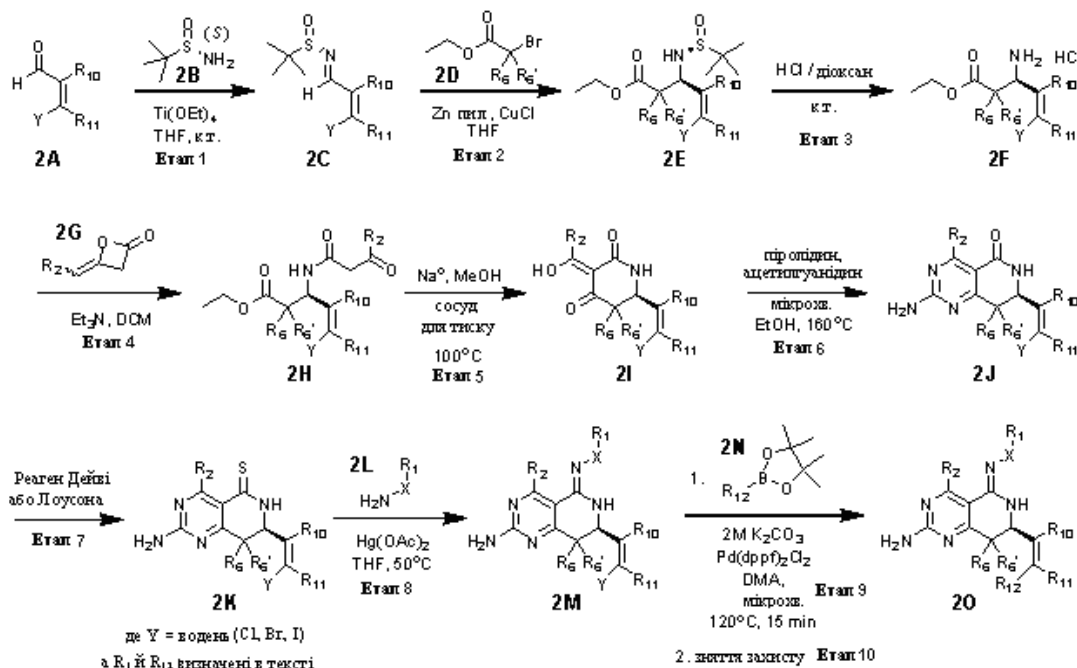
[0398] В описаних нижче реакціях може бути необхідним захист реакційних функціональних груп, наприклад, гідрокси, аміно, іміно, тіо або карбокси-груп, у випадку, коли бажана їх присутність у кінцевому продукті, щоб уникнути їх небажаної участі в реакціях. Можна використовувати стандартні захисні групи відповідно зі стандартними процедурами, які описані, наприклад, в P.G.M. Wuts and T.W. Greene in “Greene's Protective Groups in Organic Synthesis” 4th edition, John Wiley and Sons, 2007.

Схема 1: Приготування дигідрохіназолінон оксим ефіру



- 5 [0399] Реакція альдегіду 1A з ацетон-похідним 1B дає енон 1C (Етап 1). Обробка енону 1C малонат-похідним 1D з наступною сапоніфікацією і декарбоксилюванням дає вінілогову кислоту 1E (Етап 2). С-ацилювання хлорангідридом 1F дає тріон 1G (Етап 3). Обробка 1G гуанідином у присутності піролідину дає дигідрохіназолінон 1H (Етап 4). Реакція з'єднання Сузукі з бороновим ефіром 1I (Етап 5) дає сполуку 1J. Реакція з алкоксиаміном 1K у рефлюксуючому піридині (Етап 6), і, за потреби, зняття захисту (Етап 7), дає оксим-ефір 1L. Хіральне розділення шляхом надкритичної рідинної хроматографії дає обидва енантіомера, 1M й 1N.

Схема 2. Одержання дигідропіридопиримідинон оксим ефіру

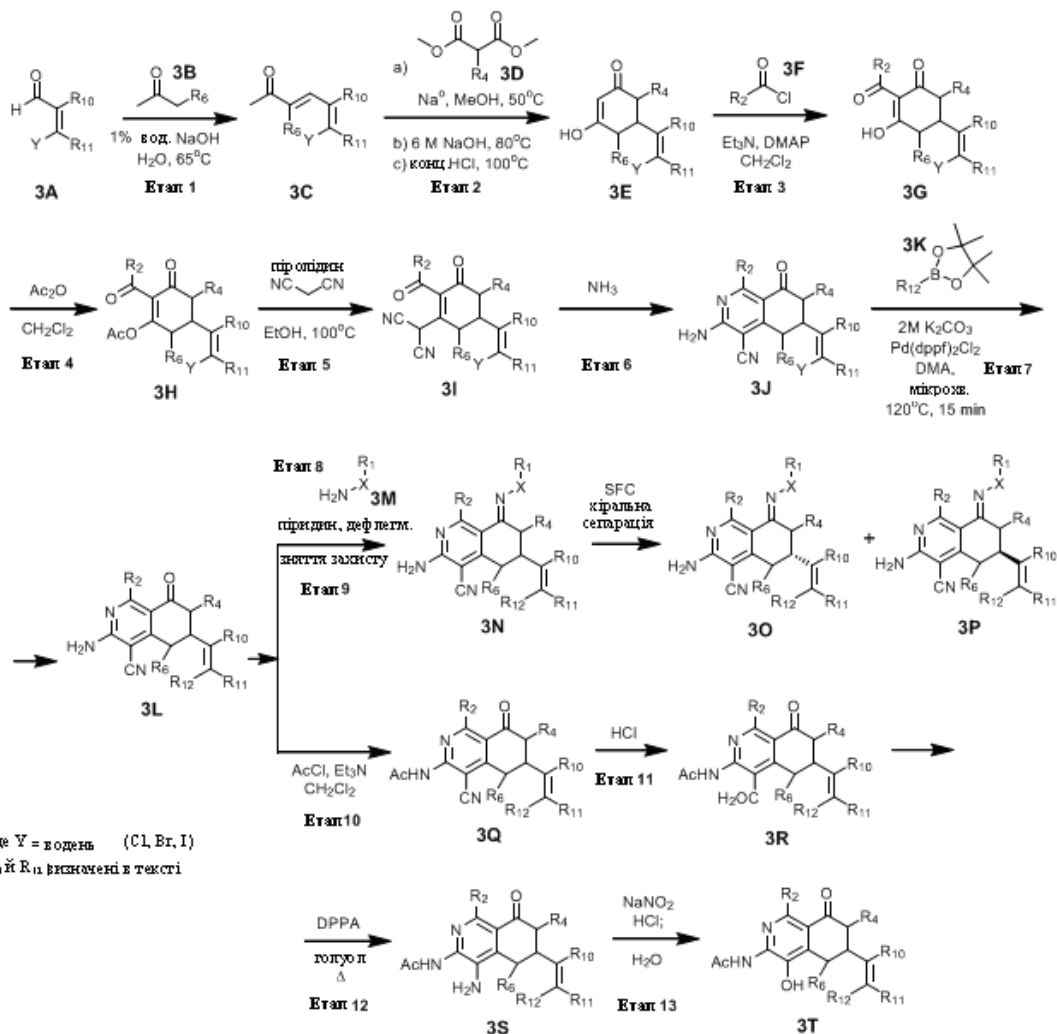


15

- [0400] Реакція альдегіду 2A з хіральним сульфінамідом 2B у присутності тетраетоксиду титану дає імін 2C (Етап 1). Обробка сульфінаміду тільки реагентом Реформатського 2D дає хіральний сульфінамід 2E (Етап 2), після чого проводять каталізоване кислотою зняття з

одержанням хіральної бета-амінокислоти 2F (Етап 3). Реакція аміну з функціоналізованим дикітеном 2G дає амід 2H (Етап 4), після чого здійснюють обробку метоксидом з утворенням продукту конденсації Дікмана 2I (Етап 5). Реакція вінілової кислоти 2I з ацетилгуанідином дає продукт конденсації 2J (Етап 6). Перетворення лактаму 2J у тіолактаму 2K здійснюють з використанням реагенту Деві або Лоусона (Етап 7). Перетворення тіолактаму 2K в амідин 2M здійснюють шляхом обробки заміщеним алкоксиаміном 2L (Етап 8). Нарешті, реакція з'єднання Сузукі з бороновим ефіром 2N (Етап 9) і, за потреби, зняття захисту (Етап 10), дає кінцевий продукт 2O.

Схема 3: Одержання дигідроізохінолінон оксим ефіру

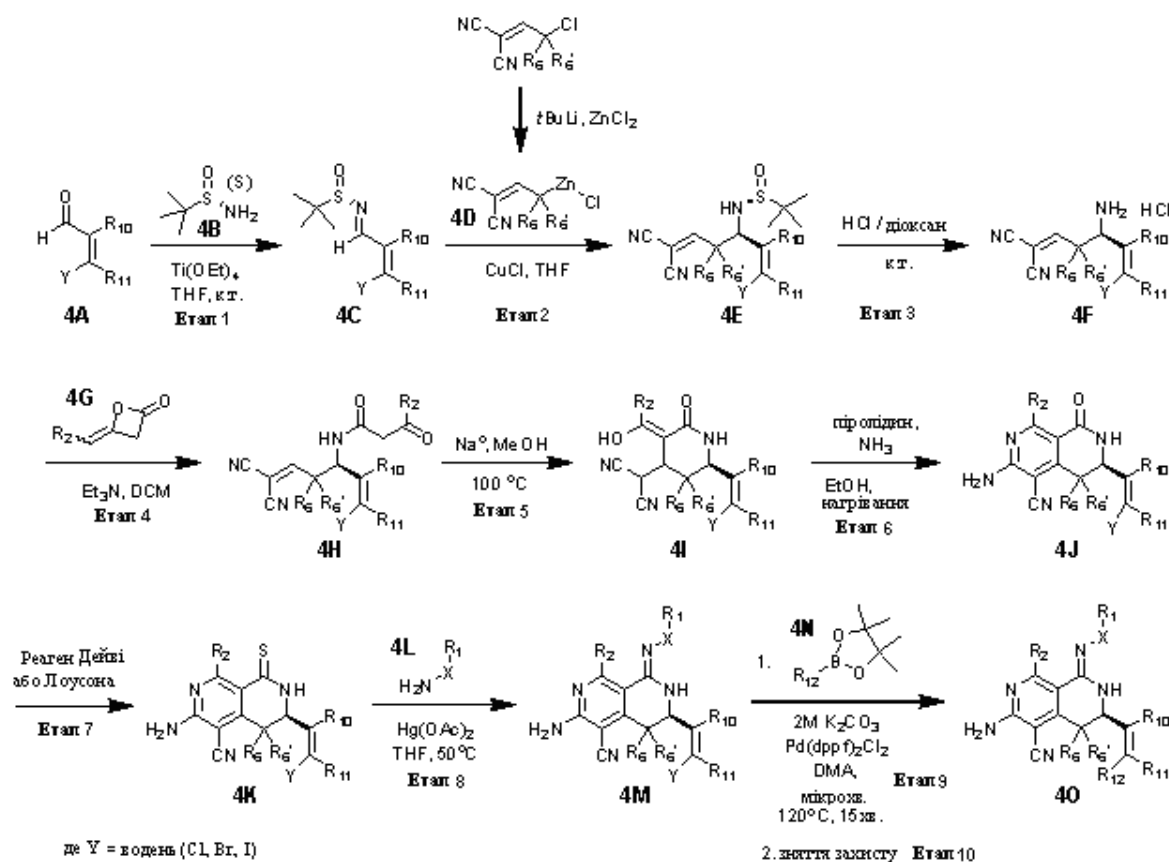


[0401] Реакція альдегіду 3A з ацетон-похідним 3B дає енон 3C (Етап 1). Обробка енону 3C малонат-похідним 3D з наступною сапоніфікацією і декарбоксилюванням дає вінілову кислоту 3E (Етап 2). С-ацилювання хлорангідридом 3F дає тріон 3G (Етап 3). Ацетилювання вінілової кислоти дає 3H (Етап 4), яке, у свою чергу, обробляють малонітрилом в основному середовищі з одержанням 3I (Етап 5). Обробка біснітрилу 3I аміаком дає амінопіриди 3J (Етап 6). Реакція з'єднання Сузукі з бороновим ефіром 3K (Етап 7) дає сполуку 3L. Реакція з алкоксиаміном 3M у дефлегмуємому піридині (Етап 8), і, за потреби, зняття захисту (Етап 9), дає оксим-ефір 3N. Хіральне розділення шляхом надкритичної рідинної хроматографії дає обидва енантіомера, 3O й 3P.

[0402] Далі, 3L можна піддати описаній нижче серії трансформацій з одержанням різних груп R<sub>7</sub>. Амінопіридин 3L захищають у формі ацетил-похідного 3Q (Етап 10). Обробка нітрилу 3Q HCl дає кислоту 3R (Етап 11). Перегрупування Куртіса, стимульоване дифенілфосфорилазидом (Етап 12), дає анілін 3S. Нарешті, анілін 3S може бути перетворений у фенол 3T з використанням реагентів Зандмейєра. Будь-яка з проміжних сполук 3Q, 3R, 3S й 3T може бути

функціоналізована, як показано в Етапах 8 і 9 з одержанням відповідних оксимефірів, з наступним хіральним розділенням шляхом надкритичної рідинної хроматографії.

Схема 4: Одержання дигідро-нафтиридинон оксим ефіру

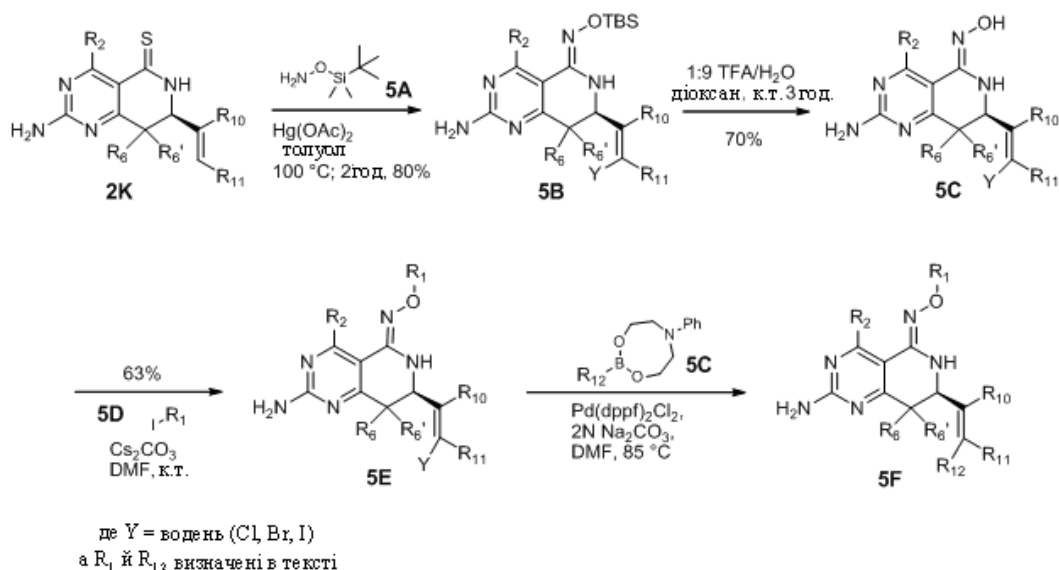


5

[0403] Реакція альдегіду 4A з хіральним сульфонамідом 4B у присутності тетраетоксиду титану дає імін 4C (Етап 1). Обробка сульфаніміду тільки реагентом Реформатського 4D дає енантімерно чистий сульфонамід 4E (Етап 2), після чого проводять каталізовану кислотою зняття захисту з одержанням бета-амінокислоти 4F (Етап 3). Реакція аміну з функціоналізованим дікетеном 4G дає амід 4H (Етап 4) після чого здійснюють обробку метоксидом з одержанням продукту конденсації Дікмана 4I (Етап 5). Після окислювання реакція бензонітрилу 4I з аміаком дає продукт конденсації 4J (Етап 6). Перетворення лактаму 4J у тіолактаму 4K здійснюють з використанням тіолуючого реагенту, такого як реагенти Деві й Лоусона (Етап 7). Перетворення тіолактаму 4K в амідин 4M здійснюють шляхом обробки заміщеним алкоксиаміном 4L (Етап 8). Нарешті, реакція з'єднання Сузукі з бороновим ефіром 4N (Етап 9) і, за потреби, зняття захисту (Етап 10), дає кінцевий продукт 4O.

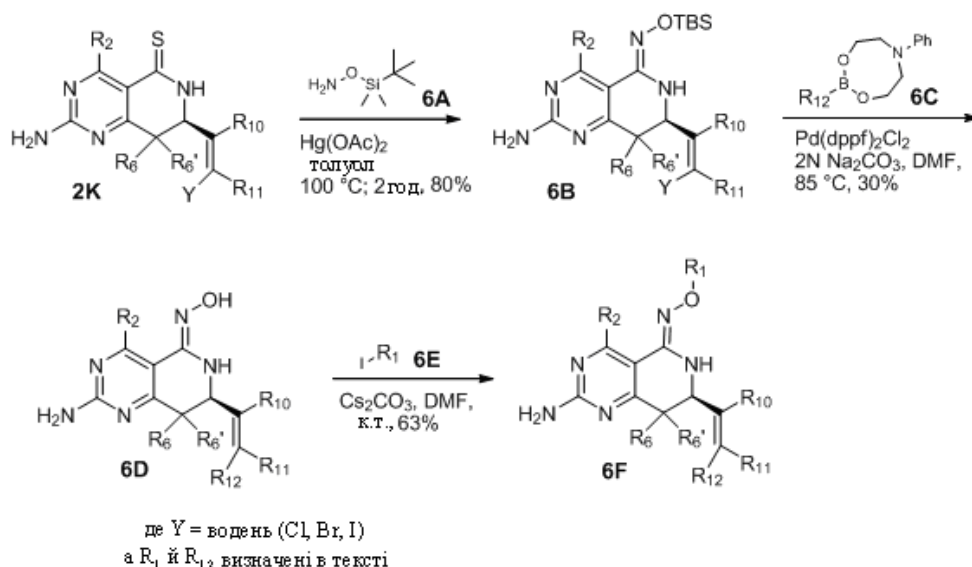


Схема 5: Одержання дигідропіридопиримідинону оксим ефіру



5 [0404] Реакція тіолактаму 2K із захищеним гідроксиламіном 5A (наприклад, захищеним TBS) у присутності ацетату ртуті дає амідин 5B, після чого проводять каталізуєме кислотою зняття захисту з одержанням гідроксил-похідного 5C. Алкілювання підходящим галоалкілом 5D в основі, наприклад, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, дає оксим ефір 5E, після чого здійснюють реакцію з'єднання, таку як реакція з'єднання Сузукі з бороновою кислотою 5C, і, за необхідності, зняття захисту з одержанням продукту 5F.

Схема 6: Одержання дигідро-нафтиридинон оксим ефіру



15 [0405] Реакція тіолактаму 2K із захищеним гідроксиламіном 6A (наприклад, захищеним TBS) у присутності сильного тіофілу (наприклад, ацетату ртуті) дає амідин 6B. Реакція арилювання (наприклад, реакція з'єднання Сузукі) з бороновим ефіром 6C і зняття захисту дають гідроксил-похідне 6D. Алкілювання відповідним галоалкілом 6E в основі, наприклад, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, дає продукт 6F.

20 [0406] У кожній з описаних вище процедур або схем реакцій різні замісники, відмінні від зазначених в описі, можуть бути обрані з різних замісників.

Загальні процедури

[0407] Очевидно, що деякі сполуки згідно із даним винаходом містять атоми, зв'язані з іншими атомами, які надають сполуці конкретну стереохімічну структуру (наприклад, хіральні центри). Очевидно, що синтез сполук згідно із даним винаходом може призвести до одержання

сумішей різних стереоізомерів (тобто, енантіомерів і діастереомерів). Якщо не зазначена конкретна стереохімічна структура, мається на увазі, що згадування сполуки включає всі можливі різні стереоізомери.

[0408] Сполуки згідно із даним винаходом можуть також бути одержані у формі окремих стереоізомерів шляхом здійснення реакції рацемічної суміші сполуки згідно із даним винаходом з оптично активних розділяючих агентів з утворенням пари діастереоізомерних сполук, розділення діастереоізомерів і виділення оптично чистого енантіомера. Хоча розділення енантіомерів можна здійснити з використанням ковалентних діастереоізомерних похідних сполук, краще використовувати дисоційовані комплекси (наприклад, кристалічні діастереоізомерні солі).

[0409] Сполуки згідно із даним винаходом також можуть бути виготовлені у виді фармацевтично прийнятних солей шляхом здійснення реакції форми вільної основи з фармацевтично прийнятними неорганічними або органічними кислотами. В альтернативному варіанті солі приєднання з фармацевтично прийнятними кислотами можуть бути приготовлені шляхом здійснення реакції форми вільної кислоти з фармацевтично прийнятною неорганічною або органічною основою. Неорганічні й органічні кислоти й основи, придатні для одержання фармацевтично прийнятних солей сполук описані в розділі «Визначення» даної заявки. В альтернативному варіанті форми вільних основ сполук можуть бути приготовлені з використанням солей вихідних матеріалів і проміжних сполук.

[0410] Форми вільних кислот або вільних основ сполук можуть бути одержані з відповідних солей приєднання основ і солей приєднання кислот. Наприклад, сполука у формі солі приєднання кислоти може бути переведена у форму відповідної вільної основи шляхом обробки підходящою основою (наприклад, розчином гідроксиду амонію, гідроксидом натрію тощо). Сполука у формі приєднання основи може бути перетворена у відповідну вільну кислоту шляхом обробки підходящою кислотою (наприклад, соляною тощо).

[0411] N-оксиди сполук згідно із даним винаходом можуть бути одержані способами, відомими середньому фахівцеві у відповідній галузі. Наприклад, N-оксиди можуть бути одержані шляхом обробки неокислених форм сполуки окислюючим агентом (наприклад, трифторпероцтовою кислотою, пермалеїноювою кислотою, пербензойною кислотою, параоцтовою кислотою, мета-хлорпероксибензойною кислотою тощо) у підходящому інертному органічному розчиннику (наприклад, галогенованому вуглеводні, такому як дихлорметан) приблизно при 0 °C. В альтернативному варіанті N-оксиди сполук можуть бути одержані з N-оксиду відповідного вихідного матеріалу.

[0412] Сполуки в неокисненій формі можуть бути одержані з N-оксидів сполук шляхом обробки відновлювальним агентом (наприклад, сіркою, діоксидом сірки, трифенілфосфіном, борогідридом літію, борогідридом натрію, трибромідом, трихлоридом фосфору тощо) у підходящому інертному органічному (наприклад, ацетонітрилі, етанолі, водному діоксані тощо) при температурі приблизно від 0 до 80 °C.

[0413] Похідні сполук, що являють собою проліки можуть бути одержані способами, відомими середньому фахівцеві у відповідній галузі (наприклад, подальші подробиці можна знайти в Saulnier et al. (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Наприклад, відповідні проліки можуть бути приготовлені шляхом здійснення реакції не дериватизованої сполуки з підходящим карбамалуючим агентом (наприклад, 1,1-ацилоксиалкілкарбонохлоридат, пере-нітрофеніл карбонат тощо).

[0414] Захищені сполуки згідно із даним винаходом можуть бути приготовлені способами, відомими середньому фахівцеві у відповідній галузі. Детальний опис методик, які можна застосовувати для одержання захисних груп і їх видалення наведених в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, "Greene's Protecting Groups in Organic Synthesis", 4<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc. 2007.

[0415] Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути легко приготовлені або утворені в ході здійснення способів згідно із даним винаходом у формі сольватів (наприклад, гідратів). Гідрати сполук згідно із даним винаходом можуть бути легко приготовлені шляхом рекристалізації із суміші водного/органічного розчинника з використанням органічного розчинника, такого як діоксин, тетрагідрофуран або метанол.

[0416] Даний винахід також передбачає (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим бензоат Форми А. Утворення (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим бензоату (Форми А) зазвичай здійснюють шляхом кристалізації з розчинника. На практиці, зручні розчинники включають хлороформ, толуол, ацетонітрил й ацетон. Також можна використовувати антирозчинники, тобто розчинники або розчини, у яких сполуки розчиняються гірше, ніж в обраному розчиннику. Об'єм розчинника не критичний, однак для зручності його варто

підтримувати мінімальним. Необов'язково, кристалізацію можна ініціювати за допомогою Форми А. Такі процеси зазвичай потребують від 2 годин до семи днів. Очевидно, що терміни "кристалізувати", "кристалізування" й "кристалізація" означають повне розчинення з наступним осадженням, а також процес утворення суспензії без повного розчинення.

5 [0417] (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим бензоат (Форми А) може бути досліджений методом рентгенівської дифрактографії. Порошкова рентгенівська дифрактограма Форми А одержана за стандартною методикою рентгенівської кристалографії, наведена на Фіг 2. Стандартні порошкові дифрактометри зазвичай обладнані мідним джерелом, 10 монохроматором первинного пучка й детектором положення. Падаючий промінь зазвичай колімується з використанням дивергентної щілини близько 1°. Джерело зазвичай працює при 40 кВ і 30 мА. Порошкова рентгенівська дифракція може реєструватися при куті два тета від 3 градусів до 120 градусів із кроком від 0.02 до 0.04. Дифрактометр може бути відкаліброваним за кремнієвим стандартом або іншим підходящим стандартним матеріалом. Багато сучасних 15 дифрактометрів можуть бути автоматизовані, що забезпечує обертання зразків у ході збору даних. Очевидно, що відносна інтенсивність піків рентгенівської дифракції може залежати від переважної орієнтації й інших факторів. Відповідно, може знадобитися обробка Форми А для пригнічення таких факторів, наприклад, подрібнювання зразка в агатовій ступці з маточкою або інші міри. Очевидно, що розходження у відносній інтенсивності дифракційних піків не заважає 20 одержанню дифракційної картини, що відповідає (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил бензоату (Форми А). Також очевидно, що тільки набір піків, показаних на Фіг 2, у деяких прикладах достатньо одного піка, потрібний для ідентифікації (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил бензоату (Форми А).

25 [0418] Форма А також може бути досліджена шляхом температурного аналізу, зазвичай диференціальної скануючої колориметрії (DSC) і термогравіметрії. На Фіг 3 показані термограми, одержані методом DSC і термогравіметрії Форми А. Термограма DSC показує єдину ендотермічну подію при 128 °C, яка відповідає плавленню.

30 [0419] У даному описі, символи й позначення, використовувані в способах, схемах і прикладах узгоджуються з використовуваними в сучасній науковій літературі, наприклад, У журналі Американського хімічного суспільства (Journal of the American Chemical Society) або Журналі біологічної хімії (Journal of Biological Chemistry). Для позначення залишків амінокислот використовують стандартні однобуквені й трибуквені позначення, які передбачають L-конфігурацію, якщо не зазначено інше. Крім тих випадків, коли зазначено інше, всі вихідні матеріали були придбані в комерційних постачальників і використовувалися без додаткової 35 очистки. Зокрема, у прикладах й описі можуть зустрітися наступні скорочення:

мкл (мікролітр)	Ас (ацетил)
атм. (атмосфера)	АТФ (аденозин трифосфат)
ВОС (трет-бутилоксикарбоніл)	ВОР (біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфіновий хлорид)
БСА (бичачий сироватковий альбумін)	CBZ (бензилоксикарбоніл)
CDI (1,1-карбонілдіімідазол)	DCC (дициклогексилкарбодіімід)
DCE (дихлоретан)	ДХМ (дихлорметан)
DMAP (4-диметиламінопіридин)	DME (1,2-диметоксиетан)
ДМФ (N,N-диметилформамід)	DMPU (N,N'-диметилпропілсечовина)
ДМСО (диметилсульфоксид)	EDCI (етилкарбодіімід гідрохлорид)
ЕДТА (етилентіамінтетраоцтова кислота)	Et (етил)
Et <sub>2</sub> O (діетиленфтор)	EtOAc (етил ацетат)
FMOC (9-флуоренілметоксикарбоніл)	г (грам)
год. (години)	HOAc або AcOH (оцтова кислота)
НОВТ (1-гідроксибензотриазол)	HOSu (N-гідроксисукцинімід)
ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія)	Гц. (Герц)
i.v. (внутрішньо)	IBCF (ізобутил хлорформат)
i-PrOH (ізопропанол)	л (літр)
М (моль)	mCPBA (мета-хлорпербензойна кислота)
Me (метил)	MeOH (метанол)

мг (міліграми)	МГц (мегагерц)
хв (хвилини)	мл (мілілітри)
мМ (мілімоль)	ммоль (мілімоль)
моль (моли)	МOPS (морфолінпропансульфонова кислота)
т. п. (точка плавлення)	NaOAc (ацетат натрію)
OMe (метокси)	psi (фунти на квадратний дюйм)
ОФ (RP, оборотна фаза)	к. т. (температура навколишнього середовища)
SPA (аналіз сцинциляції близькості)	TBAF (тетра- <i>n</i> -бутиламонію фторид)
TBS (t-бутилдиметилсиліл)	tBu (трет-бутил)
TEA (триетиламін)	ТФА (трифтороцтова кислота)
ТФА (трифтороцтовий альдегід)	ТГФ (тетрагідрофуран)
TIPS (триізопропілсиліл)	TLC (тонкошарова хроматографія)
TMC (триметилсиліл)	TMC (2-(триметилсиліл)етил)
Tr (час витримування)	Brij35 (поліоксиетиленгліколю додециловий ефір)

[0420] Всі згадування ефіру або Et<sub>2</sub>O відносяться до діетилового ефіру, згадування сольового розчину відносяться до насиченого водного розчину NaCl. Якщо не зазначено інше, всі значення температури виражені в °C (градуси Цельсія). Всі реакції проводять в інертній атмосфері при кімнатній температурі, якщо не зазначено інше.

[0421] <sup>1</sup>H-NMR спектри реєстрували на апараті Bruker Avance 400. Хімічні зсуви виражені в частинах на мільйон (ppm). Константа зв'язку виражена в Герцах (Гц). Розщеплення описує видиму множинність і позначається як s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), br (широкий).

[0422] Мас-спектри низької розподільної здатності (MC) і дані про чистоту сполуки одержували на пристрої Waters ZQ LC/MC з однією квадрупольною системою, обладнаною джерелом іонізації електроспреем (ESI), УФ-детектором (220 й 254 нм) і випарним детектором розсіювання світла (ELSD). Тонкошарову хроматографію проводили на силікагелевих пластинках 0.25 мм E. Merck (60F-254), візуалізували УФ-світлом, 5% з використанням фосфомолібденової кислоти, розчину Нінгідрину або *p*-анізальдегіду. Колонкову флеш-хроматографію проводили на силікагелі (меш 230-400, Merck).

[0423] Вихідні матеріали й реагенти, використовувані для одержання цих сполук або доступні у комерційних постачальників, таких як Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), або можуть бути одержані способами, добре відомими середнім фахівця у відповідній галузі. Процедури нижче описані в таких стандартних джерелах як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1- 23, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1- 5 and supps., Elsevier Science Publishers, 1998; Organic Reactions, vols. 1- 68, John Wiley and Sons, New York, NY, 2007; March J.: Advanced Organic Chemistry, 5th ed., 2001, John Wiley and Sons, New York, NY; i Larock: Comprehensive Organic Transformations, 2<sup>nd</sup> edition, John Wiley and Sons, New York, 1999. Повне розкриття всіх документів, цитуємих у даній заявці включені в даний опис за допомогою посилання.

[0424] Відомі різні методи розділення рацемічних сумішей різних стереоізомерів. Наприклад, рацемічну суміш сполуки можна піддати реакції з оптично активним поділяючим агентом з утворенням пари діастереоізомерних сполук. Діастереоізомери можна потім розділити, щоб виділити оптично чисті енантіомери. Дисоційовані комплекси також можна використовувати для розділення енантіомерів (наприклад, кристалічні діастереоізомерні солі). Діастереомери звичайно мають фізичні властивості, які достатньо відрізняються (наприклад, точками плавлення, точками кипіння, розчинністю, реактивністю тощо), і легко можуть бути розділені завдяки цим відмінностям. Наприклад, діастереомери зазвичай можна розділити методом хроматографії або з використанням методик розділення/розподільної здатності, основаних на відмінностях в розчинності. Більш детальний опис методик, які можна використовувати для розділення стереоізомерів сполук можна знайти в Jean Jacques, Andre Collet, and Samuel H. Wilen, Enantiomers, Racemates and Resolutions, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

[0425] Діастереомери мають різні фізичні властивості (наприклад, точки плавлення, точки кипіння, розчинність, реактивність тощо) і легко можуть бути розділені завдяки цим відмінностям. Діастереомери можна розділяти шляхом хроматографії або, переважно, за допомогою методик розділення/розподільної здатності, основаних на відмінностях у розчинності. Потім виділяють оптично чистий енантіомер з використанням розділяючого агента

будь-якими практичними засобами, які не призведуть до рацемізації. Більш детальний опис методик, які можна застосовувати для виділення стереоізомерів сполук з рацемічних сумішей, можна знайти в Jean Jacques, Andre Collet, and Samuel H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons, Inc. (1981).

[0426] Хіральні компоненти можуть бути розділені за допомогою будь-якої з різноманітних методик, відомих фахівцям. Наприклад, хіральні компоненти можуть бути очищені шляхом надкритичної рідинної хроматографії (SFC). В одному варіанті аналіз методом хіральної аналітичної SFC/МС здійснюють з використанням аналітичної системи Berger (AutoChem, Newark, DE), яка складається з модуля контролю рідини з подвійним насосом Berger FCM 1100/1200 і модифікуючим рідинним насосом FCM 1200, печі Berger TCM 2000 й автосемплера Alcott 718. Інтегральною системою може керувати програмне забезпечення BI-SFC Chemstation, версії 3.4. Детектування можна здійснювати на детекторі Waters ZQ 2000, керованому в позитивному режимі з інтерфейсом ESI, у діапазоні вимірювань від 200-800 Да з 0.5 сек. на зображення. Хроматографічне розділення можна здійснювати на колонках ChiralPak AD-H, ChiralPak AS-H, ChiralCel OD-H або ChiralCel OJ-H (5мк 4.6 x 250 мм; Chiral Technologies, Inc. West Chester, PA) з 10 до 40% як модифікатор, з ацетатом амонію або без (10 мМ). Можна використовувати будь-яку з різних швидкостей потоку, включаючи наприклад, 1.5 або 3.5 мл/хв. при тиску на вході, встановленому на 100 бар. Додатково, можна використовувати різноманітні параметри упорскування зразка, включаючи, наприклад, об'єм зразка 5 або 10 мкл у метанолі при концентрації 0.1 мг/мл

[0427] В іншому варіанті препаративну хіральну хроматографію можна здійснювати з використанням системи очищення Berger MultiGram II SFC. Наприклад, зразки можна завантажувати на колонки ChiralPak AD column (21 x 250 мм, 10 мкм). У конкретних варіантах, швидкість потоку для розділення може бути 70 мл/хв, об'єм зразка становить до 2 мл, а тиск на вході може бути встановлений на 130 бар. Для підвищення ефективності можна застосовувати велику кількість упорскувань.

[0428] Опис синтезу конкретних сполук згідно із даним винаходом на основі описаних вище схем реакції та їхніх варіантів наведені нижче в розділі Приклади.

Дослідження біологічної активності сполук згідно із даним винаходом

[0429] Інгібуюча дія сполуки згідно із даним винаходом на HSP90 може бути оцінена з використанням різноманітних видів аналізу зв'язування й функціонального аналізу. Добре відомо, що зв'язування N-кінцевого АТФ-зв'язуючого домену HSP90 інгібує зв'язування АТФ й АТФ-залежну активність шаперонів, Roe et al. J. Med. Chem. 1999 42, 260-266. У літературі описані різноманітні тести зв'язування *in vitro* й *in vivo* для оцінки афінності сполук згідно із даним винаходом до HSP90; наприклад, Chiosis et al. Chemistry & Biology 2001 8: 289-299, Carreras et al. Anal Biochem 2003 317(1): 40-6; Kim et al. J Biomol Screen 2004 9(5): 375-81; i Zhou et al. Anal Biochem 2004 331(2): 349-57.

[0430] Приклади А-1 нижче описують конкурентний флуоресцентний поляризаційний аналіз *in vitro*, у якому тестуєма сполука конкурує із флуоресцентним зондом за зв'язування зі зв'язуючим доменом рекомбінантного HSP90 людини. За кінетикою реакції можна стежити по флуоресценції (збудження при  $\lambda=485$  нм; випускання при  $\lambda=538$  нм). Афінність зв'язування тестуємої сполуки з HSP90 визначають за поляризованою флуоресценцією; інтенсивність поляризованої флуоресценції пропорційна частці зв'язаного зонда. Новий низькомолекулярний зонд, (S,E)-5-(2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-іліденаміноокси)етилкарбамоїл)-2-(6-гідрокси-3-оксо-3H-ксантен-9-іл)бензойна кислота (зонд TSD-FP), був розроблений спеціально для цього аналізу. Константи інгібування можна розрахувати ( $IC_{50}$ ) за допомогою нелінійної апроксимації кривої концентрацій сполуки й інтенсивностей флуоресценції стандартним рівнянням  $IC_{50}$ . Для довідки, вимірювані в цьому тесті значення  $IC_{50}$  для двох відомих інгібіторів HSP90: гелданаміцину (GM) і 17-аліламіно,17-диметоксигелданаміцину (17-AAG) після однієї години інкубації з ферментом і зондом TSD-FP, склали 90 нм й 400 нм, відповідно. З використанням процедури, описаної в Прикладі А-1, було показано, що наведені як приклади сполуки мають афінність зв'язування HSP90, яка відповідає  $IC_{50}$  менше 10 мкМ, а деякі – менше 1 мкМ, а більшість інших сполук мають значення  $IC_{50}$  менше 0.1 мкМ. Значення  $IC_{50}$  наведених як приклади сполук згідно із даним винаходом наведені в Таблиці 1.

[0431] Інгібуюча дія сполук згідно із даним винаходом відносно HSP90 у живих клітинах може бути оцінена шляхом вимірювання життєздатності клітин. У Прикладі А-2 описаний тест на життєздатність клітин, у якому клітини пухлини у фазі експонентного росту обробляють лікарським засобом у діапазоні концентрацій. Після обробки лікарським засобом вимірювали життєздатність клітин по перетворенню солей тетразолію MTS (3-[4,5,диметилтіазол-2-іл]-5-[3-

карбоксиметокси-феніл]-2-[4-сульфофеніл]-2Н-тетразолій, внутрішня сіль), (Promega, Madison, WI) метаболічно активними клітинами. Далі, панель обраних ракових клітин включає клітини BT-474, HT-29, K-562 й MKN-45, кожна з яких відображає різні типи ракових пухлин, а також встановлені шляхи злоякісної трансформації.

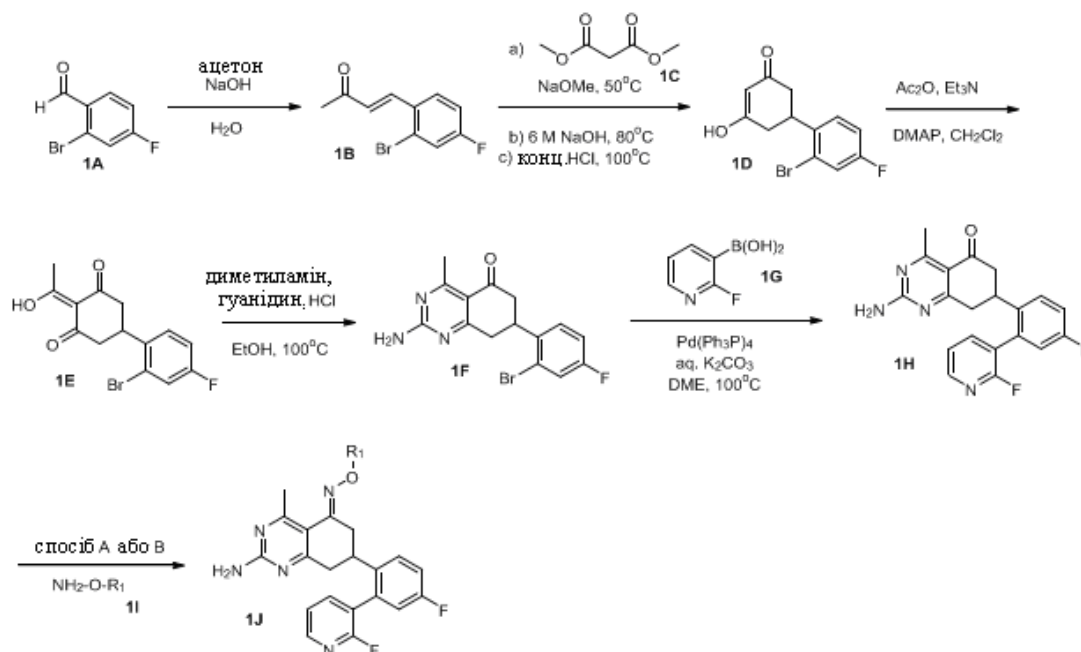
[0432] Вплив інгібування HSP90 нижче по каскаду може бути оцінений за індукцією HSP70 та функцією й стабільністю різних стероїдних рецепторів і сигнальних білків, включаючи, наприклад, HER2/ERBB2. Індукція HSP70 є головною ознакою інгібування HSP90. Транскрипція самого HSP70 як АТФ-залежного білка теплового шоку буде підвищуватися у відповідь на неправильно згорнуті, денатуровані або агреговані білки. Оскільки функція HSP90 порушується, HSP70 стимулюється безпосередньо у відповідь на зміни білків-клієнтів HSP90 у клітині. Guo et al. Cancer Res 2005 65(22) 10536. У Прикладах А-3 описаний спосіб кількісної оцінки індукції HSP70 шляхом вимірювання неінфрачервоної люмінесценції  $\beta$ -галактозидази й визначення значень  $EC_{50}$  тестової сполуки відносно індукції HSP70 $\beta$ /  $\beta$ -галактозидази.

[0433] Зниження кількості онкопротеїну HER-2/ERBB2 також вказує на інгібування HSP90. Sain et al. Mol Cancer Ther 2006 5(5) 1197; Sharp et al. Mol Cancer Ther 2007 6(4) 1198. HER-2 використовує HSP90 для дозрівання; зміни функціонування HSP90 призводять до появи неправильно складеного білка, який у результаті піддається убіквітінуванню й руйнуванню в протеосомах. Сполуки згідно із даним винаходом викликають деградацію цих молекул, які можна виміряти із застосуванням добре відомих методик з використанням антитіл, таких як імуноблотінг, радіоімуноаналіз, Вестерн-блот, імунопреципітація, твердофазний імуоферментний аналіз (ELISA) і похідні методики з використанням антитіл проти HER2. У Прикладах А-4 описані процедури аналізу Вестерн-блот для визначення значення  $EC_{50}$  тестуємої сполуки на зниження кількості HER2/ERBB2.

[0434] Для фахівців у даній галузі будуть очевидні різні модифікації й зміни, які можна внести в сполуки, композиції, набори й способи згідно із даним винаходом, які не виходять за рамки об'єму винаходу. Таким чином, передбачається, що даний винахід охоплює модифікації й варіанти даного винаходу, за умови, що вони потрапляють в об'єм, обумовлений формулою винаходу та її еквівалентами.

#### ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Загальна процедура одержання ефіру оксиму й аналогів



А. (Е)-4-(2-Бром-4-фторфеніл)бут-3-ен-2-он (1В):

[0435] У випарну колбу на 500 мл додавали 2-бром-4-фторбензальдегід (1А, 10.0 г, 49.3 ммоль, 1.0 екв.) і ацетон (22.9 г, 394 ммоль, 8.0 екв.). Суміш охолоджували до 0 °С на крижаній бані. Додавали Н<sub>2</sub>О (200 мл) і суміш перетворювалася в густу суспензію. Додавали твердий NaOH (2.16 г, 54.2 ммоль, 1.1 екв.) і поступово нагрівали реакційну суміш до кімнатної температури й перемішували протягом ночі. Реакційну суміш підкисляли 1N HCl й екстрагували EtOAc (3 x 100 мл). Органічні фази об'єднували й промивали насиченим водним NaCl. Органічну

фазу сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, і концентрували з одержанням темно-жовтої олії, яку використовували на наступному етапі без додаткової очистки (11.9 г, 99%). ESI-MS:  $m/z$  243.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

В. 5-(2-Бром-4-фторфеніл)-3-гідроксициклогекс-2-енон (1D)

5 [0436] У випарну колбу на 500 мл додавали (Е)-4-(2-бром-4-фторфеніл)бут-3-ен-2-он (1В, 11.9 г, 49.0 ммоль, 1.0 екв.) і  $\text{MeOH}$  (200 мл). Додавали диметил малонат (1С, 6.47 г, 49.0 ммоль, 1.0 екв.) додавали, а потім  $\text{NaOMe}$  (30% мас. в  $\text{MeOH}$ , 9.6 мл, 51.4 ммоль, 1.05 екв.). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, після чого її конденсували з одержанням коричнево-червоної твердої речовини. Залишок розбавляли в 1N

10  $\text{NaOH}$  (150 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год., протягом якої колір реакційної суміші змінювався з мутно-червоного до прозорого коричневого з коричневим осадом. Обережно додавали концентровану  $\text{HCl}$  до досягнення кислого рН суміші (відповідно до папірця для визначення рН). Реакційну суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$  (200 мл) і промивали насиченим водним  $\text{NaCl}$ . Водну фазу екстрагували  $\text{EtOAc}$  (1x 75 мл). Органічну фазу сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували, і концентрували з одержанням пінистої жовтогарячої

15 твердої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткової очистки (14.3 г, 100%). ESI-MS:  $m/z$  285.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

С. 5-(2-Бром-4-фторфеніл)-2-(1-гідроксиетиліден)циклогексан-1,3-діон (1Е)

20 [0437] У випарну колбу на 500 мл додавали 5-(2-бром-4-фторфеніл)-3-гідроксициклогекс-2-енон (1D) (14.3 г, 50.1 ммоль, 1.0 екв.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл), оцтовий ангідрид (6.65 г, 65.2 ммоль, 1.3 екв.),  $\text{Et}_3\text{N}$  (15.22 г, 150 ммоль, 3.0 екв.), і диметиламінопіридин (ДМАП) (каталітична кількість). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Моніторинг методом РХ/МС показав завершення реакції. Реакційну суміш концентрували й очищали шляхом колонкової хроматографії (градієнт 70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Гексан до 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням продукту у

25 формі ясно-жовтої піни, яка пізніше перетворювалася в олію (3.55 г, 22%). Неочищений матеріал використовували на наступному етапі без очистки. ESI-MS:  $m/z$  327.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Д. 2-Аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6Н)-он (1F)

30 [0438] В 150 мл посуд для роботи під тиском додавали 5-(2-бром-4-фторфеніл)-2-(1-гідроксиетиліден)циклогексан-1,3-діон (1Е, 1.12 г, 3.42 ммоль, 1.0 екв.),  $\text{EtOH}$  (30 мл), гуанідин гідрохлорид (818 мг, 8.56 ммоль, 2.5 екв.) і диметиламін (2.0 М у ТГФ, 10 мл, 20.5 ммоль, 6.0 екв.). Суд закривали й нагрівали протягом 72 годин при 100 °С. Завершення реакції визначали методом РХ/МС. Реакційну суміш охолоджували й концентрували з одержанням пастоподібної сірої твердої речовини. До залишку додавали  $\text{EtOH}$  (~10 мл) й обробляли суспензію ультразвуком. Тверду речовину збирали шляхом фільтрації й промивали холодним

35  $\text{EtOH}$  з одержанням ясно-жовтої твердої речовини (288 мг, 24%). ESI-MS:  $m/z$  350.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Е. 2-Аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6Н)-он (1Н)

40 [0439] У випарну колбу на 10 мл додавали 2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6Н)-он (33 мг, 0.0942 ммоль, 1.0 екв.), 2-фторпіридин-3-боронову кислоту (27 мг, 0.188 ммоль, 2.0 екв.), DME (2 мл), карбонат калію (2.0М вод., 94 мкл., 0.188 ммоль, 2.0 екв.) і паладію тетракіс-трифенілфосфін (5 мг, 0.00471 ммоль, 0.05 екв.). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, після чого РХ/МС показала завершення реакції. Реакційну суміш фільтрували через целіт і концентрували з одержанням залишку. Залишок очищали шляхом препаративної ВЕРХ з одержанням продукту у формі білої твердої речовини

45 (30 мг, 96%). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.67 (dd,  $J=3.54$ , 1.77 Гц, 1 H) 2.89 (br. s., 1 H) 3.06 (t,  $J=12.51$  Гц, 2 H) 3.18 (br. s., 1 H) 7.18 (dd,  $J=9.60$ , 2.78 Гц, 1 H) 7.31 - 7.53 (m, 4 H) 7.72 (dd,  $J=8.84$ , 5.81 Гц, 1 H) 7.98 (ddd,  $J=9.79$ , 7.52, 1.89 Гц, 1 H) 8.28 (d,  $J=4.80$  Гц, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  367.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. ESI-MS:  $m/z$  367.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Ф. Одержання оксим ефірів

50 [0440] Оксим ефіри можуть бути одержані або Способом А, або Способом В, які описані нижче.

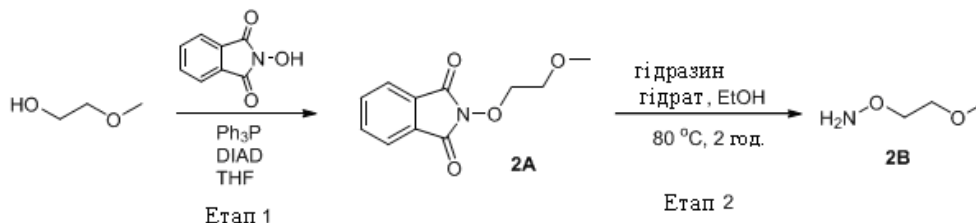
[0441] Спосіб А, основні умови: Розчин 2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6Н)-ону (1Н, 0.27 ммоль, 1.0 екв.) і відповідного гідроксиламіну 1І (0.54 ммоль, 2.0 екв.) у сухому піридині (2 мл) перемішували протягом ночі при 75 °С. Суміш вливали в крижану воду, одержаний осад збирали шляхом фільтрації. Неочищену тверду речовину перекристалізовували в гарячому етанолі з одержанням чистого продукту 1J у формі білої твердої речовини з виходом 90%.

60 [0442] Спосіб В, Кислі: Розчин 2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6Н)-ону (1Н, 0.27 ммоль, 1.0 екв.) в  $\text{EtOH}$  (3 мл) перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$ . Додавали відповідний гідроксиламін 1І (0.35 ммоль, 1.3 екв.) і водну  $\text{HCl}$  (5М, 0.48 ммоль,



1.8 екв.) і нагрівали реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували. Одержаний залишок збирали й перекристалізували в гарячому етанолі з одержанням чистого продукту 1J у формі білого або білуватого порошку з виходом близько 90%.

5 Приклад 2. Одержання Реагентів - Гідроксиламінів  
А. Синтез-(2-метоксиетил) гідроксиламіну (2B)

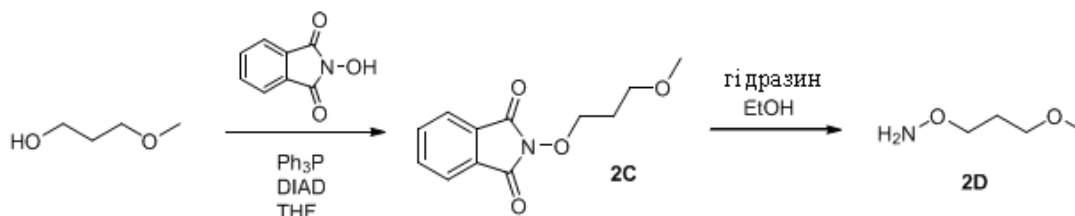


10 [0443] Етап 1: 2-метоксиетанол (2.00 г, 26.3 ммоль), N-гідроксифталімід (4.72 г, 28.9 ммоль, 1.1 екв. і трифенілфосфін (7.58 г, 28.9 ммоль, 1.1 екв.) розчиняли в 85 мл сухого ТГФ, а потім суміш охолоджували на крижаній бані. Диізопропіл азодикарбоксилат (6.91 г, 34.2 ммоль, 1.3 екв.) розчиняли в 15 мл сухого ТГФ і повільно додавали до описаної вище суміші. Реакційну суміш перемішували на крижаній бані протягом 10 хвилин, після чого крижану баню видаляли.

15 Потім реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> протягом ночі. Після завершення реакції згідно РХ/МС, реакційну суміш концентрували з одержанням олії. Потім її очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням суміші гексан/етилацетат 70/30 з одержанням 2-(2-метоксиетокси)ізоіндолін-1,3-діону (2A, 5.19 г, 89.2 % вихід) . ESI-МС: m/z 222.3 (M+H)<sup>+</sup>.

20 [0444] Етап 2: 2-(2-метоксиетокси) ізоіндолін-1,3-діон (5.18 г, 23.4 ммоль) розчиняли в 50 мл етанолу й гідрату гідразину (22.7 мл, 468 ммоль). Розчин нагрівали протягом 2 годин на олійній бані при температурі 80 °С. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, тверді речовини осідали. Цю тверду речовину потім фільтрували, фільтрат концентрували й очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії з використанням суміші хлороформ/метанол 98/2 з одержанням О-(2-метоксиетил) гідроксиламіну (2B, 0.866 г, з виходом 36.2 %) . <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ ppm 3.36 (s, 3 H) 3.52 - 3.59 (m, 2 H) 3.73 - 3.85 (m, 2 H).

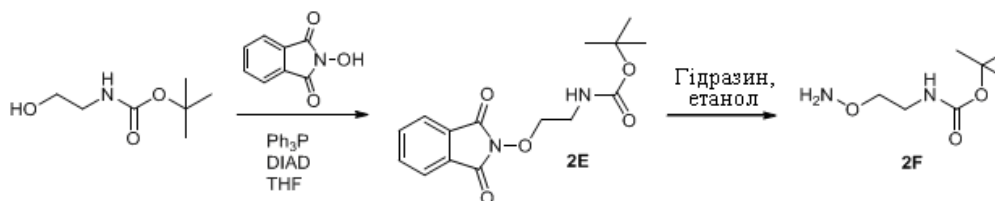
25 В. Синтез О-(3-метоксипропіл)гідроксиламіну (2D)



30 [0445] 2-(3-Метоксипропокси)ізоіндолін-1,3-діон (2C) одержували з 3-метоксипропан-1-олу й N-гідроксифталіміду, дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 2A, Етап 1 (3.71 г, з виходом 94.9 %) . ESI-МС: m/z 236.3 (M+H)<sup>+</sup>.

35 [0446] 2C звільняли від захисту, як описано в Прикладі 2A, Етап 2 з одержанням О-(3-метоксипропіл)гідроксиламіну (2D, 0.633 г, з виходом 38.1 % ) . <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ ppm 1.81 (t, J=6.32 Гц, 2 H) 3.31 (s, 3 H) 3.45 (t, J=6.32 Гц, 2 H) 3.70 (t, J=6.32 Гц, 2 H). ESI-МС: m/z 106.4 (M+H)<sup>+</sup>.

С. Синтез трет-бутил 2-(аміноокси)етилкарбамату (2F)



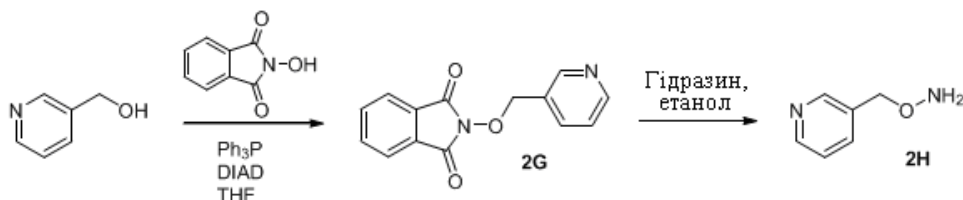
40



[0447] Трет-бутил 2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-ілокси)етилкарбамат 2Е одержували з трет-бутил 2-гідроксиетилкарбамату й N-гідроксифталіміду, дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 2А, Етап 1. ESI-МС: m/z 329.3 (M+Na)<sup>+</sup>.

[0448] 2Е звільняли від захисту, як описано раніше в 2А, Етап 2 з одержанням трет-бутил 2-(аміноокси)етилкарбамату (2F, 1.26 г, з виходом 58 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.45 (s, 9 H) 3.37 (q, J=5.31 Гц, 2 H) 3.62 - 3.85 (m, 2 H) 4.90 (br. s., 1 H) 5.47 (br. s., 2

D. Синтез-(піридин-3-ілметил) гідроксиламіну (2H)

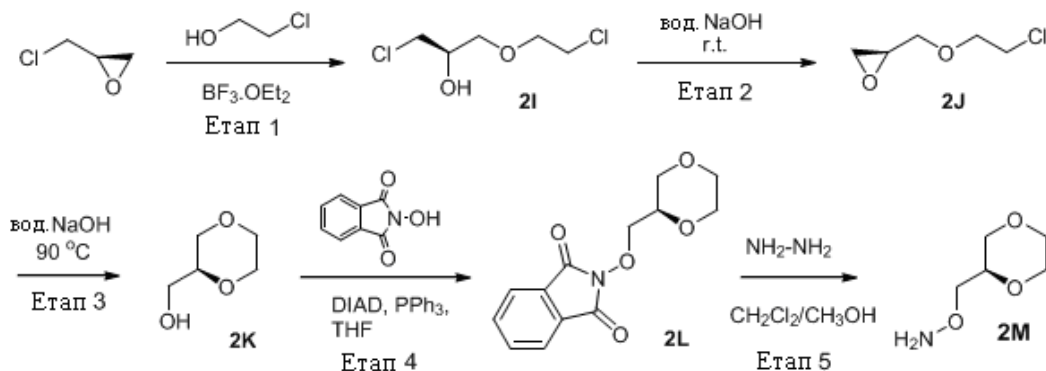


10

[0449] Фталімід-захищену проміжну сполуку 2G одержували з піридин-3-ілметанолу й N-гідроксифталіміду, дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 2А, Етап 1 (3.22 г, 81.3 % вихід). ESI-МС: m/z 255.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[0450] 2G звільняли від захисту, як описано раніше в Прикладі 2А, Етап 2 з одержанням О-(піридин-3-ілметил) гідроксиламіну (2H, 0.734 г, з виходом 69.2 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 4.71 (s, 2 H) 7.44 (dd, J=7.83, 5.05 Гц, 1 H) 7.85 (d, J=7.83 Гц, 1 H) 8.47 (dd, J=5.05, 1.26 Гц, 1 H) 8.53 (d, J=2.27 Гц, 1 H). ESI-МС: m/z 125.3 (M+H)<sup>+</sup>.

2Е. Синтез (R)-О-((1,4-діоксан-2-іл)метил)гідроксиламіну (2М)



20

[0451] Етап 1: 2-хлоретанол (34.8 г, 43.2 ммоль) бору трифториддіетил і бору трифлюорид діетил ефірат (0.136 мл, 1.08 ммоль) розчиняли в 20 мл ТГФ і охолоджували на крижаній бані. В 10 мл ТГФ повільно через шприц додавали (R)-(-)-епіхлорогідрин (10.0 г, 10.8 ммоль). Після додавання, крижану баню видаляли й суміш нагрівали на олійній бані при 45 °С протягом 90 хв, і за цей час реакція завершувалася. Реакційну суміш концентрували під вакуумом з одержанням олійного сирого продукту (R)-1-хлор-3-(2-хлоретокси)пропан-2-ол (2I, 16.2 г, з виходом 86.6 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3.56 - 3.71 (m, 6 H) 3.85 - 3.92 (m, 3 H).

[0452] Етап 2: 2I (16.2 г, 93.6 ммоль) розчиняли в 45 мл ТГФ і охолоджували на крижаній бані. В 20 мл води по краплях додавали гідроксид натрію (9.36 г, 234 ммоль) і перемішували реакційну суміш на крижаній бані протягом 15 хв., і при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і насиченим розчином хлориду натрію. Продукт екстрагували у фазу етил ацетату три рази. Об'єднані органічні фази потім промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили на сульфаті натрію й концентрували в сирій олійний продукт, (S)-2-((2-хлоретокси)метил)оксиран (2J, 11.1 г, з виходом 86.7 %). <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.57 - 2.72 (m, 2 H) 2.76 - 2.89 (m, 2 H) 3.08 - 3.25 (m, 2 H) 3.45 (dd, J=12.25, 5.68 Гц, 1 H) 3.51 - 3.70 (m, 2 H).

[0453] Етап 3: 2J (11.1 г, 81.3 ммоль) розчиняли в 50 мл ТГФ. В 50 мл води додавали гідроксид натрію (16.3 г, 406 ммоль) і нагрівали реакційну суміш на олійній бані при 90 °С протягом одного дня. Незважаючи на те, що аналіз методом тонкошарової хроматографії (ТСХ) показав, що реакція завершена тільки наполовину, продукт екстрагували з водної фази з етил ацетатом/ТГФ, дихлорметаном, n-бутанолом. Перші дві екстракції містили продукт і вихідний матеріал, який пізніше очищали методом колонкової флеш-хроматографії (етилацетат/гексан

30/70). Подальші екстракції містили чистий (S)-(1,4-діоксан-2-іл)метанол ( 2K, 1.98 г, з виходом 20.8 % ) . <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3.47 (t, J=9.98 Гц, 1 H) 3.51 - 3.67 (m, 3 H) 3.67 - 3.87 (m, 5 H).

5 [0454] Етап 4: 2K (1.33 г, 11.2 ммоль), N-гідроксифталімід (2.02 г, 12.4 ммоль), трифенілфосфін (3.25 г, 12.4 ммоль) розчиняли в 30 мл сухого ТГФ і суміш охолоджували на крижаній бані. Диізопропіл азодикарбоксилат (2.51 г, 12.4 ммоль) в 5 мл ТГФ додавали краплями до зазначеної вище суміші. Після додавання крижану баню видаляли й реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Наступного дня реакція була завершена. Суміш концентрували під вакуумом з одержанням олії, а потім очищали методом 10 колонкової флеш-хроматографії з використанням етилацетат/гексану 20/80 з одержанням (R)-2-((1,4-діоксан-2-іл)метокси)ізоіндолін-1,3-діону (2L). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3.56 (t, J=10.74 Гц, 1 H) 3.60 - 3.85 (m, 4 H) 3.92 (dd, J=11.75, 2.40 Гц, 1 H) 4.05 (ddd, J=9.98, 3.03, 2.91 Гц, 1 H) 4.11 - 4.19 (m, 1 H) 4.20 - 4.29 (m, 1 H) 7.71 - 7.80 (m, 2 H) 7.81 - 7.91 (m, 2 H).

15 [0455] Етап 5: 2L (4.30g, 12.4 ммоль) розчиняли в 90 мл метанолу/дихлорметану взятих у співвідношенні 1/9. Додавали гідразин гідрат (1.67 мл, 22.4 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин одночасно із цим завершувалося видалення захисту. Побічний продукт, що випав в осад, фільтрували, а фільтрат концентрували з одержанням олії, а потім очищали шляхом флеш-хроматографії, з використанням суміші 20 хлороформ/метанол взятої у співвідношенні 99/1 з одержанням (R)-O-((1,4-діоксан-2-іл)метил)гідроксиламіну (2M, 0.915 г, 61.4 % вихід в 2 етапи). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 3.41 (t, J=10.86 Гц, 1 H) 3.57 - 3.71 (m, 4 H) 3.71 - 3.82 (m, 3 H) 3.83 - 3.92 (m, 1 H) 5.55 (br. s., 2 H).

F. Синтез (S)-2-(2, 2-диметил-1, 3-діоксолан-4-іл)етанаміну (2O)

25 [0456] (S)-2-(2,2-Диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанамін (2O) одержували з (S)-2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанол (2N) згідно описаній в літературі процедури (Tetrahedron Lett, 2005, 46, 5475-5478).

G. Синтез (R)-O-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)гідроксиламіну (2P)

30

[0457] Зазначену в назві сполуку одержували згідно Bailey et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 51-65.

2H. Синтез (S)-O-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)гідроксиламіну (2Q)

35

[0458] Зазначену в назві сполуку одержували згідно Bailey et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 51-65.

40

2I. Синтез-((2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)метил)гідроксиламіну (2R)

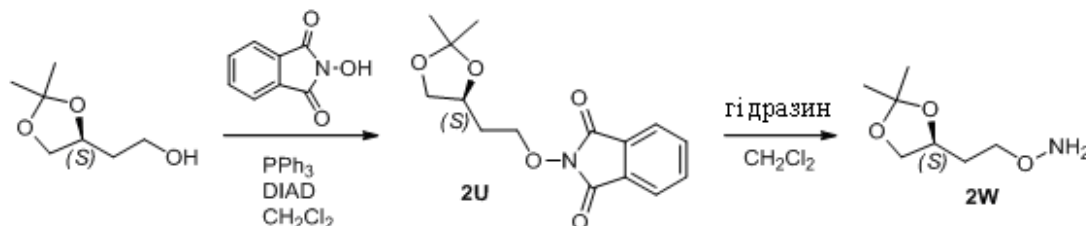
[0459] Зазначену в назві сполуку одержували згідно Harnden et al, J. Med. Chem., 1990, 33, 187-196.

45

## J. Синтез трет-бутил 2-(амінооксиметил)морфолін-4-карбоксилату (2T)

[0460] До розчину трет-бутил 2-(гідроксиметил)морфолін-4-карбоксилату (5 г, 23 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) додавали 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діон (5.6 г, 34.5 ммоль) і трифенілфосфін (15 г, 57.5 ммоль). Одержану суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  й (11.1 мл, 57.5 ммоль) повільно по краплі додавали за допомогою краплинної лійки діізопропіл азодикарбоксилат в атмосфері  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. До реакційної суміші додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні фази промивали сольовим розчином. Сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували з одержанням прозорої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (50% EtOAc-гексан). Одержану прозору олійну речовину 2S розчиняли в  $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$  (50 мл). Додавали гідразин гідрат (25 мл, 0.25 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану тверду речовину потім фільтрували й концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням прозорої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (10%  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням оксилату (2T) у виді прозорої олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.47 (s, 9 H) 3.46 - 3.62 (m, 2 H) 3.61 - 3.79 (m, 4 H) 3.79 - 4.04 (m, 3 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ , 233; експ., 233.

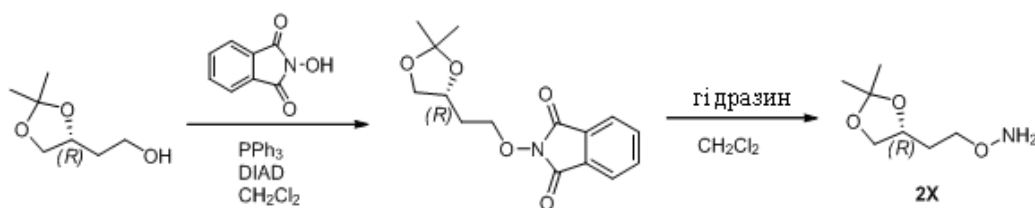
## K. Синтез (S)-O-(2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил)гідроксиламіну (2W)



[0461] До розчину (S)-2-(2, 2-диметил-1, 3-діоксолан-4-іл) етанолу (14.2 мл, 0.1 моль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) додавали 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діон (16.3 г, 0.1 моль) і трифенілфосфін (39.3 г, 0.15 моль). Одержану суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і повільно по краплі додавали за допомогою краплинної лійки діізопропіл азодикарбоксилат (29.5 мл, 0.15 моль) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. До реакційної суміші додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) і суміш, екстраговану  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні фази промивали сольовим розчином. Сушили над безводним  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували з одержанням жовтої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (50% EtOAc-гексан) з одержанням 2U у виді ясно-жовтої олії.

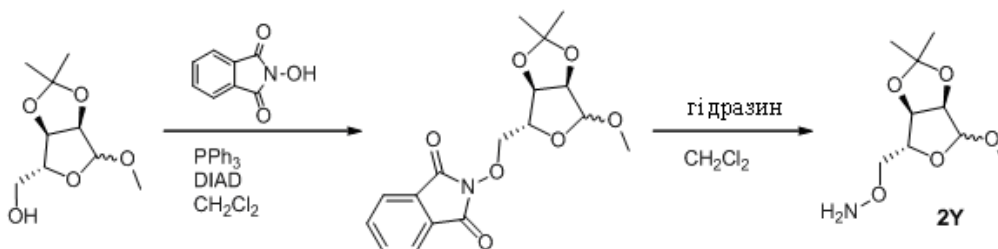
[0462] 2U розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) і охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Додавали гідразин гідрат (25 мл, 0.25 моль) по краплі за допомогою краплинної лійки. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану тверду речовину потім фільтрували й концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням жовтої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (70% EtOAc-гексан) з одержанням 7.2 г (45%, вихід у два етапи) (S)-O-(2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил)гідроксиламіну (2W) у виді блідо-жовтої олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.13 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 3.53 (q, J=6.48 Гц, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 4.63 - 4.81 (m, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_3$ , 162.11; експ. 162.0.

## 2L. Синтез (R)-O-(2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил)гідроксиламіну (2X)



[0463] Зазначену в назві сполуку одержували, згідно процедури, описаній в Прикладі 2К з використанням (R)-2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанолу (4.28 мл, 30 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100  
 5 мл), 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діону (4.9 г, 30 ммоль), трифенілфосфіну (11.8 г, 45 ммоль), діізопропіл азодикарбоксилату (8.8 мл, 45 ммоль) і гідразин гідрату (6.0 мл, 60 ммоль) з одержанням 2.1 г (43%, вихід у два етапи) (R)-O-(2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил)гідроксиламіну (2X) у виді блідо-жовтої олії. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.13 (s, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.53 - 1.71 (m, 2 H), 3.53 (m, 2 H), 3.79 - 3.89 (m, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H),  
 10 4.63 - 4.81 (m, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>, 162.11; експ. 162.0.

2М. Синтез O-(((3aR,4R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил)гідроксиламіну (2Y)



[0464] Зазначену в назві сполуку одержували, згідно процедури, описаній в Прикладі 2К з використанням ((3a,4R,6a)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (2.04 г, 10 ммоль), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мл), 2-гідроксиізоіндолін-1, 3-діону (2.0 г, 12 ммоль), трифенілфосфіну (4.0 г, 15 ммоль), діізопропіл азодикарбоксилату (3.0 мл, 15 ммоль) і гідразин гідрату (2.0 мл, 20 ммоль) з одержанням 1.12 г O-(((3aR,4R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофуоро[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил)гідроксиламіну (2Y) (50%, вихід у два етапи) у виді блідо-жовтої олії. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.24 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.59 - 3.75 (m, 2 H) 4.44 (t, J=7.20 Гц, 1 H) 4.56 (d, J=5.81 Гц, 1 H) 4.67 (d, J=6.06 Гц, 1 H) 4.92 - 5.00 (m, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>5</sub>, 220.11; експ. 220.10.

Приклад 3. Хіральне розділення рацемічної суміші 2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (1F<sup>a</sup> й 1F<sup>b</sup>)

[0465] Дигідрохіназоліон 1F (Приклад 1) був розділений на його енантіомери методом надкритичної рідинної хроматографії (HPX) при наступних умовах:

- Колонка ChiralPak IA, 250 x 10 мм, 5 мкм
- Рухлива Фаза:
- A: CO<sub>2</sub> (I)
- B: MeOH
- Параметри градієнта: 20% MeOH
- Час прогону: 12 хв
- Витрата: 20 мл/хв
- Об'єм упорскування: 800 мкл.

[0466] Загальний вихід для двох енантіомерів склав 82% від вихідної кількості рацемічної суміші. Вихід (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (1F<sup>a</sup>)

склав 45%. Вихід (S)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (1F<sup>b</sup>) склав 37%.

Приклад 4. Хіральне розділення 2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (1H<sup>a</sup> й 1H<sup>b</sup>)

5

[0467] Дигідрохіназоліон 1H (Приклад 1) був розділений на його енантіомери, 1H<sup>a</sup> й 1H<sup>b</sup>, методом надкритичної рідинної хроматографії (HPLC) при наступних умовах:

10 - Колонка ChiralPak AD-H, 250 x 2 мм, 5 мкм

- Рухлива Фаза:

- A: CO<sub>2</sub> (l)

- B: MeOH

- Параметри градієнта: 30% MeOH

15 - Час прогону: 10 хв

- Витрата: 50 мл/хв

- Об'єм упрскування: 1000 мкл.

[0468] Загальний вихід для двох енантіомерів склав 68% від вихідної кількості рацемічної суміші. Вихід (R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (1H<sup>a</sup>) склав 36%. Вихід (S)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (1H<sup>b</sup>) склав 32%.

20

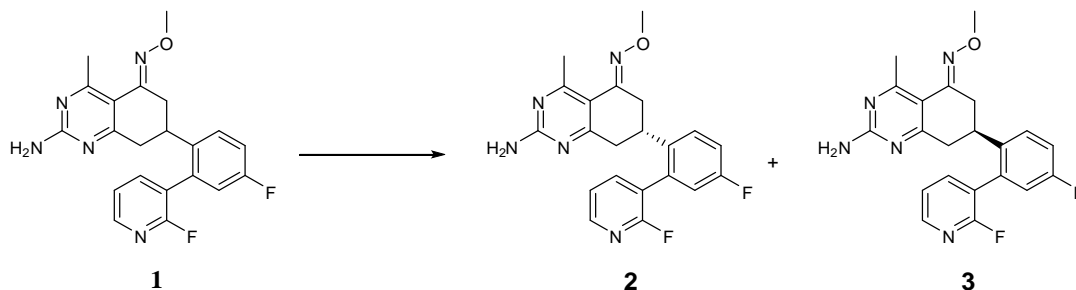
Приклад 5. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-метил оксиму (Сполука 1)

25

[0469] Сполуку 1 одержували у виді білого або білуватого порошку (90%) дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 1 з використанням О-метилгідроксиламіну. <sup>1</sup>H-ЯМР(300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.58-2.68 (m, 5H), 2.78-2.88 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.92 (dd, 1H), 7.17 (td, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.25 (d, 1H). ESI-MS: m/z 396.1 (M+H)<sup>+</sup>.

30

Приклад 6. Хіральне розділення R й S енантіомерів (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-метил оксиму (Сполука 2 і Сполука 3)



35

[0470] Рацемічну суміш Сполуки 1 розділяли на її R й S енантіомери, Сполуку 2 і Сполуку 3, шляхом НРХ при наступних умовах:

- Колонка ChiralPak IA, 250 x 21 мм, 5 мкм
- Рухлива Фаза:

- 5 - А: CO<sub>2</sub> (l)
- В: EtOH
- Параметри градієнта: 40% EtOH
- Час прогону: 8 хв
- Витрата: 50 мл/хв
- 10 - Об'єм упорскування: 1000 мкл.

[0471] Загальний вихід для двох енантіомерів склав 45%. Вихід (R,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-метил оксиму (1) склав 23%. Вихід (S,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (2) склав 22%.

- 15 Приклад 7. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-аліл оксиму (Сполука 4)

- 20 [0472] Сполуку 4 одержували у виді білого або білуватого порошку (90%) згідно процедури, описаній в Прикладі 1 з використанням О-алілгідроксиламіну. R й S енантіомери Сполуки 4 можуть бути одержані шляхом НРХ із використанням процедури аналогічної Прикладу 6. <sup>1</sup>H-ЯМР(300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.58 (m, 5H), 2.82 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 5.19-5.23 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.17 (td, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.23 (s, 1H).
- 25 ESI-MS: m/z 422.1 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 8. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-трет-бутил оксиму (Сполука 5)

- 30 [0473] Сполуку 5 одержували у виді білого або білуватого порошку (90%) відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1 з використанням О-трет-бутилгідроксиламіну. R й S енантіомери Сполуки 5 можуть бути одержані шляхом НРХ із використанням процедури аналогічної Прикладу 6. <sup>1</sup>H-ЯМР(300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.29 (s, 9H), 2.61 (m, 4H), 2.82 (m, 3H),
- 35 4.96 (s, 2H), 6.94 (dd, 1H), 7.18 (td, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.25 (s, 1H). ESI-MS: m/z 438.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 9. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-ізобутил оксиму (Сполука 6)

[0474] Сполуку 6 одержували у виді білого або білуватого порошку (90%) відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1 з використанням О-ізобутилгідроксиламіну. R й S енантіомери Сполуки 6 можуть бути одержані шляхом НРХ із використанням процедури аналогічної Прикладу 6.  $^1\text{H}$ -ЯМР(300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 0.88 (m, 6H), 1.67 (m, 1H), 2.29 (m, 5H), 2.59 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 5.03 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 7.19 (td, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.24 (s, 1H). ESI-MS: m/z 438.2 (M+H) $^+$ .

Приклад 10. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-бензил оксиму (Сполука 7)

[0475] Сполуку 7 одержували у виді білого або білуватого порошку (90%) відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1 з використанням О-бензилгідроксиламіну. R й S енантіомери Сполуки 7 можуть бути одержані шляхом НРХ із використанням процедури аналогічної Прикладу 6.  $^1\text{H}$ -ЯМР(300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.51 (s, 3H), 2.60-2.81 (m, 4H), 4.97 (m, 2H), 5.12 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 7.16 (td, 1H), 7.26-7.39 (m, 7H), 7.65 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). ESI-MS: m/z 472.1 (M+H) $^+$ .

Приклад 11. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-феніл оксиму (Сполука 8)

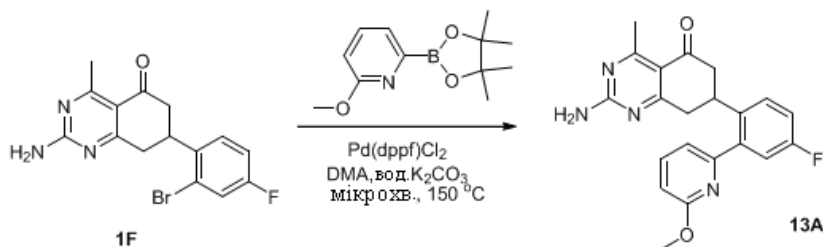
[0476] Сполуку 8 одержували у виді білого або білуватого порошку (90%) відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1 з використанням О-фенілгідроксиламіну. R й S енантіомери

Сполуки 8 можуть бути одержані шляхом НРХ із використанням процедури аналогічної Прикладу 6.  $^1\text{H}$ -ЯМР(300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.65-3.07 (m, 7H), 6.04 (m, 2H), 6.96 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.26-7.35 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). ESI-MS:  $m/z$  458.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

- 5      Приклад 12. Одержання (Е)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-фторпіридин-3-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-4-нітробензил оксиму (Сполука 9)

- 10      [0477] Сполуку 9 одержували у виді білого або білуватого порошку (90%) відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1 з використанням О-4-нітробензил гідроксиламіну. R й S енантіомери Сполуки 9 можуть бути одержані шляхом НРХ із використанням процедури аналогічної Прикладу 6.  $^1\text{H}$ -ЯМР(300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.44 (s, 3H), 2.64-6.80 (m, 3H), 3.20 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.38 (td, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.25 (m, 3H). ESI-MS:  $m/z$  517.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

15      Приклад 13. Одержання 2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (13A)



- 20      [0478] У посуд для мікрохвильової обробки на 5 мл додавали 2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он (1F (Приклад 1), 56 мг, 0.163 ммоль, 1.0 екв.), 2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (77 мг, 0.325 ммоль, 2.0 екв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (11 мг, 0.013 ммоль, 0.08 екв.), 2.0 М водний K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (162 мкл., 0.325 ммоль, 2.0 екв.), і диметилацетамід (2 мл). Суд запечатували й нагрівали в мікрохвильовій печі при температурі 150 °C протягом 10 хвилин. Аналіз методом РХ/МС показав, що реакція завершена. Реакційну суміш фільтрували через целіт й очищали шляхом препаративної ВЕРХ із одержанням продукту 13A у формі білої твердої речовини (33 мг, 55%).  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.54 (s, 3 H) 2.62 (ddd, J=15.73, 3.03, 2.72 Гц, 1 H) 2.84 - 3.04 (m, 2 H) 3.15 - 3.31 (m, 1 H) 3.60 - 3.73 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 6.81 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.15 (d, J=7.07 Гц, 1 H) 7.22 (dd, J=9.60, 2.78 Гц, 1 H) 7.33 (td, J=8.59, 2.78 Гц, 1 H) 7.55 (br. s., 2 H) 7.71 (dd, J=8.84, 5.81 Гц, 1 H) 7.81 (dd, J=8.34, 7.33 Гц, 1 H). ESI-MS:  $m/z$  379.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

30      Приклад 14. Хіральне розділення R й S енантіомерів 2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (13A<sup>a</sup> й 13A<sup>b</sup>)

35



[0479] Рацемічну суміш Сполуки 13A розділяли на її R й S енантіомери, Сполуку 13A<sup>a</sup> і Сполуку 13A<sup>b</sup>, шляхом HPLC при наступних умовах:

- 5 - Колонка ChiralPak AD-H, 150 x 2.1 мм, 5 мкм
- Рухлива Фаза:
- A: CO<sub>2</sub> (l)
- B: MeOH
- Параметри градієнта: 30% MeOH
- 10 - Час прогону: 10 хв
- Витрата: 50 мл/хв
- Об'єм упорскування: 1000 мкл.

[0480] Загальний вихід для двох енантіомерів склав 20%. Вихід (R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (13A<sup>a</sup>) склав 10%. Вихід (S)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (13A<sup>b</sup>) склав 10%.

Приклад 15. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-метоксиетил оксиму (Сполука 10)

20

[0481] 2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он (13A (Приклад 13), 0.126 г, 0.33 ммоль) і О-(2-метоксиетил) гідроксиамін (0.121 г, 1.33 ммоль) розчиняли в 2.2 мл оцтової кислоти/етилацетату в співвідношенні 20/80 моль/моль із невеликою кількістю р-толуолсульфонової кислоти моногідрату (0.0127 г, 0.0666 ммоль). Реакційну суміш нагрівали на олійній бані при 80-85 °С протягом ночі. Продукт був очищений шляхом препаративної РХ/МС (35-50% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O з одержанням (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-метоксиетил оксиму (10) у формі солі ТФА (0.067 г, 45 % вихід) . <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.58 (s, 3 H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 2.73 - 2.83 (m, 1 H) 3.17 - 3.22 (m, 1 H) 3.23 (s, 3 H) 3.36 (dd, J=13.89, 2.02 Гц, 2 H) 3.55 (t, J=4.67 Гц, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.17 (q, J=4.29 Гц, 2 H) 6.79 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.15 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.22 (dd, J=9.73, 2.65 Гц, 1 H) 7.32 (td, J=8.53, 2.65 Гц, 1 H) 7.69 (dd, J=8.59, 5.81 Гц, 1 H) 7.78 (t, J=7.83 Гц, 1 H). ESI-МС: m/z 452.2 (M+H)<sup>+</sup>.

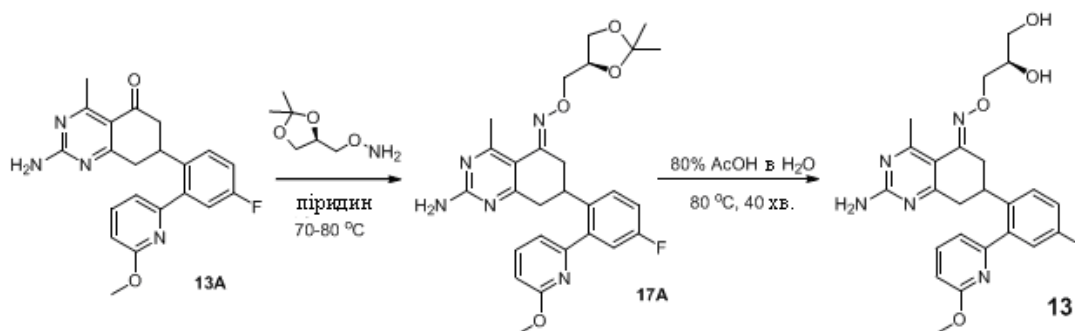
Приклад 16. Хіральне розділення R й S енантіомерів (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-метоксиетил оксиму (Сполука 11 і Сполука 12)

[0482] Рацемічну суміш Сполуки 10 розділяли на її R й S енантіомери, Сполуку 11 і Сполуку 12, шляхом HPL при наступних умовах:

- Колонка ChiralPak AD-H, 250 x 21.2 мм, 5 мкм
- Рухлива Фаза:
- A: CO<sub>2</sub> (l)
- B: EtOH
- Параметри градієнта: 30% B
- Час прогону: 15 хв
- Витрата: 50 мл/хв
- Об'єм упорскування: 1000 мкл.

[0483] Загальний вихід для двох енантіомерів склав 68.1%. Вихід (R,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-метоксиетил оксиму (11) склав 33.6%. Вихід (S,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-метоксиетил оксиму (12) склав 34.5%.

Приклад 17. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (Сполука 13)



[0484] 2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он (13A (Приклад 13), 0.097 г, 0.256 ммоль) і R-О-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-метил-гідроксиамін (0.113 г, 0.769 ммоль) розчиняли в 2.0 мл сухого піридину. Реакційну суміш нагрівали на олійній бані при 70-80 °C протягом ночі. Реакційну суміш зливали в хімічну склянку із крижаною водою й продукт випадав в осад. Потім його фільтрували й промивали H<sub>2</sub>O з одержанням (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил оксиму (17A), який використовували на наступному етапі без додаткової очистки. ESI-MS: m/z 508.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[0485] С 17A знищували захист 80% розчином оцтової кислоти у воді протягом 40 хв, і потім продукт очищали методом препаративної РХ/МС (30-45% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O з одержанням (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (13) у формі солі ТФА (0.108 г, 89.7 % вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ ppm 2.69 - 2.81 (m, 4 H) 3.07 (br. s., 1 H) 3.15-3.25 (m, 2H) 3.36 - 3.63 (m, 3 H) 3.81 - 3.86 (s, 3 H) 3.87 - 3.97 (m, 1 H) 4.21 (m, 2 H) 4.38 (m, 1 H) 4.42 - 4.54 (m, 1 H) 6.75 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.06 (d, J=7.07 Гц, 1 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 1 H) 7.57 (d, J=2.27 Гц, 1 H) 7.73 (t, J=7.96 Гц, 1 H). ESI-MS: m/z 468.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 18. Хіральне розділення R й S енантіомерів (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (Сполука 14 і Сполука 15)

5

[0486] Рацемічну суміш Сполуки 13 розділяли на її R й S енантіомери, Сполуку 14 і Сполуку 15 шляхом НРХ при наступних умовах:

- Колонка ChiralPak AD-H, 250 x 21.2 мм, 5 мкм
- 10 - Рухлива Фаза:
  - А: CO<sub>2</sub> (l)
  - В: EtOH
  - Параметри градієнта: 20% В
  - Час прогону: 25 хв
  - 15 - Витрата: 20 мл/хв
  - Об'єм упорскування: 1000 мкл.

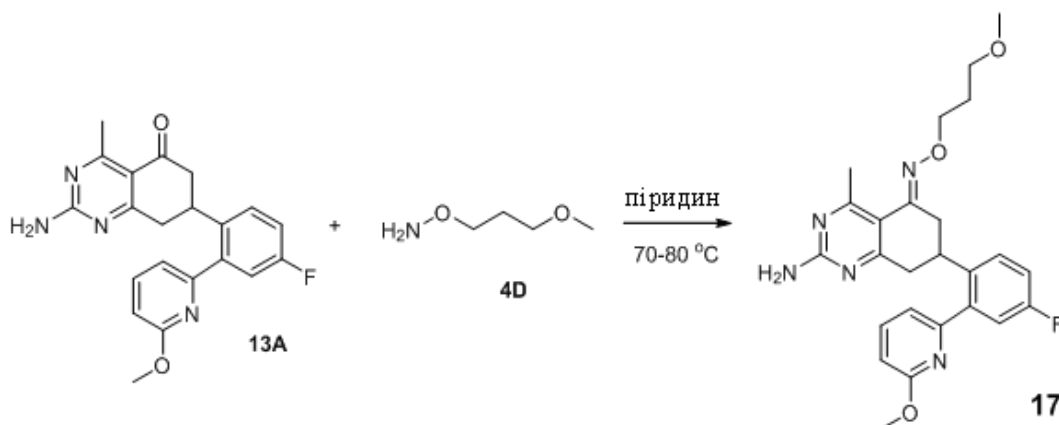
[0487] Загальний вихід для двох енантіомерів склав 16.2%. Вихід (R,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (14) склав 9.0%. Вихід (S,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (15) склав 7.2%.

20 Приклад 19. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-трет-бутоксietiл оксиму (Сполука 16)

25

[0488] Сполуку 16 одержували згідно процедури, аналогічній Прикладу 15 з використанням О-(2-трет-бутоксietiл)гідроксиламіну. Сирий продукт очищали методом препаративної РХ/МС (45-55% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O) з одержанням Сполуки 16 у формі солі ТФА (0.0417 г, 51 % вихід) . R й S енантіомери Сполуки 16 можуть бути одержані шляхом НРХ із використанням процедури аналогічної Прикладу 16. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.07 (s, 9 H) 2.58 (s, 3 H) 2.60 - 2.69 (m, 1 H) 2.73 - 2.87 (m, 1 H) 3.20 (dd, J=16.04, 12.25 Гц, 1 H) 3.28 - 3.44 (m, 2 H) 3.52 (t, J=5.31 Гц, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.02 - 4.17 (m, 2 H) 6.79 (d, J=8.08 Гц, 1 H) 7.14 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.22 (dd, J=9.73, 2.91 Гц, 1 H) 7.32 (td, J=8.53, 2.91 Гц, 1 H) 7.68 (dd, J=8.59, 5.81 Гц, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H). ESI-МС: m/z 494.3 (M+H)<sup>+</sup>.

35 Приклад 20. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-3-метоксипропіл оксиму (Сполука 17)



[0489] Сполуку 17 одержували згідно процедури, аналогічній Прикладу 15 з тією відмінністю, що використовували О-(3-метокси-пропіл)гідроксиамін. Сирий продукт очищали методом препаративної РХ/МС (50-65% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O з одержанням Сполуки 17 у формі солі ТФА (0.0428 г, 55.4 % вихід) . R й S енантіомери Сполуки 17 можуть бути одержані шляхом НРХ із використанням процедури аналогічної Прикладу 16. <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.83 (t, J=6.57 Гц, 2 H) 2.51 (s, 3 H) 2.55 - 2.66 (m, 1 H) 2.67 - 2.79 (m, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 3.25 - 3.32 (m, 2 H) 3.35 (t, J=6.32 Гц, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 4.08 (td, J=6.44, 1.77 Гц, 2 H) 6.79 (d, J=8.08 Гц, 1 H) 7.14 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.21 (dd, J=9.60, 2.78 Гц, 1 H) 7.31 (td, J=8.65, 2.91 Гц, 1 H) 7.68 (dd, J=8.84, 5.81 Гц, 1 H) 7.74 - 7.84 (m, 1 H). ESI-МС: m/z 466.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 21. Одержання (Е)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-іліденаміноокси)оцтової кислоти (Сполука 18)

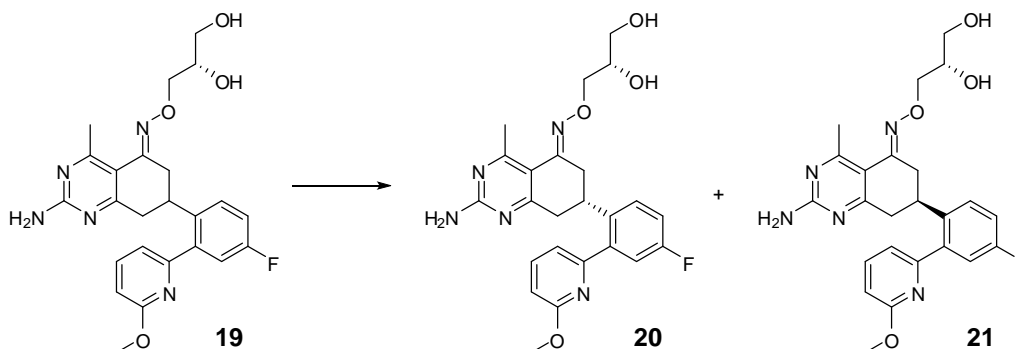
15

[0490] Сполуку 18 одержували згідно процедури, аналогічній Прикладу 15 з тією відмінністю, що була використана 2-(аміноокси)оцтова кислота. Сирий продукт очищали методом препаративної РХ/МС (40-60% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O) з одержанням Сполуки 18 у формі солі ТФА (0.0413 г, 70 % вихід) . R й S енантіомери Сполуки 18 можуть бути одержані шляхом НРХ із використанням процедури аналогічної Прикладу 16. <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.42 (s, 3 H) 2.66-2.79 (m, 3 H) 3.08-3.12 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.56 (d, J=1.77 Гц, 2 H) 6.79 (d, J=8.08 Гц, 1 H) 7.14 (d, J=7.07 Гц, 1 H) 7.21 (dd, J=9.73, 2.91 Гц, 1 H) 7.26 - 7.36 (m, 1 H) 7.66 - 7.73 (m, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H). ESI-МС: m/z 452.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 22. Одержання (Е)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(S)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (Сполука 19)

[0491] Сполуку 19 одержували згідно процедури, аналогічній Прикладу 17 з тією відмінністю, що використовували S-O-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл-метил)-гідроксиамін. Сирий продукт очищали методом препаративної РХ/МС (30-40% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O) з одержанням Сполуки 19 у формі солі ТФА (0.0818 г, 70.5% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 2.62 (dd, J=17.94, 14.15 Гц, 1 H) 2.75 (d, J=1.01 Гц, 1 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 3.27 - 3.38 (m, 5 H) 3.68 - 3.73 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.89 - 3.99 (m, 1 H) 4.06 (ddd, J=10.86, 4.67, 3.16 Гц, 1 H) 6.79 (d, J=7.83 Гц, 1 H) 7.14 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.21 (dd, J=9.60, 2.78 Гц, 1 H) 7.32 (td, J=8.59, 2.78 Гц, 1 H) 7.69 (dd, J=8.72, 5.94 Гц, 1 H) 7.75 - 7.82 (m, 1 H). ESI-МС: m/z 468.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 23. Хіральне розділення R й S енантіомерів (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (Сполука 20 і Сполука 21)

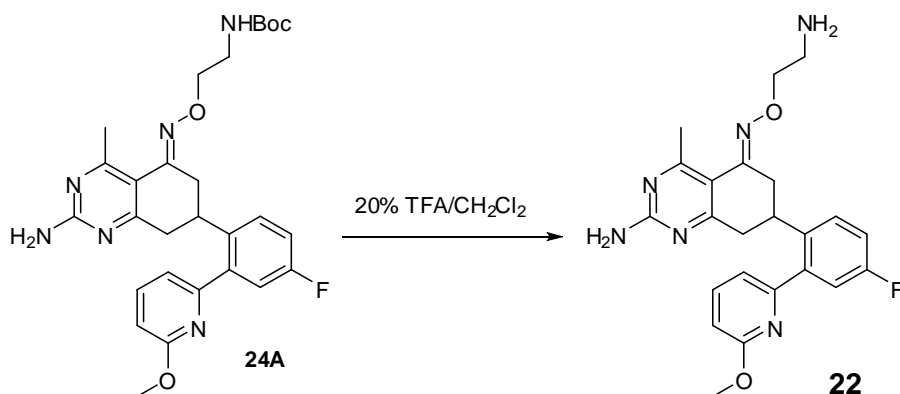


[0492] Рацемічну суміш Сполуки 19 розділяли на її R й S енантіомери, Сполуку 20 і Сполуку 21 шляхом НРХ при наступних умовах:

- Колонка ChiralPak AD-H, 250 x 10 мм, 5 мкм
- Рухлива Фаза:
- А: CO<sub>2</sub> (l)
- В: MeOH
- Параметри градієнта: 25% В
- Час прогону: 15 хв
- Витрата: 20 мл/хв
- Об'єм упорскування: 1000 мкл.

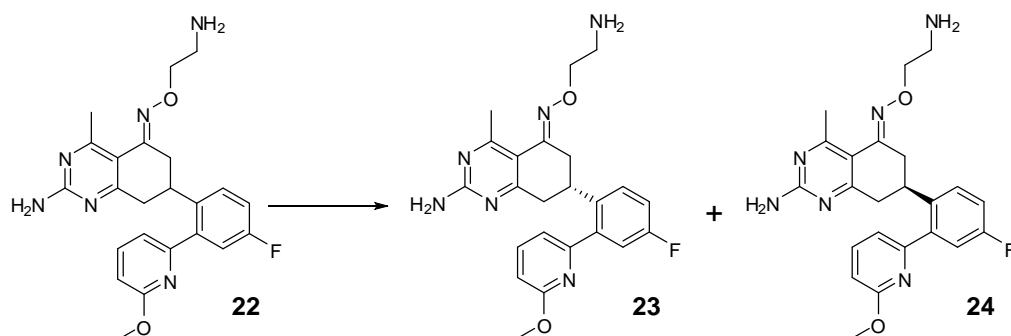
[0493] Загальний вихід для двох енантіомерів склав 34.7%. Вихід (R,E)-(E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (20) склав 14.1%. Вихід (S,E)-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (21) склав 20.6%.

Приклад 24. Одержання (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-аміноетил оксиму (Сполука 22)



[0494] Сполуку 22 одержували згідно процедури, аналогічній Прикладу 15 з тією відмінністю, що використовували трет-бутил-2-(аміноокси)етилкарбамат. Остаточне видалення трет-бутоксикарбонілового захисту проводили шляхом обробки 24А (0.180 г, 0.019 ммоль) в 20 % ТФА/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> протягом 10 хв. Про завершення реакції судили за результатами аналізу методом РХ/МС. Реакційну суміш концентрували під вакуумом і залишок очищали методом препаративної РХ/МС (25-35% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O) з одержанням продукту 22 у формі солі ТФА (0.0625 г, 75.3% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.52 (s, 3 H) 2.62 - 2.74 (m, 1 H) 2.76 - 2.90 (m, 1 H) 2.99 - 3.18 (m, 3 H) 3.32 (d, J=12.38 Гц, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 4.20 (t, J=5.05 Гц, 2 H) 6.80 (d, J=8.08 Гц, 1 H) 7.14 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.23 (dd, J=9.73, 2.91 Гц, 1 H) 7.33 (td, J=8.53, 2.91 Гц, 1 H) 7.69 (dd, J=8.84, 5.81 Гц, 1 H) 7.74 - 7.86 (m, 1 H). ESI-МС: m/z 437.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 25. Хіральне розділення R й S енантіомерів (E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-аміноетил оксиму (Сполука 23 і Сполука 24)



[0495] Рацемічну суміш Сполуки 22 розділяли на її R й S енантіомери, Сполуку 23 і Сполуку 24, шляхом НРХ при наступних умовах:

- Колонка ChiralPak AD-H, 250 x 10 мм, 5 мкм
- Рухлива Фаза:
- А: CO<sub>2</sub> (I)
- В: MeOH + 10 мм NH<sub>4</sub>OAc
- Параметри градієнта: 30% В
- Час прогону: 8 хв
- Витрата: 20 мл/хв
- Об'єм упорскування: 75 мкл.

[0496] Загальний вихід для двох енантіомерів склав 23%. Вихід (R,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-аміноетил оксиму (23) склав 9.2%. Вихід (S,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-аміноетил оксиму (24) склав 13.9%.

Приклад 26. Одержання (E) і (Z) Ізомерів 2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-піридин-3-ілметил оксиму (Сполука 25 і Сполука 26)

[0497] Рацемічну суміш, що містить Сполуки 25 й 26 одержували дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 15 з тією відмінністю, що використовували О-(піридин-3-ілметил)гідроксиамін. Сирий продукт очищали методом препаративної РХ/МС (25-40% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O з одержанням продукту у формі солі ТФА . Е й Z ізомери розділяли методом препаративної РХ/МС (25%-40% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O) із загальним виходом 71.6%.

[04978] Вихід (Е) 2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6Н)-он О-піридин-3-ілметил оксиму (25) склав 0.0398 г, 50.2%. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.37 (s, 3 H) 2.58 - 2.83 (m, 2 H) 3.12 (dd, J=16.04, 12.25 Гц, 1 H) 3.32 (dd, J=13.26, 3.92 Гц, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 5.20 (d, J=3.03 Гц, 2 H) 6.78 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.14 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.21 (dd, J=9.60, 2.78 Гц, 1 H) 7.31 (td, J=8.53, 2.91 Гц, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 2 H) 7.78 (t, J=7.83 Гц, 1 H) 8.11 (d, J=7.58 Гц, 1 H) 8.68 (br. s., 1 H) 8.74 (s, 1 H). ESI-МС: m/z 485.4 (M+H)<sup>+</sup>.

[0499] Вихід (Z) 2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6Н)-он О-піридин-3-ілметил оксиму (26) склав 0.017 г, 21.4%. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 2.63 - 2.71 (m, 1 H) 2.72 - 3.00 (m, 4 H) 3.80 (s, 3 H) 5.11 (s, 2 H) 6.83 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.12 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.18 (dd, J=9.73, 2.91 Гц, 1 H) 7.26 (td, J=8.53, 2.91 Гц, 1 H) 7.57 (ddd, J=13.71, 8.40, 5.43 Гц, 2 H) 7.73 - 7.88 (m, 1 H) 7.96 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.79 (br. s., 1 H). ESI-МС: m/z 485.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 27. Одержання (Е)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6Н)-он О-3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл оксиму (Сполука 27) і Хіральне розділення енантіомерів

[0500] Сполуку 27 одержували дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 17 з тією відмінністю, що використовували О-((2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)метил)гідроксиамін. Сирий продукт очищали методом препаративної РХ/МС (35-40% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O) з одержанням Сполуки 17 у формі солі ТФА (0.109 г, 42.9% вихід) . <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.89 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.54 (m, 1 H) 2.67 (br. s., 2 H) 3.07 (d, J=15.66 Гц, 1 H) 3.25 (m, 1H) 3.41 (q, J=5.31 Гц, 4 H) 3.75 (s, 3 H) 4.03 (d, J=8.00 Гц, 2 H) 4.39 (q, J=4.97 Гц, 2 H) 6.79 (d, J=8.34 Гц, 1H) 7.13 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.20 (dd, J=9.60, 2.53 Гц, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 1 H) 7.68 (dd, J=8.59, 5.81 Гц, 1 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H). ESI-МС: m/z 482.4 (M+H)<sup>+</sup>.

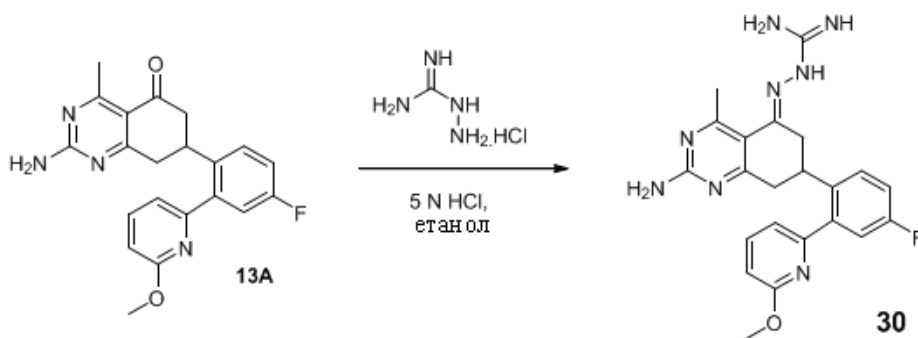
[0501] R й S енантіомери Сполуки 27 розділяли шляхом НРХ при наступних умовах:

- Колонка ChiralPak AD, 250 x 10 мм, 5 мкм
- Рухлива Фаза:

- A: CO<sub>2</sub> (l)
- B: IPOH
- Параметри градієнта: 40% B
- Час прогону: 12 хв
- Витрата: 15 мл/хв
- Об'єм упорскування: 500 мкл.

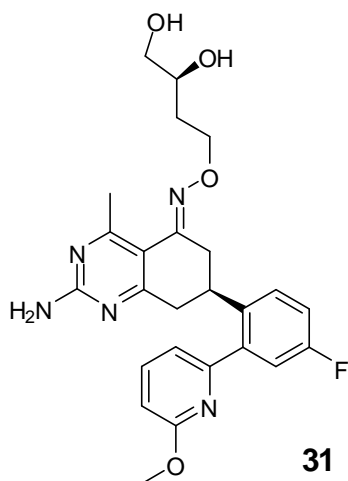
[0502] Загальний вихід для двох енантіомерів склав 50.3%. Вихід (R,E)- 2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл оксиму (28) склав 27.9%. Вихід (S,E)- 2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл оксиму (29) склав 22.4%.

Приклад 28. Одержання (E)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-іліден)гідразинкарбоксимідаміду (Сполука 30)



[0503] Кетон 13A ((Приклад 13) 0.100 г), аміногуанідин гідро хлорид (0.0876 г, 3 екв.) і 5N HCl (5 екв.) розчиняли в етанолі й нагрівали на олійній бані при температурі 90 °С протягом 2 годин. Сирий продукт потім очищали методом препаративної РХ/МС (40-45% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O з одержанням (E)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-іліден)гідразинкарбоксимідаміду (30) у формі солі ТФА (0.0617 г, 53.6% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.64 (s, 3 H) 2.70 - 2.82 (m, 2 H) 3.15 - 3.33 (m, 2 H) 3.48 (br. s., 1 H) 3.73 (s, 3 H) 6.80 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.17 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.25 (dd, J=9.73, 2.65 Гц, 1 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 7.74 - 7.86 (m, 2 H) 10.74 (s, 1 H). ESI-МС: m/z 435.4 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 29. Одержання (S,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксиму (Сполука 31)

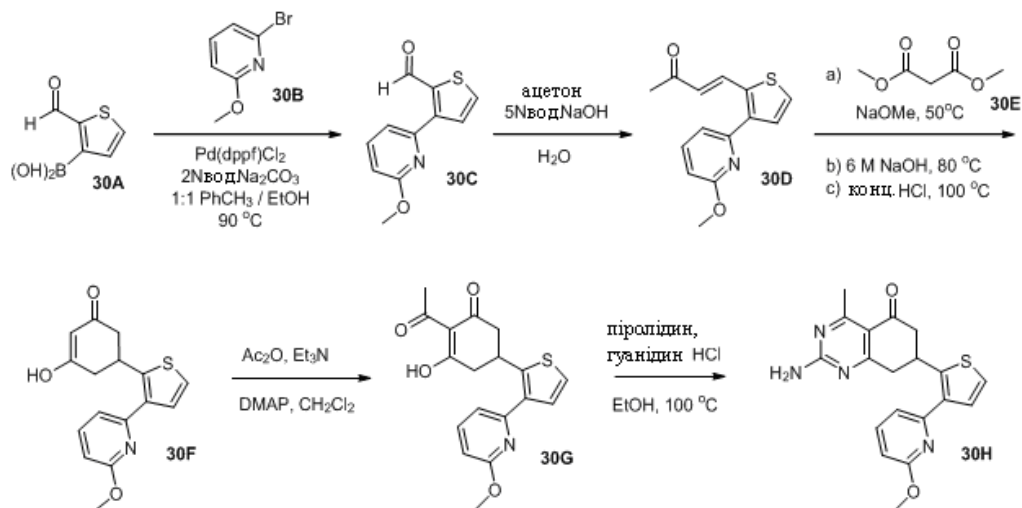


[0504] Сполуку 31 одержували згідно процедури, аналогічній Прикладу 17 з тією відмінністю, що використовували (S)-О-(2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил)гідроксиамін. Сирий продукт очищали методом препаративної РХ/МС (CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O з одержанням (S,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксиму у формі солі ТФА (31, 4.5 мг, 7.1% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.17 - 1.37 (m, 1 H) 2.46 - 2.64 (m, 4 H) 2.81 - 2.99 (m, 2 H) 3.25 - 3.53 (m, 3 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H) 3.77 -



3.96 (m, 4 H) 4.16 - 4.38 (m, 3 H) 5.18 (br. s., 2 H) 6.66 - 6.78 (m, 1 H) 6.95 (dd, J=7.33, 4.29 Гц, 1 H) 7.02 - 7.22 (m, 2 H) 7.31 - 7.44 (m, 1 H) 7.55 - 7.68 (m, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 482; експ., 482.

Приклад 30. Одержання 2-аміно-7-(3-(6-метоксипіридин-2-іл)тіофен-2-іл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (30H)



#### А. Синтез 3-(6-метоксипіридин-2-іл)тіофен-2-карбальдегіду (30С)

[0505] У посуд на 500 мл додавали 2-формілтіофен-3-боронову кислоту (30А, 5.00 г, 32.1 ммоль, 1.0 екв.), 2-бром-6-метоксипіридин (30В, 6.03 г, 32.1 ммоль, 1.0 екв.), толуол (100 мл), EtOH (100 мл), натрію гідрокарбонат (2N, 32 мл, 64 ммоль, 2.0 екв.), і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1.17 г, 1.6 ммоль, 0.05 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі 90 °С. Реакційну суміш охолоджували, додавали насичений водний NaCl (100 мл) і суміш перемішували протягом 20 хв. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (2 x 100 мл) і одержані органічні фази об'єднували й пропускали через целітну пластинку щоб видалити Pd, що залишився. Органічні фази промивали послідовно H<sub>2</sub>O (100 мл) і насиченим водним NaCl (100 мл), а потім сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, і концентрували з одержанням пористої коричневої твердої речовини, яку використовували на наступному етапі без додаткової очистки (6.2 г, 88%). ESI-MS: m/z 220.2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### В. Синтез (Е)-4-(3-(6-метоксипіридин-2-іл)тіофен-2-іл)бут-3-ен-2-ону (30D)

[0506] У випарну колбу на 500 мл додавали 3-(6-метоксипіридин-2-іл)тіофен-2-карбальдегід (30С, 6.2 г, 28.3 ммоль, 1.0 екв.), ацетон (16.6 мл, 226 ммоль, 8.0 екв.), і H<sub>2</sub>O (130 мл). Після охолодження до 0 °С на крижаній бані, додавали водний NaOH (5N, 6.2 мл, 31.1 ммоль, 1.1 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, розігриваючи при цьому до кімнатної температури. Моніторинг методом РХ/МС показав, що реакція завершена на ~60%, так що додавали додатковий водний NaOH (5N, 1 мл, 5.0 ммоль, 0.18 екв.). Після перемішування протягом додаткових 6 годин відповідно до результатів РХ/МС реакція була завершена. Реакційну суміш нейтралізували 3N водним HCl до рівня pH~8. Реакційну суміш екстрагували EtOAc (3 x 100 мл). Органічні фази об'єднували й промивали насиченим водним NaCl (100 мл). Об'єднані водні фази екстрагували EtOAc (100 мл). Органічні фази об'єднували й сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, і концентрували з одержанням чорної твердої речовини. Залишок очищали методом флеш-хроматографії (60% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Гексан до 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням жовтої твердої речовини 30D (4.8 г, 67%). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.59 (d, J=15.92 Гц, 1 H) 6.84 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.41 (d, J=7.58 Гц, 1 H) 7.60 (d, J=5.31 Гц, 1 H) 7.75 - 7.88 (m, 2 H) 8.71 (d, J=15.92 Гц, 1 H). ESI-MS: m/z 260.3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### С. Синтез 3-гідрокси-5-(3-(6-метоксипіридин-2-іл)тіофен-2-іл)циклогекс-2-енону (30F)

[0507] У випарну колбу на 200 мл додавали (Е)-4-(3-(6-метоксипіридин-2-іл)тіофен-2-іл)бут-3-ен-2-он (30D, 4.81 г, 18.6 ммоль, 1.0 екв.), MeOH (100 мл), і диметилмалонат (30Е, 2.13 мл, 18.6 ммоль, 1.0 екв.). Додавали NaOMe (30% мас. в MeOH, 3.66 мл, 19.5 ммоль, 1.05 екв.) і перемішували реакційну суміш протягом ночі при нагріванні в колбі зі зворотним холодильником. Аналіз методом РХ/МС показував бажану проміжну сполуку й суміш концентрували а потім розбавляли водним розчином 1N водний NaOH (100 мл) і нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години. Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С на

крижаній бані й підкисляли 1N HCl з одержанням кислого середовища. Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом 1 год. Після охолодження до кімнатної температури, додавали EtOAc (200 мл) і органічну фазу промивали насиченим водним NaCl (100 мл). Об'єднані водні фази екстрагували EtOAc (100 мл). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, і концентрували з одержанням пінистої коричневої твердої речовини 30F, яку використовували на наступному етапі без додаткової очистки. (4.9 г, 88%).  
<sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.67 (m, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.54 - 4.70 (m, 1 H) 5.30 (s, 1 H) 6.73 (d, J=8.08 Гц, 1 H) 7.31 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.39 - 7.54 (m, 2 H) 7.76 (t, J=7.83 Гц, 1 H). ESI-MS: m/z 302.3 (M+H)<sup>+</sup>.

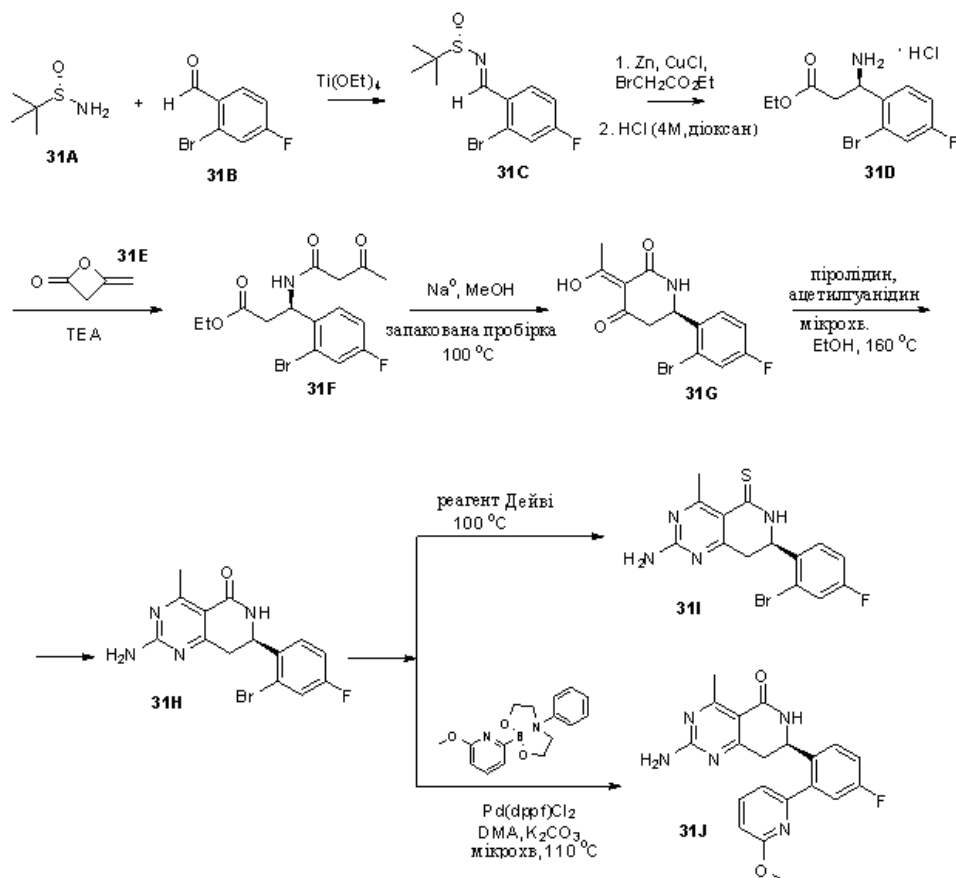
D. Синтез 2-ацетил-3-гідрокси-5-(3-(6-метоксипіридин-2-іл)тіофен-2-іл)циклогекс-2-енону (30G)

[0508] У випарну колбу на 200 мл додавали 3-гідрокси-5-(3-(6-метоксипіридин-2-іл)тіофен-2-іл)циклогекс-2-енон (30F, 4.9 г, 16.3 ммоль, 1.0 екв.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл), оцтовий ангідрид (2.15 г, 21.1 ммоль, 1.3 екв.), Et<sub>3</sub>N (6.8 мл, 48.8 ммоль, 3.0 екв.), і ДМАП (каталітична кількість). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі після чого аналіз методом РХ/МС показав два сигнали, що відповідають M+H = 344. Додатково додавали оцтовий ангідрид (0.5 мл, 5.3 ммоль, 0.32 екв.) і реакційну суміш нагрівали протягом 6 годин при температурі 40 °C. Аналіз методом РХ/МС показав, що реакція завершена після чого суміш концентрували до твердої речовини й очищали методом флеш-хроматографії (70% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Гексан до 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням темно-жовтогарячої твердої речовини 30G (1.72 г, 31%).  
<sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.52 - 2.57 (m, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 3.09 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 4.68 (m, 1 H) 6.74 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.32 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.51 (d, J=5.31 Гц, 1 H) 7.76 (t, J=7.96 Гц, 1 H). ESI-MS: m/z 344.3 (M+H)<sup>+</sup>.

E. Синтез 2-аміно-7-(3-(6-метоксипіридин-2-іл)тіофен-2-іл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-ону (30H)

[0509] В 150 мл посуд для роботи під тиском додавали 2-ацетил-3-гідрокси-5-(3-(6-метоксипіридин-2-іл)тіофен-2-іл)циклогекс-2-енон (30G, 1.72 г, 5.01 ммоль, 1.0 екв.), EtOH (50 мл), піролідін (2.13 г, 30.1 ммоль, 6.0 екв.), гуанідін гідрохлорид (1.44 г, 15 ммоль, 3.0 екв.). Суд закривали й нагрівали протягом ночі при 100 °C. Аналіз методом РХ/МС показав, що реакція завершена після чого реакційну суміш концентрували й залишок розбавляли 20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Нерозчинну тверду речовину, яка не є продуктом, відфільтровували. Фільтрат, що залишився, очищали методом колонкової хроматографії (20% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 70% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням продукту 30H у формі ясно-сірої твердої речовини (270 мг, 15%).  
<sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.55 (s, 3 H) 2.76 - 2.95 (m, 2 H) 3.02 - 3.22 (m, 2 H) 3.70 (s, 3 H) 4.62 - 4.77 (m, 1 H) 6.72 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.31 (d, J=7.58 Гц, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 4 H) 7.75 (t, J=7.83 Гц, 1 H). ESI-MS: m/z 367.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 31. Одержання (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фтор-феніл)-4-метил-7,8-дигідро-6H-піридо[4,3-d]піримідин-5-тіон (31I) і (R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-ону (31J)



A. Синтез (S)-2-метил-пропан-2-сульфінова кислота 1-(2-бром-4-фтор-феніл)-метил-(E)-іденаміду (31C)

[0510] (S)-Трет-бутансульфінамід (31A, 9.9 г, 81.6 ммоль), 2-бром-4-фтор-бензальдегід (31B, 15.5 г, 76 ммоль), і титану тетраетоксид (34 мл) поміщали в посуд із круглим дном на 500 мл, що містить ТГФ (сухий, 50 мл). Реакційну суміш допускалося перемішувати при кімнатній температурі протягом 2 годин після чого реакція вважається завершеною відповідно до результатів аналізу методом РХ/МС. EtOAc (200 мл), сольовий розчин (150 мл), і целіт додавали й перемішували протягом 1 години. Гетерогенну суміш фільтрували через целітну пластину, і промивали EtOAc. Органічну фазу промивали сольовим розчином і сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), потім концентрували під вакуумом з одержанням продукту 31C у формі густої олії (23.3 г, 99% вихід). 31C використовували на наступному етапі без подальшої очистки.

В. Синтез (R)-3-аміно-3-(2-бром-4-фтор-феніл)-пропіонової кислоти етилового ефіру (31D).

[0511] У тригорловий посуд на 500 мл зверху обладнаний мішалкою, краплинною лійкою на 150 мл і зворотним конденсатором, поміщали ТГФ (сухий, 150 мл), Zn (74.5 г, 1.14 моль, розмір часток 10 мкм) і CuCl (11.3 г, 114 ммоль) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Гетерогенну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 години, одночасно інтенсивно перемішуючи. Після охолодження до кімнатної температури, додавали етил бромацетат (12.61 мл, 114 ммоль) і реакційну суміш тримали при температурі 50 °C протягом 1 години а потім охолоджували до 0 °C. 31C (23.3 г, 76 ммоль) додавали ТГФ (сухий, 80 мл) через краплинну лійку протягом 10 хв. Реакційну суміш потім витримували при 0 °C протягом 4 годин, потім нагрівали до кімнатної температури й перемішували протягом 12 годин. Гетерогенну суміш фільтрували через целітну пластину й промивали EtOAc. Органічну фазу промивали лимонною кислотою (1M),  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом з одержанням 24.3 г ясно-жовтої твердої речовини. Тверду речовину додавали в діетил ефір (200 мл), EtOH (5 мл), і HCl (38 мл, 4M в діоксан). Через 30 хв. продукт 31D випадав в осад і його фільтрували, тверду речовину промивали надлишком діетил ефіру сушили під високим вакуумом з одержанням  $\beta$ -аміно ефіру HCl солі з більшим виходом (15.6 г, 47.7 ммоль, 63%). Стоковий розчин містив додаткові 1.9 г (6.5 ммоль, 8.5%) вільної основи після нейтралізації й колонкової хроматографії (1-5%, MeOH в ДХМ). ESI-МС:  $m/z$  290.01 ( $\text{MH}^+$ ).

С. Синтез (R)-3-(2-бром-4-фтор-феніл)-3-(3-оксо-бутириламіно)-пропіонової кислоти етил ефіру (31F)

[0512] В 500 мл посуд із круглим дном, що містить 31D (13.3 г, 41 ммоль) в 200 мл ДХМ і ТЕА (22.8 мл, 3 екв.) додавали дікетен (31E, 8.81 мл, 50% у ДХМ). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до завершення реакції (2 год., відповідно до результатів аналізу методом РХ/МС). Реакційну суміш промивали 1N NaHSO<sub>4</sub>, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом з одержанням Сполуки 31F у формі жовтої твердої речовини (15.3 г, 99%). ESI-МС: m/z 374.0 (MH<sup>+</sup>).

D. Синтез (R,E)-6-(2-бром-4-фторфеніл)-3-(1-гідроксиетиліден)піперидин-2,4-діону (31G)

[0513] У посуд, що містить 30 мл сухого MeOH додавали металевий натрій (1.00 г, 43.5 ммоль, 3.4 екв.). Реакційну суміш інтенсивно перемішували до розчинення натрію. У посуд для роботи під тиском, що містить 31F (4.81 г, 12.9 ммоль, 1.0 екв.), в MeOH (50 мл) додавали щойно приготовлений розчин NaOMe. Посуд для роботи під тиском запечатували й нагрівали при 100 °C протягом ночі. Аналіз методом РХ/МС показав сигнал продукту як переважний. Реакційну суміш концентрували й потім розбавляли метилен хлоридом (500 мл) і водним 1N NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Органічну фазу далі промивали водним 1N NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) і насиченим водним NaCl (100 мл). Об'єднані водні фази екстрагували метилен хлоридом (2 x 75 мл). Об'єднані органічні фази сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували, і концентрували з одержанням а темно-жовтої твердої речовини 31G, яка вважалася досить чистою для використання в наступній реакції без подальшої очистки (2.05 г, 49%). ESI-МС: m/z 328.2 (M+H)<sup>+</sup>

E. Синтез (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-ону (31H)

[0514] Посуд для мікрохвильової обробки, що містить ацетилгуанідин (800 мг, 7.9 ммоль) додавали піролідин (3.25 мл, 39 ммоль), 5 мл EtOH й 31G (1.3 г, 3.9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при температурі 160 °C протягом 10 хв. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали 1M NaHSO<sub>4</sub> (40 мл x 2), сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом. Одержану тверду речовину очищали методом колонкової хроматографії (у межах 2-5% MeOH у ДХМ) з одержанням продукту 31H у формі світло-жовтої кристалічної твердої речовини (989 мг, 72%). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.61 (s, 3 H) 2.83 (dd, J=16.29, 5.94 Гц, 1 H) 3.22 (dd, J=16.42, 6.06 Гц, 1 H) 4.84 - 5.06 (m, 1 H) 7.11 (br. s., 2 H) 7.19 - 7.40 (m, 2 H) 7.61 (dd, J=8.59, 2.53 Гц, 1 H) 7.98 (d, J=3.28 Гц, 4 H). ESI-МС: m/z 351.0 (MH<sup>+</sup>).

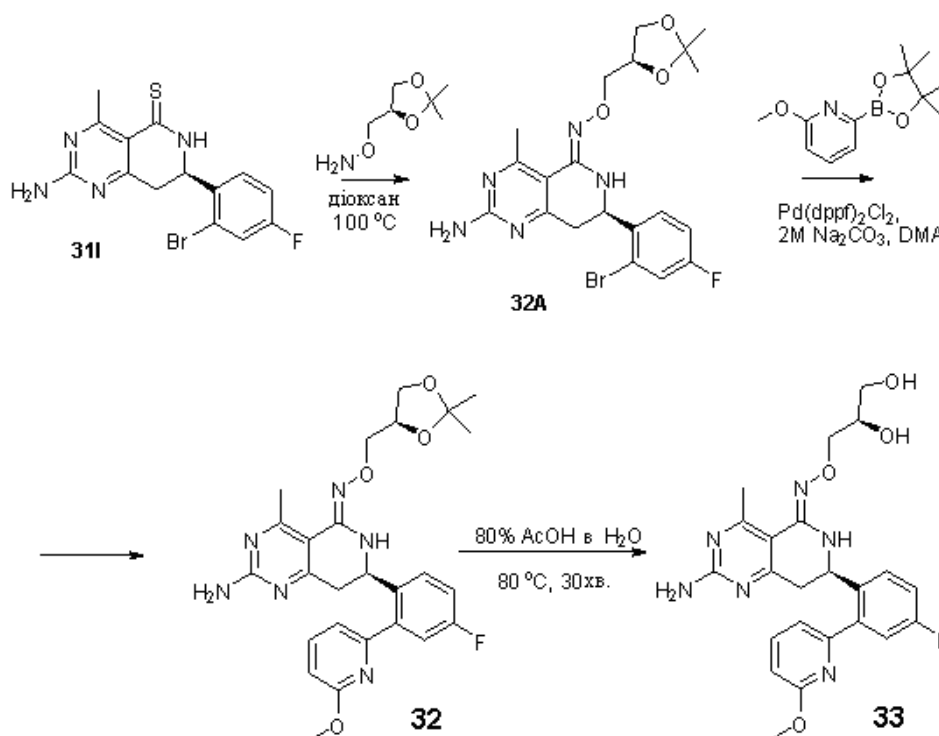
F. Синтез (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фтор-феніл)-4-метил-7,8-дигідро-6H-піrido[4,3-d]піримідин-5-тіону (31I)

[0515] У посуд на 4 мл, що містить 31H й 2 мл DME додавали реагент Дейві (250 мг, 0.71 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 20 хв. Сирю суміш безпосередньо поміщали у кварцову колонку на 12 г і розбавляли (2-4% MeOH в ДХМ) з одержанням тіолактаму 31I з помірним виходом (134 мг, 52%). ESI-МС: m/z 367.0 (MH<sup>+</sup>).

G. Синтез (R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-ону (31J)

[0516] У посуд для мікрохвильової обробки на 5 мл додавали 31H (700 мг, 1.99 ммоль, 1.0 екв.), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокан (1.43 г, 4.78 ммоль, 2.4 екв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (73 мг, 0.0997 ммоль, 0.05 екв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (826 мг, 5.98 ммоль, 3.0 екв.), і диметилацетамід (10 мл). Посуд запечатували й нагрівали в мікрохвильовій печі при температурі 110 °C протягом 30 хв. Аналіз методом РХ/МС показав, що реакція завершена. Реакційну суміш розбавляли метанолом, фільтрували, і очищали шляхом препаративної ВЕРХ з одержанням продукту 31J у формі білої твердої речовини (618 мг, 81.7% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.58 (s, 3 H) 2.80 - 2.95 (m, 1 H) 3.08 - 3.22 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 5.15 (br. s., 1 H) 6.86 (d, J=7.58 Гц, 1 H) 7.18 (d, J=6.82 Гц, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 2 H) 7.55 (dd, J=8.59, 5.81 Гц, 1 H) 7.84 (dd, J=8.34, 7.33 Гц, 2 H). ESI-МС: m/z 380.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 32. Одержання (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил оксиму (Сполука 32) і (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (Сполука 33)

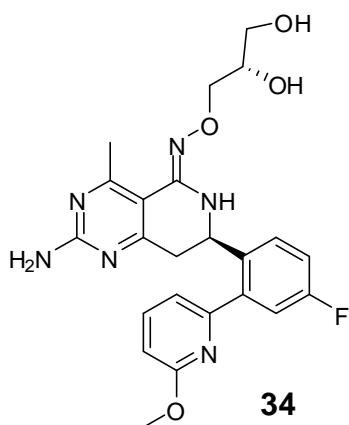


[0517] Сосуд на 4 мл, що містить (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фтор-феніл)-4-метил-7,8-дигідро-6Н-піrido[4,3-d]піримідин-5-тіон (31I (Приклад 31), 107 мг, 0.28 ммоль), (R)-О-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)гідроксиамін (247 мг, 1.68 ммоль), і діоксан (2 мл) нагрівали до 100 °C протягом 12 год. Сиру суміш очищали методом препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою (10-70% H<sub>2</sub>O-АсСН, 0.035 % ТФА) з одержанням продукту (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6Н)-он О-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил оксим (32А) з помірним виходом (40 мг, 30% вихід). ESI-МС: m/z 480.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0518] Сосуд, що містить 32А (40 мг, 0.083 ммоль), 2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (58 мг, 0.25 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 мл, 1.0 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.4 мг, 0.004 ммоль) і DMA (0.5 мл) нагрівали до 130 °C протягом 20 хв. у мікрохвильовій печі. Сиру суміш, що вийшла, розбавляли EtOAc, і промивали H<sub>2</sub>O, сольовим розчином, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, і концентрували під вакуумом з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6Н)-он О-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл) метил оксиму (32) після препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою (16 мг, 39% вихід, 10-70% H<sub>2</sub>O-АсСН, 0.035 % ТФА). <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.35 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 2.85 (s, 3 H) 3.15 (dd, J=17.05, 10.48 Гц, 1 H) 3.46 (dd, J=17.18, 3.79 Гц, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 3.99 - 4.17 (m, 3 H) 4.36 - 4.49 (m, 1 H) 4.90 (dd, J=10.36, 3.54 Гц, 1 H) 4.30-5.10 (br, 2H) 5.80 (br, 1H) 6.76 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.02 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.10 - 7.24 (m, 2 H) 7.60 (dd, J=8.59, 5.56 Гц, 1 H) 7.68 (t, J=7.83 Гц, 1 H). ESI-МС: m/z 509.4 (M+H)<sup>+</sup>.

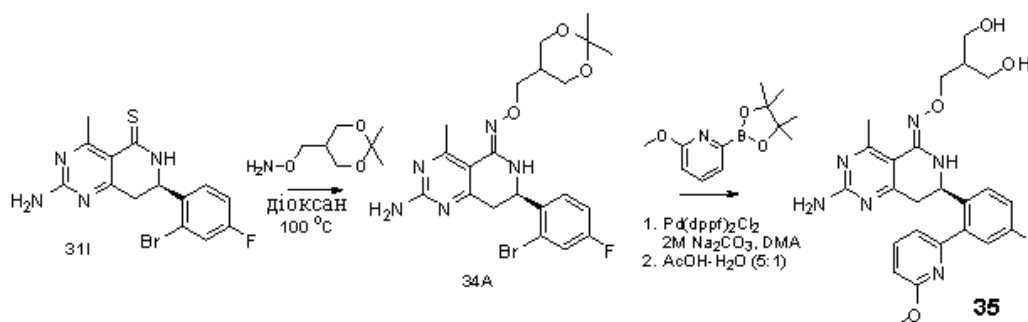
[0519] Сполуку 32 змішували з АсОН-Н<sub>2</sub>O (1 мл, 5:1) і нагрівали до 80 °C протягом 30 хв; надлишок АсОН видаляли під вакуумом. Сирий продукт потім очищали препаративною ВЕРХ зі зворотною фазою з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6Н)-он О-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (33, 12 мг, 20-75% H<sub>2</sub>O-АсСН, 10 мм (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>). <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.48 (s, 3H) 2.81 (dd, J=16.17, 7.83 Гц, 1 H) 3.04 (dd, J=16.17, 4.80 Гц, 1 H) 3.28-3.41 (m, 2H) 3.66 - 3.76 (m, 1 H) 3.78 - 3.84 (m, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 3.89 - 3.97 (m, 1 H) 4.51 (t, J=5.68 Гц, 1 H) 4.64 (d, J=4.80 Гц, 1 H) 4.94 - 5.05 (m, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 6.79 (s, 2 H) 6.85 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.18 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 2 H) 7.53 (dd, J=8.59, 5.81 Гц, 1 H) 7.84 (t, J=7.83 Гц, 1 H). ESI-МС: m/z 469.2 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 33. Одержання (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6Н)-он О-(S)-2,3-дигідроксипропіл оксиму (Сполука 34)



[0520] Зазначену в назві сполуку одержували згідно процедури, описаній в Прикладі 32 з тією відмінністю, що використовували (S)-O-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)гідроксиамін. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.63 (s, 3 H) 2.97 - 3.14 (m, 1 H) 3.16 - 3.28 (m, 1 H) 3.55 - 3.68 (m, 1 H) 3.68 - 3.76 (m, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 3.97 - 4.20 (m, 3 H) 4.90 (dd, J=10.23, 3.92 Гц, 1 H) 5.26 (br. s., 2 H) 5.83 (s, 1 H) 6.74 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.00 (d, J=7.07 Гц, 1 H) 7.07 - 7.22 (m, 2 H) 7.52 - 7.76 (m, 2 H). ESI-MS: m/z 469.2 (M+H<sup>+</sup>).

Приклад 34. Синтез (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-  
10 дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл оксиму (Сполука  
35)



15 [0521] Зазначену в назві сполуку 35 одержували згідно процедури, аналогічній Прикладу 32 з тією відмінністю, що використовували О-((2,2-диметил-1,3-діоксан-5-іл)метил)гідроксиамін. Сирий продукт очищали методом ВЕРХ зі зворотною фазою (5 мг, 20-75% H<sub>2</sub>O-АсСN, 10 мм (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>СО<sub>2</sub>) з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл оксиму (33, 5 мг, 2.9% вихід) . <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.88 - 2.05 (m, 1 H) 2.53 (s, 3 H) 2.81 (dd, J=16.17, 7.33 Гц, 1 H) 3.03 (dd, J=16.04, 4.93 Гц, 1 H) 3.42 - 3.50 (m, 4 H) 3.86 (s, 3 H) 3.93 (dd, J=6.32, 2.53 Гц, 2 H) 4.29 - 4.39 (m, 2 H) 5.00 - 5.10 (m, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 6.76 (s, 2 H) 6.85 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.19 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.21 - 7.32 (m, 2 H) 7.49 (dd, J=8.59, 5.81 Гц, 1 H) 7.84 (t, J=7.83 Гц, 1 H). ESI-МС: m/z 483.3 (M+H<sup>+</sup>).

25      Приклад 35. Синтез (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксиму (Сполука 36) і (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксиму (Сполука 37)

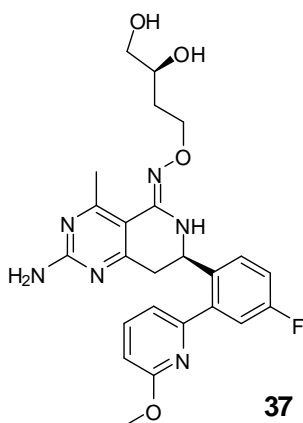
[0522] Суміш (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-тіону (31I, 100 мг, 0.3 ммоль), (S)-O-(2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил)гідроксиламіну (194 мг, 1.2 ммоль), Hg(OAc)<sub>2</sub> (192 мг, 0.6 ммоль) і безводного толуолу (2 мл) нагрівали при 100 °C протягом 1 години. Аналіз методом РХ/МС показав, що реакція завершена. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через целіт і промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували й одержаний олійний осад очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил оксиму (35A, 87 мг, 65%) у формі блідо-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 1.35 (s, 3 H) 1.40 (s, 3 H) 2.01 (qd, J=6.32, 3.03 Гц, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 2.95 (dd, J=16.42, 8.84 Гц, 1 H) 3.18 (dd, J=17.18, 5.05 Гц, 1 H) 3.56 - 3.62 (m, 1 H) 4.09 (dd, J=7.96, 5.94 Гц, 1 H) 4.16 - 4.28 (m, 2 H) 4.98 (ddd, J=8.78, 4.61, 1.52 Гц, 1 H) 7.07 (td, J=8.21, 2.53 Гц, 1 H) 7.34 (dd, J=8.08, 2.53 Гц, 1 H) 7.68 (dd, J=12.00, 6.95 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 494.11; експ. 494.00.

[0523] Суміш зазначених вище сполук (83.0 мг, 0.17 ммоль), 2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин (80.0 мг, 0.34 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 мг, 0.017 ммоль), 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.42 мл, 0.85 ммоль) в DMA (2 мл) дегазували N<sub>2</sub> і нагрівали при 80°C протягом 2.5 годин. Аналіз методом РХ/МС показав суміш у пропорції 1:1 вихідного матеріалу й продукту. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через целіт і промивали 1:1 MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фільтрат концентрували й залишок розчиняли в 4:1 суміші AcOH-H<sub>2</sub>O і нагрівали при 80 °C протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску й залишок очищали методом препаративної ВЕРХ (базовий режим) з одержанням Сполук 36 й 37.

[0524] Сполука 36: (R,Z)-2-Аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим (36, 8.0 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 1.68 - 1.80 (dddd, J = 14.31, 8.75, 5.65, 5.65 Гц, 1 H), 2.02 (dddd, J = 14.24, 7.74, 6.44, 3.92 Гц, 1 H), 2.85 (s, 3 H), 3.18 (dd, J = 16.93, 6.57 Гц, 1 H), 3.37 (dd, J = 16.80, 5.43 Гц, 1 H), 3.43 - 3.55 (m, 2 H), 3.72 - 3.82 (m, 1 H), 4.18 - 4.31 (m, 2 H), 5.14 (t, J = 5.94 Гц, 1 H), 7.15 (td, J = 8.40, 2.65 Гц, 1 H), 7.39 (dd, J = 8.84, 5.81 Гц, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.34, 2.78 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 454.29; експ. 454.20).

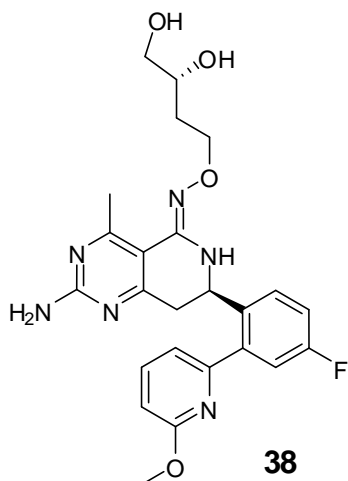
[0525] Сполука 37: (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим (37, 8.0 мг). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 1.53 - 1.58 (m, 1 H) 1.69 - 1.73 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.79 - 2.87 (m, 1 H) 2.93 - 2.98 (m, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.35 - 3.38 (m, 1 H) 3.54 - 3.60 (m, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.94 - 4.00 (m, 2 H) 4.69 (ddd, J=10.23, 3.03, 2.91 Гц, 1 H) 6.55 (dd, J=8.34, 2.53 Гц, 1 H) 6.84 (dd, J=7.33, 2.53 Гц, 1 H) 6.94 - 7.00 (m, 2 H) 7.43 - 7.52 (m, 2 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 483.50; експ. 483.30.

Приклад 36. Синтез (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксиму (Сполука 37)



[0526] Сполуку 37 синтезували згідно процедури, аналогічній Прикладу 39 з тією відмінністю, що використовували (S)-O-(2-(2, 2-диметил-1, 3-діоксолан-4-іл) етил) гідроксиламін. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.66 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.11 – 3.44 (m, 1 H) 3.17 - 3.24 (m, 1 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.89 - 4.01 (m, 2 H) 4.68 (ddd, J=10.23, 3.03, 2.91 Гц, 1 H) 6.53 (dd, J=8.34, 2.53 Гц, 1 H) 6.81 (dd, J=7.33, 2.53 Гц, 1 H) 6.90 (dt, J=9.28, 2.68 Гц, 1 H) 6.96 (td, J=8.40, 2.65 Гц, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 483.21; експ. 483.00.

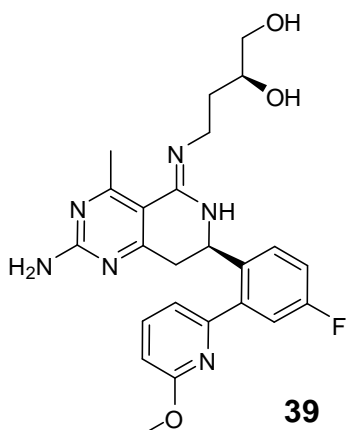
Приклад 37. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(R)-3,4-дигідроксибутил оксим (Сполука 38)



[0527] Сполуку 38 синтезували згідно процедури, аналогічній Прикладу 39 з тією відмінністю, що використовували (R)-O-(2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил) гідроксиламін. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.74 - 1.93 (m, 1 H) 2.13 – 2.16 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 3.00 - 3.11 (m, 1 H) 3.14 - 3.24 (m, 1 H) 3.32 (d, J=3.03 Гц, 1 H) 3.50 (ddd, J=11.18, 7.01, 4.55 Гц, 1 H) 3.65 (ddd, J=10.74, 6.95, 3.54 Гц, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.13 - 4.28 (m, 2 H) 4.88 (dd, J=10.61, 4.04 Гц, 1 H) 5.11 (s, 2 год., OH) 5.72 (s, 1 год., NH) 6.74 (d, J=8.84 Гц, 1 H) 7.00 (d, J=7.83 Гц, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.61 - 7.70 (m, 2 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 483.21; експ. 483.30.

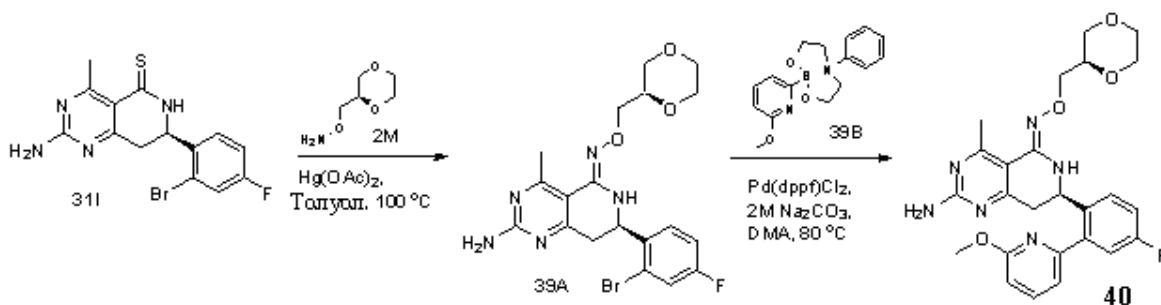
Приклад-38. (S)-4-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-ілден)аміно)бутан-1,2-діол (Сполука 39)





[0528] Сполуку 39 синтезували згідно процедури, аналогічній Прикладу 39 з тією відмінністю, що використовували (S)-2-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанамін (2О, Приклад 2-F). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.55 - 1.68 (m, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.66 - 2.78 (m, 2 H) 3.16 (dd, J=16.17, 3.54 Гц, 1H) 3.25 (ddd, J=14.08, 4.29, 4.11 Гц, 1 H) 3.41 - 3.49 (m, 1 H) 3.52 - 3.59 (m, 1 H) 3.65 - 3.78 (m, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.83 (dd, J=12.63, 3.03 Гц, 1 H) 5.30 (br. s., 2 год., OH) 6.70 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.01 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.10 (dd, J=9.47, 2.65 Гц, 1 H) 7.17 (td, J=8.27, 2.65 Гц, 1 H) 7.62 (t, J=7.83 Гц, 1 H) 7.80 (dd, J=8.59, 5.81 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 467.21; експ. 467.30.

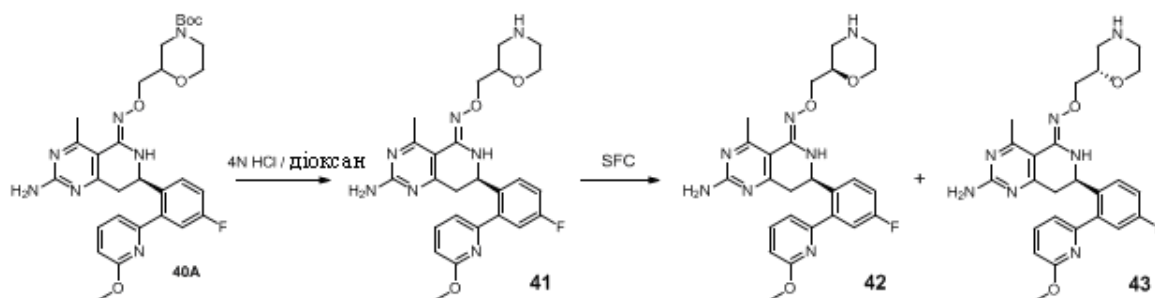
Приклад 39. Синтез (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((R)-1,4-діоксан-2-іл)метил оксиму (Сполука 40)



[0529] Тиолактан (31I (Приклад 31), 0.087 г, 0.0272 ммоль), (R)-О-((1,4-діоксан-2-іл)метил)гідроксиламін (2М (Приклад 2-E), 0.145 г, 1.09 ммоль), і ацетат ртуті (II) (0.173 г, 0.045 ммоль) розчиняли в 3.5 мл сухого толуолу й нагрівали на олійній бані при температурі 100 °С протягом 1 години. Про завершення реакції судили за результатами аналізу методом РХ/МС. Сиру суміш фільтрували через целіт, промивали метанолом а потім концентрували й очищали методом препаративної РХ/МС (25-55% CH<sub>3</sub>CN в H<sub>2</sub>O) з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((R)-1,4-діоксан-2-іл)метил оксиму (39А, 0.0405 г, 36.7% вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.90 (s, 3 H) 3.04 (dd, J=17.05, 8.97 Гц, 2 H) 3.28 (dd, J=17.56, 4.17 Гц, 1 H) 3.43 (dd, J=11.62, 9.85 Гц, 1 H) 3.58 - 3.68 (m, 1 H) 3.70 - 3.76 (m, 2 H) 3.77 - 3.88 (m, 2 H) 3.93 - 4.00 (m, 1 H) 4.01 - 4.08 (m, 1 H) 4.09 - 4.18 (m, 1 H) 5.01 (d, J=5.05 Гц, 1 H) 5.78 (s, 1 H) 7.11 (td, J=8.21, 2.53 Гц, 1 H) 7.37 (dd, J=7.96, 2.65 Гц, 1 H) 7.41 (dd, J=8.84, 5.81 Гц, 1 H). ESI-МС: m/z 468.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0530] Реакцію 39А з 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборканом (39В) проводили дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 31, етапи від 31Н до 31J, з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((R)-1,4-діоксан-2-іл)метил оксиму (40, 37.3 % вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.55 (s, 3 H) 2.85 (dd, J=16.17, 7.07 Гц, 1 H) 3.10 (dd, J=16.29, 5.18 Гц, 1 H) 3.24 - 3.35 (m, 1 H) 3.45 (dd, J=10.99, 2.65 Гц, 1 H) 3.50 - 3.59 (m, 1 H) 3.59 - 3.74 (m, 2 H) 3.76 - 3.84 (m, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 3.89 - 3.96 (m, 1 H) 5.10 (m, 1 H) 6.54 (br. s., 1 H) 6.85 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.19 (d, J=7.07 Гц, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.45 (dd, J=8.46, 5.94 Гц, 1 H) 7.78 - 7.92 (m, 1 H). ESI-МС: m/z 495.3 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 40. Одержання (7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-морфолін-2-ілметил оксиму й ізомерів (Сполука 41-43)



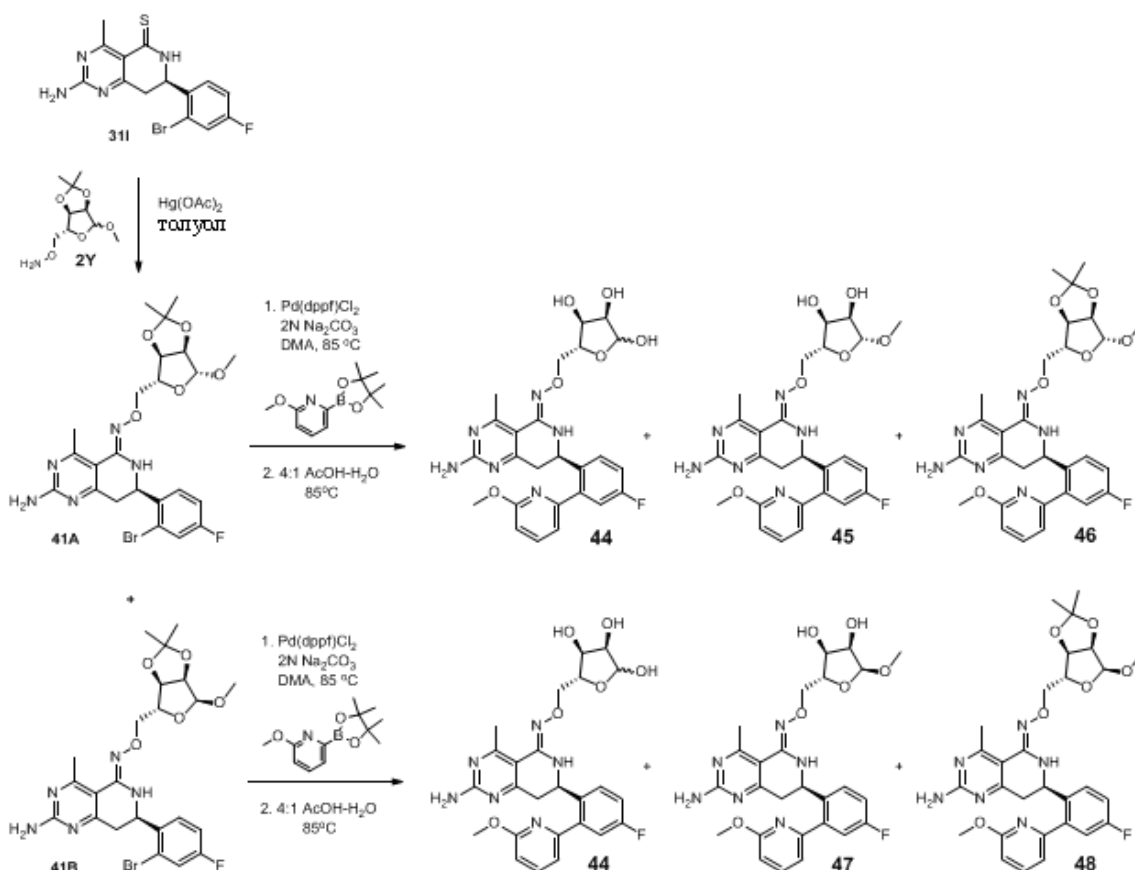
5

[0531] 40A одержували згідно процедури, аналогічній Прикладу 39 з тією відмінністю, що використовували трет-бутил 2-(амінооксиметил)морфолін-4-карбоксилат. Остаточне видалення трет-бутоксикарбонілового захисту проводили шляхом обробки 40A (6 мг, 0.01 ммоль) 4N HCl у діоксані (0.7 мл). Реакційну суміш сушили під вакуумом з одержанням (7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-морфолін-2-ілметил оксиму у формі рудувато-коричневої олії (41, кількісний вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ ppm 2.84 (s, 3 H) 3.00 - 3.10 (m, 1 H) 3.11 - 3.21 (m, 1 H) 3.34 - 3.50 (m, 2 H) 3.53 - 3.77 (m, 2 H) 3.81 - 3.92 (m, 1 H) 4.06 (s, 3 H) 4.09 - 4.13 (m, 2 H) 4.13 - 4.21 (m, 2 H) 4.95 - 4.99 (m, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.67 - 7.76 (m, 1 H) 8.04 - 8.12 (m, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 494; експ., 494. Розділення методом НРХ двох енантіомерів виходу 41.

[0532] (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(R)-морфолін-2-ілметил оксим (42). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ ppm 2.82 (s, 3 H) 2.95 - 3.28 (m, 4 H) 3.33 - 3.45 (m, 2 H) 3.83 (td, J=12.57, 2.40 Гц, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.02 - 4.21 (m, 4 H) 5.07 (dd, J=8.84, 4.29 Гц, 1 H) 6.81 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.13 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 7.63 (dd, J=8.59, 5.56 Гц, 1 H) 7.78 (t, J=7.83 Гц, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 494; експ., 494.

[0533] (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-морфолін-2-ілметил оксим (43). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ ppm 2.82 (s, 3 H) 2.95 - 3.28 (m, 4 H) 3.33 - 3.45 (m, 2 H) 3.83 (td, J=12.57, 2.40 Гц, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.02 - 4.21 (m, 4 H) 5.07 (dd, J=8.84, 4.29 Гц, 1 H) 6.81 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.13 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.17 - 7.29 (m, 2 H) 7.63 (dd, J=8.59, 5.56 Гц, 1 H) 7.78 (t, J=7.83 Гц, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 494; експ., 494.

Приклад 41. Синтез (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((2R,3S,4R)-3,4,5-тригідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксиму (44) і його аналога (Сполука 44) і стереоізомерів (Сполука 45, 46, і 48)



[0534] Реакцію між 31I й О-(((3aR,4R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил)гідроксиаміном (2Y) проводили згідно процедури, аналогічній Прикладу 39. У результаті одержували Рацемічну суміш (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(((3aR,4R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил оксиму. Розділення методом препаративної РХ/МС (40-85% NH<sub>4</sub>OAc-H<sub>2</sub>O-AcCN) давала діастереомери 41A й 41B.

[0535] Діастереомери, 41A й 41B, кожен окремо вводили в реакцію з 2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридином також відповідно до процедури, описаної в Прикладі 39. Видалення захисту й розділення методом препаративної РХ/МС (40-85% NH<sub>4</sub>OAc-H<sub>2</sub>O-AcCN) кожної з реакційної суміші давали гідроксильний аналог і два стереоізомери.

[0536] (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((2R,3S,4R)-3,4,5-тригідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим (44). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.35 (s, 3 H) 2.67 - 2.72 (m, 1 H) 2.78 - 2.90 (m, 1 H) 3.29 (dt, J=11.94, 2.87 Гц, 1 H) 3.39 - 3.48 (m, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 3.65 - 3.77 (m, 1 H) 3.82 - 3.90 (m, 1 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 4.57 - 4.69 (m, 1 H) 4.83 - 4.97 (m, 1 H) 6.37 - 6.50 (m, 1 H) 6.75 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 6.79 - 6.91 (m, 2 H) 7.32 - 7.44 (m, 2 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>, 527.20; експ. 527.20.

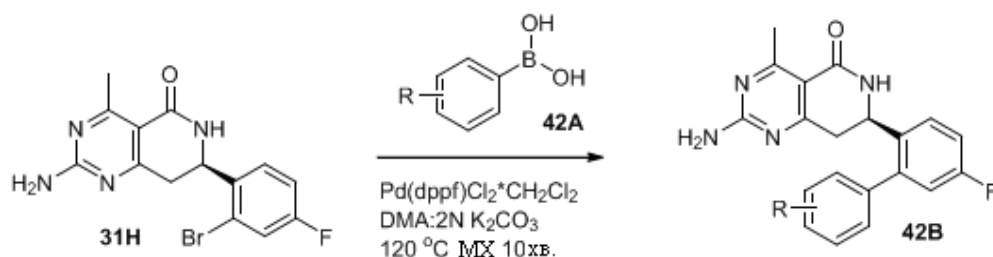
[0537] (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((2R,3S,4R,5R)-3,4-дигідрокси-5-метокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим (45). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.44 (s, 3 H) 2.72 - 2.84 (m, 1 H) 2.88 - 2.97 (m, 1 H) 3.05 (s, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 3.70 (d, J=2.27 Гц, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 2 H) 3.95 - 4.03 (m, 2 H) 4.56 (s, 1 H) 4.69 (dd, J=9.98, 3.16 Гц, 1 H) 6.53 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 6.82 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 6.88 - 7.00 (m, 2 H) 7.39 - 7.52 (m, 2 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>, 541.21; експ. 541.20.

[0538] (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил оксим (46). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.10 (s, 3 H) 1.27 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.79 - 2.88 (m, 1 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 3.08 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.78 - 3.91 (m, 2 H) 4.32 (t, J=6.44 Гц, 1 H) 4.37 (d, J=5.81 Гц, 1 H) 4.57 (d, J=6.06 Гц, 1 H) 4.72 (dd, J=10.74, 3.66 Гц, 1 H) 4.75 (s, 1 H) 6.56 (d, J=9.85 Гц, 1 H) 6.84 (d, J=6.32 Гц, 1 H) 6.90 - 7.04 (m, 2 H) 7.44 - 7.54 (m, 2 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>, 581.24; експ. 581.30.

[0539] (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((2R,3S,4R,5S)-3,4-дигідрокси-5-метокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим (47). <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.51 (s, 3 H) 2.81 - 2.91 (m, 1 H) 2.96 - 3.04 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.77 (d, J=4.80 Гц, 1 H) 3.92 - 4.00 (m, 2 H) 4.01 - 4.07 (m, 2 H) 4.63 (s, 1 H) 4.74 (dd, J=10.36, 4.04 Гц, 1 H) 6.59 (d, J=8.08 Гц, 1 H) 6.88 (d, J=7.07 Гц, 1 H) 6.94 - 7.07 (m, 2 H) 7.52 (t, J=7.83 Гц, 2 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>, 541.21; експ. 541.20.

[0540] (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((3aR,4R,6S,6aR)-6-метокси-2,2-диметилтетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метил оксим (48) <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.04 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.72 - 2.81 (m, 1 H) 2.86 - 2.94 (m, 1 H) 3.02 (s, 3 H) 3.63 (s, 3 H) 3.64 - 3.79 (m, 3 H) 4.26 (t, J=6.69 Гц, 1 H) 4.51 (d, J=4.55 Гц, 1 H) 4.62 - 4.70 (m, 2 H) 6.50 (d, J=8.59 Гц, 1 H) 6.79 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 6.85 - 6.95 (m, 2 H) 7.39 - 7.47 (m, 2 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>, 581.24; експ. 581.30.

Приклад 42. Загальна процедура для реакції з'єднання Сузукі



[0541] У посуд на 5 мл для мікрохвильової обробки поміщали (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он (31H (Приклад 31), 100 мг, 0.28 ммоль, 1 eq), боронову кислоту 42A (4 eq), і Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (93 мг, 0.11 ммоль, 0.4 eq). Сполуку розчиняли в суміші DMA (3 мл) і 2М K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 мл, 8 eq) і посуд закупорювали. Реакційну суміш нагрівали до 120 °C протягом 10 хв. у мікрохвильовому реакторі. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розбавляли ДХМ і промивали H<sub>2</sub>O (×3) і насиченим сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, і випаровували при зниженому тиску з одержанням сирого продукту. Сирий матеріал очищали методом препаративної ВЕРХ із одержанням чистої солі ТФА продукту 42B у формі білуватої твердої речови

Приклад 43. Одержання (R)-2-аміно-7-(5-фтор-3'-((4-трифторметокси)фенокси)метил)біфеніл-2-іл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-ону (43A)

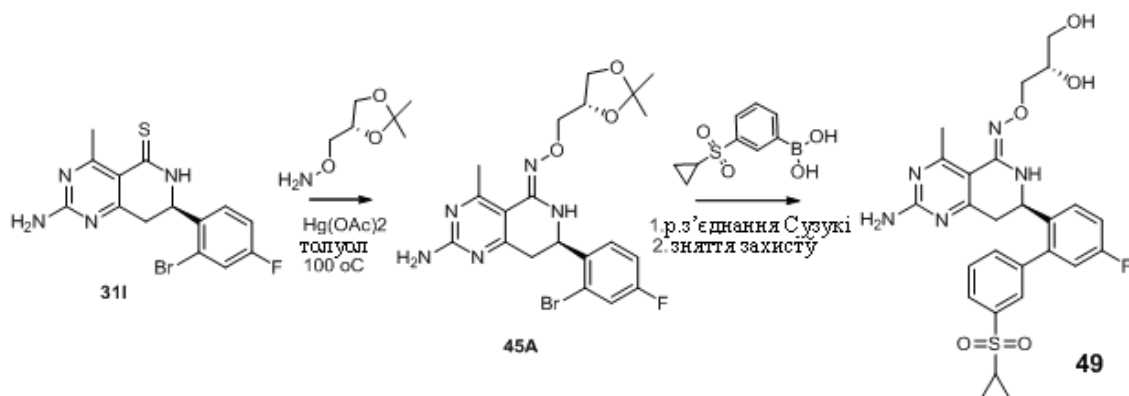
[0542] Сполуку 43A одержували способом описаним в Прикладі 42 з використанням 3'-((4-трифторметокси)фенокси)метил)фенілборонової кислоти. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ

ppm 2.79 (s, 3 H) 2.86 - 2.93 (m, 1 H) 3.08 (dd, J=16.80, 11.75 Гц, 1 H) 4.83 (dd, J=11.49, 4.42 Гц, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 6.91 - 6.97 (m, 3 H) 6.98 - 7.05 (m, 2 H) 7.17 - 7.24 (m, 2 H) 7.45 - 7.48 (m, 1 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.66 - 7.75 (m, 1 H). ESI-MS: m/z 539 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 44. Одержання (R)-2-аміно-7-(5-фтор-2'-((3-(1,1-діоксидізоіотіазолідин-2-іл)метил)біфеніл-2-іл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-ону (41A)

[0543] Зазначену в назві сполуку 44A одержували способом описаним в Прикладі 42 з використанням 3-(1,1-діоксидізоіотіазолідин-2-іл)фенілборонової кислоти. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ ppm 2.50 (quin, J=6.88 Гц, 2 H) 2.80 (s, 3 H) 3.00 (dd, J=17.05, 4.17 Гц, 1 H) 3.23 - 3.29 (m, 1 H) 3.43 (t, J=7.45 Гц, 2 H) 3.80 (t, J=6.44 Гц, 2 H) 4.90 - 4.93 (m, 1 H) 7.06 (dd, J=9.22, 2.40 Гц, 1 H) 7.12 (d, J=7.58 Гц, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 3 H) 7.45 (t, J=7.83 Гц, 1 H) 7.69 (dd, J=8.84, 5.56 Гц, 1 H). ESI-MS: m/z 468 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 45. (R,Z)-2-Аміно-7-(3'-(циклопропілсульфоніл)-5-фторбіфеніл-2-іл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-2,3-дигідроксипропіл оксим (Сполука 49)



[0544] Сполуку 45А синтезували згідно процедури із Приклада 39 з використанням (S)-О-((2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)метил)гідроксиламін. 3-(Циклопропілсульфоніл)фенілборонову кислоту потім вводили в реакцію з 45А відповідно до Реакції з'єднання Сузукі, реакції із Приклада 42 і на виході одержували Сполуку 49 згідно в назві. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.76 - 0.88 (m, 1 H) 0.99 - 1.11 (m, 1 H) 2.29 - 2.38 (m, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.60 (dd, J=16.55, 3.66 Гц, 1 H) 2.81 (dd, J=16.42, 10.86 Гц, 1 H) 3.28 - 3.43 (m, 1 H) 3.70 - 3.76 (m, 1 H) 3.77 - 3.85 (m, 1 H) 3.85 - 3.92 (m, 1 H) 4.21 (dd, J=10.86, 3.28 Гц, 1 H) 6.78 (dd, J=9.09, 2.53 Гц, 1 H) 6.98 (td, J=8.27, 2.40 Гц, 1 H) 7.37 - 7.48 (m, 3 H) 7.62 (s, 1 H) 7.68 (dt, 1 H). MS (ES) [M+H] розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S, 542.18; експ. 542.20.

Приклад 46. (S)-4-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-метоксибутанова кислота (Сполука 50)

# А. Синтез (S)-метил 4-(аміноокси)-2-метоксибутаноату

[0545] До суспензії NaH (60% у мінеральній олії, 552 мг, 12.0 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали розчин (S)-3-гідроксидигідрофуран-2(3H)-он (46a, 1.02 г, 10.0 ммоль) у ТГФ (5 мл) повільно по краплі при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. і додавали диметилсульфат (1.4 мл, 15.0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі й аналіз методом ТСХ показав, що реакція завершена. Холодну воду (25 мл) додавали до реакційної суміші й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Концентрували з одержанням (S)-3-гідроксидигідрофуран-2(3H)-ону (46a) у формі жовтої олії, яку розчиняли в MeOH. Каталітичну кількість K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мг) додавали при 0 °С і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Аналіз методом ТСХ показав, що реакція завершена. Холодну воду (25 мл) додавали до реакційної суміші й екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і фільтрували. Концентрували з одержанням (S)-метил 4-гідрокси-2-метоксибутаноату (46b, 1.5g, 99%) у формі жовтої олії. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.07 - 2.28 (m, 1 H) 2.36 - 2.58 (m, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 3.85 - 4.07 (m, 1 H) 4.29 - 4.42 (m, 2 H).

[0546] До розчину (S)-метил 4-гідрокси-2-метоксибутаноату (46b, 1.48 г, 10.0 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25.0 мл) додавали 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діон (1.63 г, 10.0 ммоль) і трифенілфосфін (3.93 г, 15.0 ммоль). Одержану суміш охолоджували до 0 °С і диізопропіл азодикарбоксилат (2.95 мл, 15.0 ммоль) повільно по краплі додавали в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. До реакційної суміші додавали H<sub>2</sub>O (100 мл) і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічні фази промивали сольовим розчином. Сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували з одержанням жовтої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (50% EtOAc-гексан) з одержанням (S)-метил4-(1,3-діоксоізоіндолін-2-ілокси)-2-метоксибутаноату (46c, 1.25 г, 42%) у виді ясно-жовтої олії. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.98 - 2.10 (m, 1 H) 2.23 - 2.37 (m, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.24 (dd, J=9.47, 3.66 Гц, 1 H) 4.31 - 4.40 (m, 2 H) 7.74 - 7.82 (m, 2 H) 7.81 - 7.90 (m, 2 H).

[0547] До розчину (S)-метил 4-(1,3-діоксоізоіндолін-2-ілокси)-2-метоксибутаноату (1.2 г, 4.0 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5.0 мл) додавали гідразин гідрат (0.98 мл, 10.0 ммоль) додавали по краплі при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану тверду речовину потім фільтрували й концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням жовтої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (70% EtOAc-гексан) з одержанням (S)-метил4-(аміноокси)-2-метоксибутаноату (46c, 0.552 г, 84%) у виді блідо-жовтої олії. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.75 - 2.23 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 3.65 - 3.86 (m, 2 H) 4.96 (dt, J=12.57, 6.22 Гц, 1 H).

## В. Одержання Сполуки 50

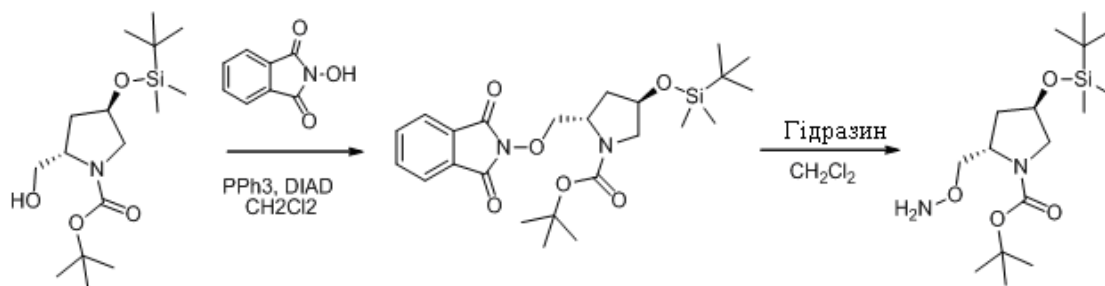
[0548] Суміш (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7, 8-дигідропіридо [4,3-d] піримідин-5(6H)-тіону (31I, 146 мг, 0.4 ммоль), (S)-метил 4-(аміноокси)-2-метоксибутаноату (46с, 260 мг, 1.6 ммоль), Hg(OAc)<sub>2</sub> (257 мг, 0.8 ммоль) і толуолу (2 мл) нагрівали при 100 °C протягом 2 годин. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали з одержанням (S)-метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-метоксибутаноату (23 мг, 12%) у формі білуватої твердої речовини. МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 496.09; експ. 496.20.

[0549] Суміш одержаної речовини (23 мг, 0.05 ммоль), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокану (74.5 мг, 0.25 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.0 мг, 0.005 ммоль), 2N водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 мл, 0.5 ммоль) і DMA (2 мл), дегазували N<sub>2</sub> і нагрівали при 85 °C протягом 4 годин. Під час реакції, метиловий ефір омилювали *in situ*. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали з одержанням (S)-4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-метоксибутанової кислоти (4.6 мг, 20%) у формі білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 2.10 - 2.24 (m, 1 H) 2.74 (s, 3 H) 2.84 - 2.98 (m, 1 H) 3.00 - 3.10 (m, 1 H) 3.31 (br. s., 3 H) 3.75 - 3.79 (m, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 4.02 - 4.16 (m, 2 H) 4.82 (ddd, J=10.23, 2.91, 2.78 Гц, 1 H) 6.69 (dd, J=8.34, 2.02 Гц, 1 H) 6.95 (dd, J=7.20, 1.89 Гц, 1 H) 7.06 (ddd, J=9.16, 2.46, 2.27 Гц, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 1 H) 7.60 (dddd, J=15.73, 8.15, 7.96, 2.27 Гц, 2 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>, 511.20; експ. 511.40.

Приклад 47. (R, Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл) феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((2R,3S,4S)-3, 4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим (Сполука 51)

[0550] До розчину (R, Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((2R,3S,4R)-3,4-дигідрокси-5-метокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксиму (10.5 мг, 0.02 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) додавали Et<sub>3</sub>Si (16 мкл., 0.05 ммоль) і BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (8.0 мкл., 0.05 ммоль) при 0 °C в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й наливали в товчений лід. Суспензію, що одержали, екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і промивали сольовим розчином. Одержана в результаті реакції речовина після очистки методом препаративної РХ/МС дозволяє одержати зазначену в назві сполуку (3.0 мг, 30%) у формі ясно-коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.50 (s, 3 H) 2.77 (dd, J=16.04, 6.95 Гц, 1 H) 3.00 (dd, J=16.04, 5.18 Гц, 1 H) 3.15 - 3.26 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.85 - 3.94 (m, 2 H) 4.38 - 4.41 (m, 1 H) 4.93 - 5.13 (m, 1 H) 6.82 (d, J=9.09 Гц, 1 H) 7.16 (d, J=7.07 Гц, 1 H) 7.21 - 7.30 (m, 2 H) 7.45 (dd, J=8.46, 5.94 Гц, 1 H) 7.86 (dd, J=8.34, 7.33 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>, 511.51; експ. 511.20.

Приклад 48. (2S, 4R)-трет-бутил 2-(амінооксиметил)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піролідін-1-карбоксилат



[0551] До розчину (2S, 4R)-трет-бутил 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилату (2.0 г, 6.0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15.0 мл) додавали 2-гідроксиізоіндолін-1, 3-діон (978 мг, 6.0 ммоль) і трифенілфосфін (2.36 г, 9.0 ммоль). Одержану суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і диізопропіл азодикарбоксилат (1.78 мл, 9.0 ммоль) повільно по краплі додавали в атмосфері  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. До реакційної суміші додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні фази промивали сольовим розчином. Сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й концентрували з одержанням жовтої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (50% EtOAc-гексан) з одержанням (2S, 4R)-трет-бутил 4-(трет-бутилдиметилсилілокси)-2-((1,3-діоксоізоіндолін-2-ілокси)метил)піролідін-1-карбоксилату у виді ясно-жовтої олії.

[0552] Одержану олійну сполуку розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) і охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Додавали по краплі гідразин гідрат (1.2 мл, 12.0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану тверду речовину потім фільтрували й концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням жовтої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (70% EtOAc-гексан) з одержанням 1.2 г (60%, у два етапи) (2S, 4R)-трет-бутил 2-(амінооксиметил)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піролідін-1-карбоксилату у виді блідо-жовтої олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 0.24 (s, 3 H) 0.26 (s, 3 H) 0.87 (s, 9 H) 1.26 (s, 9 H) 1.67 - 1.76 (m, 1 H) 1.81 - 1.94 (m, 1 H) 3.18 (dd,  $J=12.25, 4.93$  Гц, 1 H) 3.22 - 3.31 (m, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 3.88 - 3.96 (m, 1 H) 3.98 - 4.09 (m, 1 H) 4.12 - 4.21 (m, 1 H). МС (ES)  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ , 347.23; експ. 347.22.

Приклад 49. (R, Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл) феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((2S, 4R)-4-гідроксипіролідін-2-іл)метил оксим (Сполука 52)

[0553] Суміш (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-тіону (183 мг, 0.5 ммоль), (2S, 4R)-трет-бутил 2-(амінооксиметил)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піролідін-1-карбоксилату (692 мг, 2.0 ммоль),  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  (320 мг, 1.0 ммоль) і толуолу (2 мл) нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 2 годин.

Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали з одержанням (2S, 4R)-трет-бутил 2-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)піролідін-1-карбоксилату (200 мг, 50%) у формі білуватої твердої речовини. МС (ES)  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{BrFN}_6\text{O}_4\text{Si}$ , 679.24; експ. 679.20.

[0554] Суміш одержаної речовини (200 мг, 0.3 ммоль), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокану (447 мг, 1.5 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (25 мг, 0.03 ммоль), 2N aq  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.5

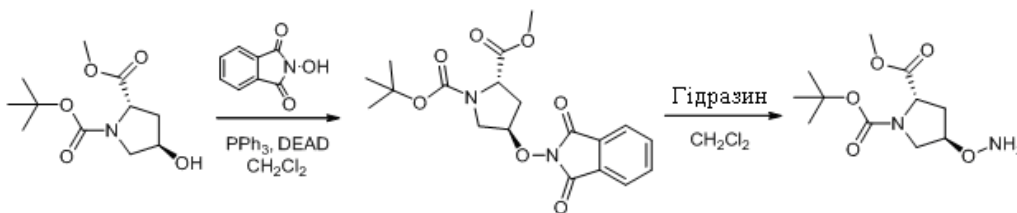


мл, 3.0 ммоль) і DMA (2 мл) дегазували  $N_2$  і нагрівали при 85 °С протягом 4 годин. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали з одержанням (2S,4R)-трет-бутил 2-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)-4-гідроксипіролідін-1-карбоксилату (94 мг, 53%) у формі грузлої олії. МС (ES) [M+H] розрах. для  $C_{30}H_{37}FN_7O_5$ , 594.28; експ. 594.30. Одержану олійну сполуку розчиняли в діоксані (1.0 мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали 4N HCl у діоксані (0.1 мл, 0.375 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану тверду речовину відфільтровували й сушили з одержанням Сполуки 52 у формі солі HCl (56 мг, 76%) у виді білої твердої речовини.  $^1H$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.64 (ddd, J=13.64, 8.08, 5.56 Гц, 1 H) 1.88 (dd, J=13.64, 7.07 Гц, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.90 (d, J=11.62 Гц, 1 H) 3.00 - 3.09 (m, 2 H) 3.13 - 3.27 (m, 1 H) 3.68 - 3.82 (m, 1 H) 3.84 - 3.94 (m, 4 H) 3.95 - 4.02 (m, 1 H) 4.40 (t, J=4.67 Гц, 1 H) 4.87 (dd, J=10.48, 3.92 Гц, 1 H) 5.18 (s, 2 H) 5.72 (s, 1 H) 6.73 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.00 (d, J=7.07 Гц, 1 H) 7.07 - 7.24 (m, 2 H) 7.57 - 7.77 (m, 2 H). МС (ES) [M+H] розрах. для  $C_{25}H_{29}FN_7O_3$ , 494.22; експ. 494.20.

Приклад 50. (3R, 5S)-1-ацетил-5-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил) піролідін-3-іл ацетат (Сполука 53)

[0555] До розчину (R, Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл) феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((2S, 4R)-4-гідроксипіролідін-2-іл)метил оксиму (20 мг, 0.05 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (1 мл), що містить каталітичну кількість ДМАП додавали  $Et_3N$  (20.86 мкл., 0.15 ммоль) і ацетил хлорид (10.0 мкл., 0.1 ммоль) при 0 °С в атмосфері  $N_2$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Гасили насиченим розчином  $NH_4Cl$  й екстрагували  $CH_2Cl_2$ . Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$ . Одержаний залишок очищали методом препаративної ВЕРХ із одержанням сполуки згаданої в назві (5 мг, 25%) у формі білої твердої речовини.  $^1H$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 2.00 (s, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.09 - 2.23 (m, 1 H) 2.29 - 2.41 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.95 - 3.11 (m, 1 H) 3.15 - 3.29 (m, 1 H), 3.66 (dd, J=11.37, 5.56 Гц, 1 H) 3.90 (s, 3H) 4.04 (dd, J=11.87, 5.31 Гц, 1 H) 4.13 - 4.30 (m, 1 H) 4.32 - 4.49 (m, 1 H) 4.77 - 4.95 (m, 1H), 5.06 - 5.16 (m, 1 H) 5.20 - 5.32 (m, 1 H) 6.74 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.01 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 7.57 - 7.74 (m, 2 H). МС (ES) [M+H] розрах. для  $C_{29}H_{33}FN_7O_5$ , 578.60; експ. 578.30.

Приклад 51. (2S, 4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(аміноокси)піролідін-1,2-дикарбоксилат



[0556] До розчину (2S, 4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилату (4.9 г, 20.0 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (50.0 мл) додавали 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діон (3.26 г, 20.0 ммоль) і трифенілфосфін (7.86 г, 30.0 ммоль). Одержану суміш охолоджували до 0 °С і диізопропіл азодикарбоксилат (5.90 мл, 30.0 ммоль) повільно по краплі додавали в атмосфері  $N_2$ . Реакційну

суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Виділення продукту реакції й очищення методом, описаним у Прикладі 2А, Етап 1 давали (2S,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(1,3-диоксоізоіндолін-2-ілокси)піролідін-1,2-дикарбоксилат у формі грузлої олії.

Одержану олійну сполуку розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) і охолоджували до 0 °C. Додавали гідразин гідрат (4.0 мл, 40.0 ммоль) по краплі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Виділення продукту реакції й очищення методом, описаним у Прикладі 2А, Етап 2 давали (2S, 4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(аміноокси)піролідін-1,2-дикарбоксилат у виді блідо-жовтої олії (2.8 г, 53%, вихід у два етапи).  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 9 H) 2.13 – 2.29 (m, 1 H) 2.34 – 2.48 (m, 1 H) 3.48 – 3.68 (m, 2H) 3.72 (s, 3 H) 4.23 – 4.30 (m, 1 H) 4.30 - 4.49 (m, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ , 261.14; експ. 261.22.

Приклад 52. (2S, 4R)-Метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл) феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)піролідін-2-карбоксилат (Сполука 54)

[0557] Суміш (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-тіону (150 мг, 0.4 ммоль), (2S,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(аміноокси)піролідін-1,2-дикарбоксилату (416 мг, 1.6 ммоль),  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  (256 мг, 0.8 ммоль) і толуолу (2 мл) нагрівали при 100 °C протягом 2 годин. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали з одержанням (2S,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)піролідін-1,2-дикарбоксилату (172 мг, 570%) у формі білуватої твердої речовини. МС (ES) [M+H] розрах. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrFN}_6\text{O}_5$ , 593.14; експ. 593.10.

[0558] Суміш (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-тіону (150 мг, 0.4 ммоль), (2S,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-(аміноокси)піролідін-1,2-дикарбоксилату (416 мг, 1.6 ммоль),  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  (256 мг, 0.8 ммоль) і толуолу (2 мл) нагрівали при 100 °C протягом 2 годин. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали з одержанням (2S,4R)-1-трет-бутил 2-метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)піролідін-1,2-дикарбоксилату (172 мг, 570%) у формі білуватої твердої речовини. МС (ES) [M+H] розрах. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BrFN}_6\text{O}_5$ , 593.14; експ. 593.10.

[0559] Одержану олійну сполуку розчиняли в діоксані (1.0 мл) і охолоджували до 0 °C. 4N HCl у діоксані (62.0 мкл., 0.25 ммоль) додавали й реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану тверду речовину відфільтровували й сушили з одержанням Сполуки 54 у формі солі HCl (45.0 мг, 82%) у виді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 2.32 - 2.46 (m, 2 H) 2.53 (s, 3 H) 2.87 (dd, J=16.80, 10.74 Гц, 2 H) 3.12 (d, J=4.04 Гц, 1 H) 3.30 (dd, J=12.63, 3.54 Гц, 1 H) 3.47 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 4.38 (dd, J=9.98, 2.65 Гц, 1 H) 4.67 (t, J=3.79 Гц, 1 H) 4.73 (dd, J=10.23, 3.66 Гц, 1 H) 6.60 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 6.87 (d, J=7.07 Гц, 1 H) 6.97 (dd, J=9.22, 2.65 Гц, 1 H) 7.03 (td, J=8.46, 2.02 Гц, 1 H) 7.46 (dd, J=9.09, 4.80 Гц, 1 H) 7.53 (t, J=7.71 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_4$ , 522.542; експ. 522.24

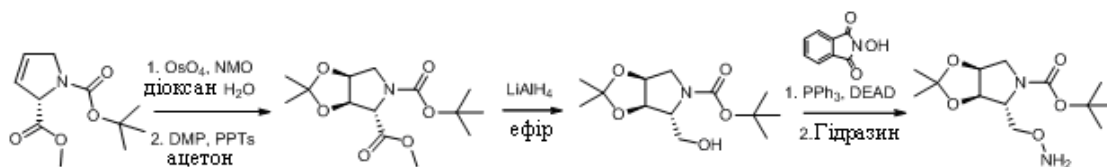
Приклад 53. (2S, 4R)-4-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)піролідін-2-карбоксильна кислота (Сполука 55)

[0560] Зазначену в назві сполуку одержували дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 52. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ ppm 2.23 - 2.36 (m, 1 H) 2.39 - 2.49 (m, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 3.14 - 3.26 (m, 2 H) 3.43 - 3.54 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 4.14 - 4.26 (m, 1 H) 4.53 (dd, J=9.09, 3.79 Гц, 1 H) 4.60 (d, J=2.27 Гц, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 1 H) 6.93 - 7.09 (m, 2 H) 7.20 - 7.32 (m, 1 H) 7.44 (dd, J=8.84, 5.31 Гц, 1 H) 7.68 - 7.90 (m, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, 507.51; експ. 508.20.

Приклад 54. (R, Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d] піримідин-5(6H)-он О-(3R, 5S)-5-(гідроксиметил) піролідін-3-іл оксим (Сполука 56)

[0561] До розчину (2S, 4R)-метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)піролідін-2-карбоксилату (25.0 мг, 0.04 ммоль) у сухому ефірі (1 мл) додавали LiAlH<sub>4</sub> (0.1 мл, 0.01 ммоль, 1M розчин в ефірі) при 0 °C в атмосфері N<sub>2</sub>. Перемішували протягом 1 години й гасили розчином 1N NaOH (0.1 мл). Додавали безводний MgSO<sub>4</sub> і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску й очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням зазначеної в назві сполуки (6.0 мг, 32%) у формі білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.67 – 1.95 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.58 (d, J=3.03 Гц, 1 H) 2.71 (d, J=3.28 Гц, 1 H) 2.94 - 3.00 (m, 2 H) 3.13 - 3.19 (m, 1 H) 3.22 - 3.39 (m, 2 H) 3.43 (dd, J=11.12, 6.32 Гц, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 4.65 - 4.73 (m, 1 H) 6.47 (dd, J=8.46, 2.91 Гц, 1 H) 6.76 (dd, J=7.20, 2.65 Гц, 1 H) 6.84 (ddd, J=9.73, 2.78, 2.65 Гц, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.41 (t, J=7.83 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 494.53; експ. 494.20.

Приклад 55. (3aR, 4R, 6aR)-Трет-бутил 4-(амінооксиметил)-2,2-диметилдигідро-3a-[1,3]діоксоло[4,5-c]пірол-5(4H)-карбоксилат



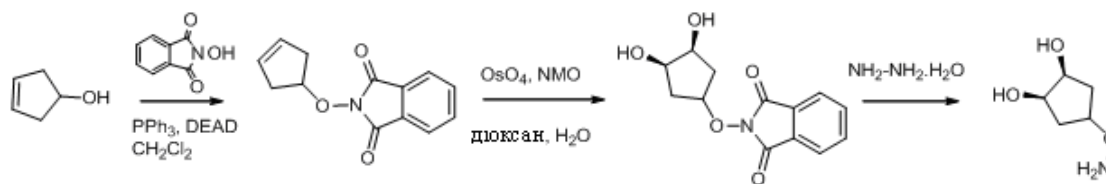
[0562] До розчину (S)-1-трет-бутил 2-метил 1Н-пірол-1,2(2Н, 5Н)-дикарбоксилату (1.0 г, 4.5 ммоль) у діоксані-Н<sub>2</sub>О (4:1) додавали НМО (580 мг, 4.95 ммоль) і OsO<sub>4</sub> 114 мг, 0.45 ммоль, 2.5 вагових % в Н<sub>2</sub>О) і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі гасили 10% водним розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином і сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Одержаний залишок розчиняли в ацетоні (5 мл), додавали каталітичну кількість ППТС і диметокси пропан (1.5 мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й розбавляли етилацетатом, промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> і сольовим розчином. Сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ефірі (5.0 мл) і додавали LiAlH<sub>4</sub> (3.0 мл, 3.0 ммоль, 1М розчин в ефірі) при 0 °С в атмосфері N<sub>2</sub>. Перемішували протягом 1 години й гасили 1N розчином NaOH (0.1 мл). Додавали безводний MgSO<sub>4</sub> і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску й очищали методом флеш-хроматографії (5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з одержанням (3aR, 4R, 6aR)-трет-бутил 4-(гідроксиметил)-2,2-диметилдигідро-3a-[1,3]діоксолу [4,5-с]пірол-5(4Н)-карбоксилату (550 мг, 45%, вихід у три етапи). <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.32 (s, 6 H) 1.47 (s, 9 H) 3.33 - 3.38 (m, 1 H) 3.50 (dd, J=13.14, 6.06 Гц, 2 H) 4.54 (d, J=3.79 Гц, 1 H) 4.59 - 4.61 (m, 1 H) 4.66 - 4.73 (m, 2 H).

[0563] Одержану олійну сполуку (550 мг, 2.0 ммоль) піддавали реакції з'єднання Міцунобу після чого видаляли фталімідний захист, згідно процедури, аналогічній описаній в Прикладі 2, з одержанням (3aR, 4R, 6aR)-трет-бутил 4-(амінооксиметил)-2,2-диметилдигідро-3a-[1,3]діоксолу[4,5-с]пірол-5(4Н)-карбоксилату (340 мг, 59%) у формі грузлої олії. <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.31 (s, 3 H) 1.45 (s, 3 H) 1.47 (s, 9 H) 3.26 - 3.47 (m, 1 H) 3.59 - 3.80 (m, 2 H) 4.07 - 4.38 (m, 1 H) 4.51 - 4.67 (m, 1 H) 5.41 - 5.71 (m, 2 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 289.17; експ. 289.20.

Приклад 56. (R, Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл) феніл)-4-метил-7, 8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6Н)-он О-((2R, 3R, 4S)-3,4-дигідроксипіролідін-2-іл)метил оксим (Сполука 57)

[0564] Зазначену в назві сполуку одержували згідно процедури, аналогічній описаній в Прикладі # з використанням (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6Н)-тіону (150 мг, 0.4 ммоль) і (3aR, 4R, 6aR)-трет-бутил 4-(амінооксиметил)-2,2-диметилдигідро-3a-[1,3]діоксолу[4,5-с]пірол-5(4Н)-карбоксилату (340 мг, 1.2 ммоль). Реакція з'єднання Сузукі й наступне видалення захисту дозволяли одержати зазначену в назві сполуку у формі білої твердої речовини. <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.53 (s, 3 H) 2.85 - 2.99 (m, 1 H) 3.02 - 3.15 (m, 1 H) 3.18 - 3.25 (m, 1 H) 3.26 - 3.31 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.83 - 3.95 (m, 1 H) 3.97 - 4.04 (m, 1 H) 4.10 (brs, 1 H) 4.20 - 4.29 (m, 1 H) 4.37 (d, J=4.80 Гц, 1 H) 4.60 (brs, 1 H) 4.81 (dd, J=9.47, 3.41 Гц, 1 H) 6.68 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 6.95 (d, J=7.07 Гц, 2 H) 7.01 - 7.14 (m, 1 H) 7.48 - 7.57 (m, 1 H) 7.61 (t, J=7.71 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, 510.53; експ. 510.40.

Приклад 57. (1R, 2S)-4-(Аміноокси)циклопентан-1,2-діол



[0565] До розчину циклопент-3-ену (840 мг, 10.0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25.0 мл) додавали 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діон (1.96 г, 12.0 ммоль) і трифенілфосфін (3.93 г, 15.0 ммоль). Одержану суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і повільно по краплі додавали диізопропіл азодикарбоксилат (2.95 мл, 15.0 ммоль) в атмосфері  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. До реакційної суміші додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл) і екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні фази промивали сольовим розчином. Сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й концентрували з одержанням жовтої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (50%  $\text{EtOAc}$ -гексан) з одержанням 2-(циклопент-3-енілокси)ізоіндолін-1,3-діону (740 мг, 32%) у виді ясно-жовтої олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 2.57 – 2.87 (m, 4 H) 5.12 (t,  $J=6.19$  Гц, 1 H) 5.75 (s, 2 H) 7.74 (dd,  $J=5.68$ , 3.16 Гц, 2 H) 7.79 – 7.87 (m, 2 H). МС (ES)  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ , 230.07; експ. 230.20.

[0566] До розчину 2-(циклопент-3-енілокси)ізоіндолін-1,3-діону (736 мг, 3.2 ммоль) у діоксані- $\text{H}_2\text{O}$  (5.0 мл, 4:1) додавали НМО (421 мг, 3.60 ммоль) і  $\text{OsO}_4$  (1.0 мл мг, 0.32 ммоль, 2.5 вагових % в  $\text{H}_2\text{O}$ ) і реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Гасили 10% водним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином і сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фільтрували й концентрували з одержанням жовтої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (80%  $\text{EtOAc}$ -гексан) з одержанням 2-((3R, 4S)-3,4-дигідроксициклопентилокси)ізоіндолін-1,3-діону (650 мг, 77%) у виді ясно-жовтої олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.94 – 2.12 (m, 2 H) 2.14 – 2.35 (m, 2 H) 4.22 – 4.88 (m, 2H) 4.75 – 5.11 (m, 1H) 7.67 - 7.78 (m, 2 H) 7.79 – 7.86 (m, 2 H). МС (ES)  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_5$ , 264.08; експ. 264.20.

[0567] Одержану олійну сполуку (650 мг, 2.47 ммоль) розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) і охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Додавали гідразин гідрат (0.3 мл, 6.17 ммоль) по краплі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану тверду речовину потім фільтрували й концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням (248 мг, 71%) (1R, 2S)-4-(аміноокси)циклопентан-1,2-діолу у виді блідо-жовтої олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  ppm 1.67 – 1.87 (m, 4 H) 3.86 – 3.96 (m, 2 H) 4.00 – 4.21 (m, 1 H). МС (ES)  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_3$ , 134.07; експ. 134.21.

Приклад 58. (7R, Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3- $d$ ]піримідин-5(6H)-он О-(3R, 4S)-3,4-дигідроксициклопентил оксим (Сполука 58)

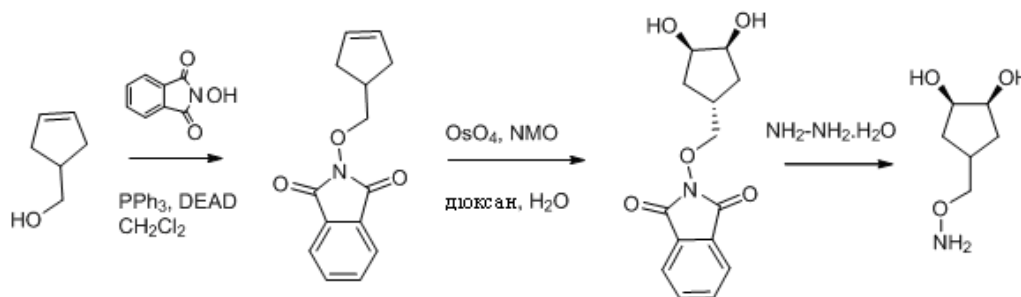
35

[0568] Суміш (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3- $d$ ]піримідин-5(6H)-тіону (146 мг, 0.4 ммоль), (1R, 2S)-4-(аміноокси)циклопентан-1,2-діолу (212 мг, 1.6 ммоль),  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$  (256 мг, 0.8 ммоль) і толуолу (2 мл) нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали з одержанням (7R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3- $d$ ]піримідин-5(6H)-он О-(3R,4S)-3,4-дигідроксициклопентил оксиму (78 мг, 43%) у виді білуватої твердої речовини. МС (ES)  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrFN}_5\text{O}_3$ , 466.08; експ. 467.30.

40

[0569] Суміш одержаної сполуки (75 мг, 0.16 ммоль), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокану (238 мг, 0.8 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 мг, 0.016 ммоль), 2N водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.4 мл, 0.8 ммоль) і ДМА (2 мл) дегазували N<sub>2</sub> і нагрівали при 85°C протягом 4 годин. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали з одержанням (7R, Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3R, 4S)-3,4-дигідроксициклопентил оксиму (8.4 мг, 12%) у виді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.75 – 2.03 (m, 4 H) 2.51 (s, 3 H) 2.71 – 2.89 (m, 1 H) 2.95 – 3.10 (m, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 4.36 (d, J=3.28Hz, 2 H) 4.49 – 4.63 (m, 1 H) 4.94 (m, 1 H) 6.85 (d, J=7.83 Гц, 1 H) 7.19 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.22 – 7.32 (m, 2 H) 7.42 – 7.54 (m, 1 H) 7.84 (t, J=7.58 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 495.52; експ. 495.40.

Приклад 59. (1R, 2S)-4-(Амінооксиметил) циклопентан-1, 2-діол



[0570] Зазначену в назві сполуку одержували згідно процедури, аналогічній описаній в Прикладі 57. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.21 – 1.38 (m, 2 H) 1.50 - 1.64 (m, 2 H) 1.69 - 1.84 (m, 1 H) 3.86 – 3.96 (m, 2 H) 4.11 (dd, J=7.33, 1.52 Гц, 2 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>, 148.09; експ. 148.07.

Приклад 60. (7R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-((3R, 4S)-3,4-дигідроксициклопентил)метил оксим (Сполука 59)

[0571] Зазначену в назві сполуку одержували згідно процедури, аналогічній описаній в Прикладі 58. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ 1.54 - 1.69 (m, 2 H), 1.73 - 1.88 (m, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.64 - 2.75 (m, 1 H), 2.90 - 3.03 (m, 1 H), 3.11 (dd, J = 16.29, 4.42 Гц, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.94 - 4.05 (m, 2 H), 5.00 (dd, J = 8.46, 4.42 Гц, 1 H), 6.78 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.11 (d, J = 7.33 Гц, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 7.59 (dd, J = 8.08, 5.81 Гц, 1 H), 7.76 (t, J = 7.83 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 509.22; експ., 509.20.

Приклад 61. 5-(Аміноокси)-2-метилпентане-2,3-діол  
Спосіб-А

[0572] До розчину 5-бром-2-метилпент-2-ену (1.33 мл, 10.0 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 мл) додавали трет-бутил гідроксикарбамат (2.0 г, 15.0 ммоль) і ДБУ (4.5 мл, 30 ммоль) при 0 °C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  й екстрагували сольовий розчин. Об'єднували органічні фази, промивали сольовим розчином і сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й концентрували з одержанням жовтої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (50% EtOAc-гексан) з одержанням трет-бутил 4-метилпент-3-енілоксикарбамату (750 мг, 70%) у формі грузлої олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.40 (s, 9 H) 1.54 (s, 3 H) 1.61 (s, 3 H) 2.21 - 2.31 (m, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 2 H) 5.02 - 5.10 (m, 1 H). МС (ES)  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ , 216.15; експ. 216.10.

[0573] Одержану олійну сполуку (750 мг, 3.5 ммоль) розчиняли в діоксані- $\text{H}_2\text{O}$  4:1, НМО (409 мг, 3.85 ммоль) і додавали  $\text{OsO}_4$  (0.2 мл, 0.35 ммоль, 2.5 вагових % в  $\text{H}_2\text{O}$ ). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Виділення продукту реакції співпадає з процедурою, описаною в Прикладі 58 дозволяло одержати трет-бутил 3,4-дигідрокси-4-метилпентилоксикарбамат (510 мг, 58%) у формі грузлої олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  1.14 (s, 3 H) 1.20 (s, 3 H) 1.46 (s, 9 H) 1.57 - 1.70 (m, 1 H) 1.72 - 1.88 (m, 1 H) 3.62 - 3.76 (m, 1 H) 3.92 - 4.15 (m, 2 H). МС (ES)  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ , 250.15; експ. 250.20.

[0574] Одержану олійну сполуку (498 мг, 2.0 ммоль) розчиняли в діоксані (2.0 мл) й охолоджували до 0 °C, додавали 4N  $\text{HCl}$  у діоксані (1.25 мл, 5.0 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану тверду речовину відфільтровували й сушили з одержанням солі  $\text{HCl}$  зазначеної в назві сполуки (260 мг, 70%) у формі білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  1.16 (s, 3 H) 1.19 (s, 3 H) 1.63 - 1.71 (m, 1 H) 1.98 - 2.06 (m, 1 H) 3.45 (d,  $J=12.88$  Гц, 1 H) 4.14 - 4.33 (m, 2 H). МС (ES)  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{NO}_3$ , 150.11; експ. 150.10.

Спосіб-В

[0575] У суміш 5-бром-2-метилпент-2-ену (0.66 мл, 5.0 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 мл) додавали 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діону (3.33 г, 6.0 ммоль) і ДБУ (4.5 мл, 30 ммоль) нагрівали при 100 °C протягом 4 годин. Виділення продукту реакції аналогічної описаній в Прикладі 58 давало 2-(4-метилпент-3-енілокси)ізоіндолін-1,3-діон (1.14 г, 90%) у формі грузлої олії.

[0576] Одержану сполуку піддавали дигідроксилюванню після чого видаляли фталімідний захист аналогічно процедурі, описаній раніше (Приклад 57), у результаті одержували сполуку, зазначену в назві.

Приклад 62. (7R, Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл) феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3,4-дигідрокси-4-метилпентил оксим (Сполука 60)

[0577] Зазначену в назві сполуку одержували згідно процедури, аналогічній описаній в Прикладі 58. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ ppm 0.99 (d, J=5.31 Гц, 3 H) 1.04 (d, J=5.31 Гц, 3 H) 1.34 - 1.51 (m, 1 H) 1.92 - 2.07 (m, 1 H) 2.53 (d, J=1.77 Гц, 3 H) 2.73 - 2.89 (m, 1 H) 3.03 (dd, J=16.17, 5.05 Гц, 1 H) 3.16 - 3.30 (m, 1 H) 3.86 (d, J=3.03 Гц, 3 H) 3.95 - 4.06 (m, 2 H) 4.93 - 5.13 (m, 1 H) 6.86 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.19 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.22 - 7.34 (m, 2 H) 7.41 - 7.56 (m, 1 H) 7.78 - 7.91 (m, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 511.56; експ. 511.40.

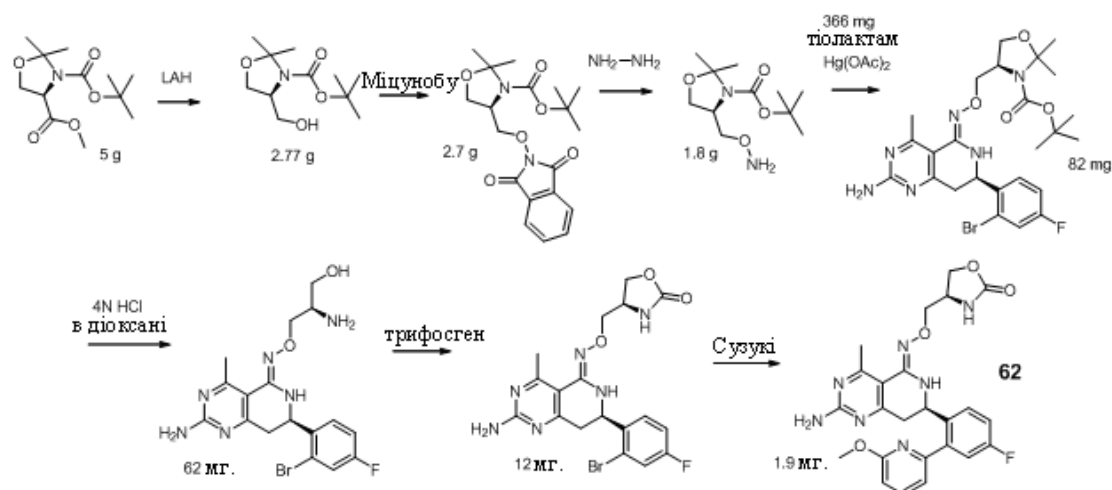
Приклад 63. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксим (Сполука 61)

[0578] Суміш (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-тіону (366 мг, 1.0 ммоль), О-(трет-бутилдиметилсиліл)гідроксиаміну (588 мг, 4.0 ммоль), Hg(OAc)<sub>2</sub> (640 мг, 2.0 ммоль) і толуолу (5 мл) нагрівали при 100 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували й одержаний олійний осад товкли із сухим метанолом з одержанням біло-жовтої твердої речовини. Фільтрували й сушили з одержанням ((R, Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7, 8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-трет-бутилдиметилсиліл оксиму (384 мг, 80%) у формі біло-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.22 (s, 3 H), 0.23 (s, 3 H) 0.97 (s, 9 H) 2.70 (s, 3 H) 2.91 (dd, J=16.42, 8.08 Гц, 1 H) 3.19 (ddd, J=16.36, 4.86, 1.26 Гц, 1 H) 4.99 (ddd, J=7.77, 5.12, 2.02 Гц, 1 H) 7.05 (td, J=8.27, 2.65 Гц, 1 H) 7.33 (dd, J=8.08, 2.78 Гц, 1 H) 7.39 (dd, J=8.72, 5.94 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>BrFN<sub>5</sub>OSi, 480.12; експ. 480.30.

[0579] Суміш зазначеної вище сполуки (47.9 мг, 0.1 ммоль), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокану (149 мг, 0.5 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.12 мг, 0.01 ммоль), 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 мл, 0.5 ммоль) у ДМА (3 мл) дегазували N<sub>2</sub> і нагрівали при 85 °С протягом ночі. Аналіз методом РХ/МС показував (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-трет-бутилдиметилсиліл оксим ( [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Si, 509.24; експ. 509.40. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували з одержанням коричневої олії, яку очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням (R, Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (11.8 мг, 30%) у формі білої твердої речовини.

Приклад 64. (R)-4-(((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)оксазолідин-2-он (Сполука 62)





[0580] Розчин (R)-3-трет-бутил 4-метил 2,2-диметилотсазолідин-3,4-дикарбоксилату (5 г, 19.3 ммоль) у безводному діетил ефірі охолоджували на крижаній бані й додавали 1 М LiAlH<sub>4</sub> у діетил ефірі (38 мл, 38.6 ммоль) по краплі в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш було припустимо нагрівати до кімнатної температури з перемішуванням протягом ночі. Реакційну суміш гасили, повільно додаючи насичений водний Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 мл). Суспензію фільтрували через целітну пластинку. Целітну пластинку промивали EtOAc і розчин сушили під вакуумом з одержанням (S)-трет-бутил 4-(гідроксиметил)-2,2-диметилотсазолідин-3-карбоксилату (2.77 г, 12 ммоль) у виді прозорої олії. [M+H] розрах. для C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>, 232; експ., 232.

[0581] Використовували стандартний спосіб одержання алкоксиамінів, що складається з реакції Мицунобу й зняття гідразинового захисту, як описано в Прикладі 2. [M+H] розрах. для C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 247; експ., 247.

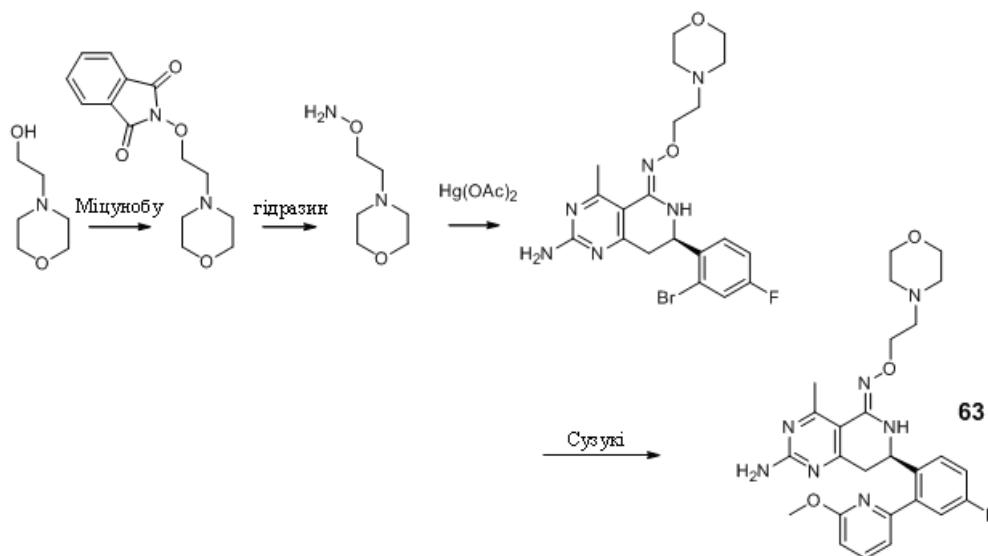
[0582] Використовували стандартне приєднання до кістяка тіолактаму через Hg(OAc)<sub>2</sub>, як описано в Прикладі 39. [M+H] розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 580; експ., 580.

[0583] До розчину (R)-трет-бутил 4-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)-2,2-диметилотсазолідин-3-карбоксилату в діоксані додавали 4N HCl у діоксані. Реакційну суміш було припустимо перемішувати в атмосфері N<sub>2</sub> при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Реакційну суміш ліофілізували до сухого стану з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он-О-(R)-2-аміно-3-гідроксипропіл оксиму (65 мг, 0.13 ммоль). [M+H] розрах. для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 440; експ., 440.

[0584] До розчину (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(R)-2-аміно-3-гідроксипропіл оксиму (65 мг, 0.13 ммоль) у безводному дихлорметані (3 мл) додавали триетиламін (400 мкл., 22 мг) і трифосген (94 мг, 0.33 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивали H<sub>2</sub>O x 1 і сушили органічну фазу над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник видаляли під вакуумом і залишок очищали методом препаративної ВЕРХ розбавляючи ТФА/АЦН/H<sub>2</sub>O з одержанням (R)-4-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)отсазолідин-2-ону (12 мг, 0.026 ммоль). [M+H] розрах. для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 466; експ., 466.

[0585] Були використані стандартні умови Сузукі для приєднання піридилового кільця, як описано в Прикладі 39. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ 2.76 (s, 3 H), 3.03 - 3.19 (m, 1 H), 3.33 - 3.53 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.97 - 4.08 (m, 1 H), 4.07 - 4.24 (m, 2 H), 4.29 (dd, J = 8.72, 4.67 Гц, 1 H), 4.42 - 4.55 (m, 1 H), 5.05 (dd, J = 8.97, 4.17 Гц, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Гц, 1 H), 7.14 - 7.29 (m, 2 H), 7.66 (dd, J = 8.59, 5.56 Гц, 1 H), 7.77 (t, J = 7.83 Гц, 1 H). [M+H] розрах. для C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, 494; експ., 494.

Приклад 65. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-морфоліноетил оксим (Сполука 63)

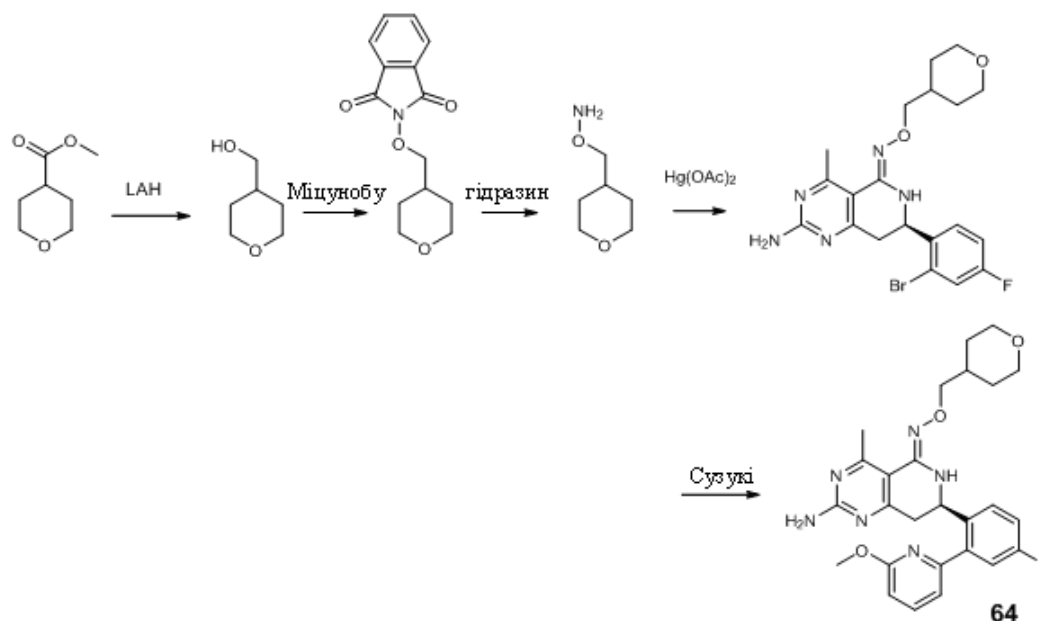


[0586] До розчину 2-морфоліноетанолу (5 г, 38 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 мл) додавали 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діон (9.3 г, 57 ммоль) і трифенілфосфін (15 г, 57 ммоль). Одержану суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали діізопропіл азодикарбоксилат (11 мл, 57 ммоль) повільно по краплі за допомогою краплинної лійки в атмосфері  $\text{N}_2$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням прозорої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (50% EtOAc-гексан). Одержану прозору олійну речовину розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Додавали гідразин гідрат (5.8 мл, 76 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Одержану тверду речовину потім фільтрували й концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням прозорої олії О-(2-морфоліноетил)гідроксиламіну (3.5 г, 24 ммоль).  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ , 147; експ., 147.

[0587] До розчину О-(2-морфоліноетил)гідроксиламіну (600 мг, 4.1 ммоль) у безводному толуолі (6 мл) додавали (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-тіон (0.150 г, 0.41 ммоль) і ацетат ртуті (II) (262 мг, 0.82 ммоль). Одержану суміш нагрівали до  $100^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Реакційну суміш було припустимо охолоджувати до кімнатної температури й фільтрувати через целітну пластину із промиванням EtOAc й  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Фільтрат концентрували з одержанням жовто-зеленої олії, яку очищали методом препаративної ВЕРХ розбавляючи ТФА/АЦН/ $\text{H}_2\text{O}$ . Фракції концентрували з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-морфоліноетил оксиму (196 мг, 0.41 ммоль).  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrFN}_6\text{O}_2$ , 480; експ., 480.

[0588] До розчину (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-морфоліноетил оксиму (100 мг, 0.21 ммоль) у ДМА додавали 6-метоксипіридин-2-боронову кислоту N-фенілдіетаноламін ефір (250 мг, 0.84 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (17 мг, 0.02 ммоль), і 2N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (522 мкл., 1.05 ммоль). Одержану суміш дегазували  $\text{N}_2$  протягом 5 хвилин, а потім нагрівали в запечатаній колбі при  $85^\circ\text{C}$  протягом 14 годин. Реакційну суміш було припустимо охолоджувати до кімнатної температури й фільтрувати через целітну пластину покриту безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , промиваючи EtOAc й  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Фільтрат концентрували з одержанням коричневого залишку, який очищали методом препаративної ВЕРХ, розбавляючи ТФА/АЦН/ $\text{H}_2\text{O}$ . Розчинник видаляли за допомогою роторного випарника й сушили зразок під вакуумом з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-морфоліноетил оксиму (67.4 мг, 0.13 ммоль).  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  2.81 (s, 3 H), 2.95 (td, J = 11.87, 3.79 Гц, 2 H), 3.12 (dd, J = 17.18, 9.60 Гц, 1 H), 3.34 - 3.56 (m, 3 H), 3.70 (dd, J = 11.75, 3.41 Гц, 2 H), 3.84 - 4.06 (m, 7 H), 4.39 (t, J = 4.80 Гц, 2 H), 4.94 (dd, J = 9.60, 4.04 Гц, 1 H), 6.81 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.06 (d, J = 7.07 Гц, 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 2 H), 7.50 (dd, J = 8.59, 5.31 Гц, 1 H), 7.68 - 7.81 (m, 1 H).  $[\text{M}+\text{H}]$  розрах. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_3$ , 508; експ., 508.

Приклад 66. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил оксим (Сполука 64)



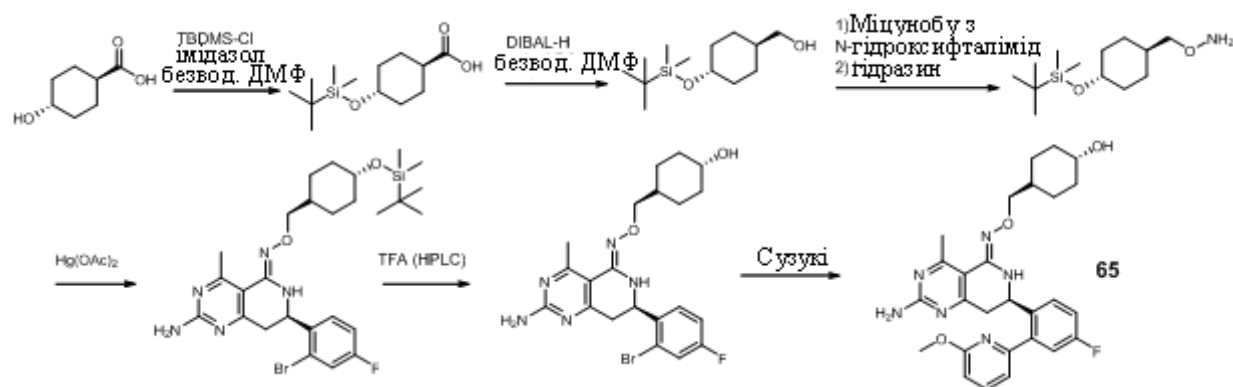
[0589] Розчин метил тетрагідро-2H-піран-4-карбоксилату (5 г, 34.6 ммоль) у безводному діетил ефірі охолоджували в крижаній бані й додавали 1 М LiAlH<sub>4</sub> у діетиловому ефірі (52 мл, 51.9 ммоль) по краплі в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш було припустимо нагрівати до кімнатної температури, при перемішуванні протягом ночі. Реакційну суміш гасили, повільно додаючи 1 N водний NaOH (3 мл). Суспензію фільтрували через целітну пластину. Целітну пластину промивали діетиловим ефіром, а потім метанолом і сушили розчин під вакуумом з одержанням (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанолу (4 г, 34.6 ммоль) у виді прозорої олії. [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, 117; експ., 117.

[0590] Використовували стандартний спосіб одержання алкоксиамінів, що складається з реакції Міцунобу й зняття гіdraзинового захисту, як описано в Прикладі 2, [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>, 132; експ., 132.

[0591] Використовували стандартне приєднання до скелету тіалактаму через Hg(OAc)<sub>2</sub>, як описано в Прикладі 39. [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 465; експ., 465.

[0592] Використовували стандартні умови Сузукі для приєднання піридинового кільця, як описано в Прикладі 39. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ 1.19 - 1.41 (m, 2 H), 1.64 (d, J = 12.88 Гц, 2 H), 1.96 - 2.13 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 3.19 (dd, J = 16.93, 8.59 Гц, 1 H), 3.33 - 3.47 (m, 3 H), 3.84 - 4.00 (m, 7 H), 5.03 - 5.13 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.07 Гц, 1 H), 7.15 - 7.27 (m, 2 H), 7.60 (dd, J = 8.34, 5.56 Гц, 1 H), 7.77 (t, J = 7.83 Гц, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 493; експ., 493.

Приклад 67. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((1s,4S)-4-гідроксициклогексил)метил оксим (Сполука 65)



[0593] До розчину (1r,4r)-4-гідроксициклогексанкарбоксильної кислоти (5 г, 34.7 ммоль) у безводному ДМФ (35 мл) додавали імідазол (4.72 г, 69.4 ммоль) і ТБДМС хлорид (5.75 г, 38.2

ммоль). Реакційну суміш було припустимо перемішувати в атмосфері  $N_2$  при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром і промивали 1 N водним  $HCl$  x 2 а потім сольовим розчином x 1. Органічну фазу сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і видаляли розчинник під вакуумом з одержанням (1r,4r)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексанкарбоксильної кислоти (8.9 г, 34.7 ммоль) у виді прозорої олії.

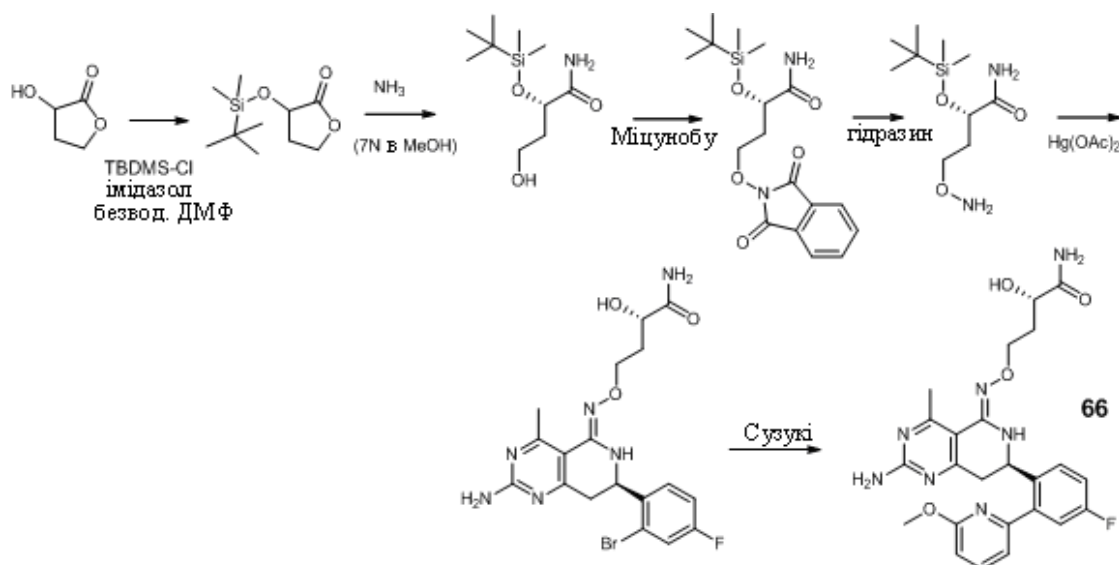
[0594] Розчин (1r,4r)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексанкарбоксильної кислоти (8.9 г, 34.7 ммоль) у безводному дихлорметані (80 мл) охолоджували у бані із сухим льодом/ацетоном і додавали 20 % за вагою розчин ДІБАЛ-Г у толуолі (57 мл, 69.4 ммоль) по краплі в атмосфері  $N_2$ . Реакційну суміш було припустимо нагрівати до  $-30^\circ C$  при перемішуванні протягом 1 години. Холодну реакційну суміш повільно наливали в охолоджений 1 N водний  $HCl$  (150 мл). Водну фазу промивали ДХМ x 2 й об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином x 1 і сушили над безводним  $Na_2SO_4$ . Розчинник видаляли під вакуумом з одержанням ((1r,4r)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)метанолу (4.5 г, 18.4 ммоль).

[0595] До розчину ((1r,4r)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)метанолу (4.5 г, 18.4 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (150 мл) додавали 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діон (4.5 г, 27.6 ммоль) і трифенілфосфін (7.25 г, 27.6 ммоль). Одержану суміш охолоджували до  $0^\circ C$  і додавали диізопропіл азодикарбоксилат (5.35 мл, 27.6 ммоль) повільно по краплі за допомогою краплинної лійки в атмосфері  $N_2$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням прозорої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (50% EtOAc-гексан). Одержану прозору олійну речовину розчиняли в  $CH_2Cl_2$  (50 мл). Додавали гідразин гідрат (1.47 мл, 19.3 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Одержану тверду речовину потім фільтрували й концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням прозорої олії O-(((1r,4r)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)метил)гідроксиаміну (2.5 г, 9.66 ммоль). [M+H] розрах. для  $C_{13}H_{29}NO_2Si$ , 260; експ., 260.

[0596] До розчину O-(((1r,4r)-4-(трет-бутилдиметилсилілокси)циклогексил)метил)гідроксиаміну (530 мг, 2.05 ммоль) у безводному толуолі (8 мл) додавали (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-тіон (0.150 г, 0.41 ммоль) і ртуті ацетат (262 мг, 0.82 ммоль). Одержану суміш нагрівали до  $100^\circ C$  протягом 1 години. Реакційну суміш було припустимо охолоджувати до кімнатної температури й фільтрувати через целітну пластину, промиваючи EtOAc й  $CH_3OH$ . Фільтрат концентрували з одержанням жовто-зеленої олії, яку очищали методом препаративної ВЕРХ розбавляючи ТФА/АЦН/ $H_2O$ . Після висушування одержаних фракцій методом препаративної ВЕРХ при  $50^\circ C$  у роторному випарнику, одержували чистий спирт й (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((1s,4S)-4-гідроксициклогексил)метил оксим (63 мг, 0.13 ммоль). [M+H] розрах. для  $C_{21}H_{25}BrFN_5O_2$ , 479; експ., 479.

[0597] До розчину (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((1s,4S)-4-гідроксициклогексил)метил оксиму (63 мг, 0.13 ммоль) у ДМА додавали 6-метоксипіридин-2-боронову кислоту N-фенілдіетаноламін ефір (157 мг, 0.52 ммоль),  $Pd(dppf)_2Cl_2$  (10.6 мг, 0.013 ммоль), і 2N  $Na_2CO_3$  (329 мкл., 0.65 ммоль). Одержану суміш дегазували  $N_2$  протягом 5 хвилин потім нагрівали в запечатаній колбі при  $85^\circ C$  протягом 14 годин. Реакційну суміш було припустимо охолоджувати до кімнатної температури й фільтрували через целітну пластину покриту безводним  $Na_2SO_4$ , промиваючи EtOAc й  $CH_3OH$ . Фільтрат концентрували з одержанням коричневого залишку, який очищали методом препаративної ВЕРХ розбавляючи ТФА/АЦН/ $H_2O$ . Розчинник видаляли за допомогою роторного випарника, сушили зразок під вакуумом з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-((1s,4S)-4-гідроксициклогексил)метил оксиму (10 мг, 0.02 ммоль).  $^1H$ -ЯМР(400 МГц, MeOD)  $\delta$  1.40 - 1.60 (m, 6 H), 1.69 (dd, J = 8.08, 4.55 Гц, 2 H), 1.77 - 1.92 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 3.05 - 3.18 (m, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.83 - 3.96 (m, 6 H), 5.09 (dd, J = 8.34, 4.55 Гц, 1 H), 6.80 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.07 Гц, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.58 (dd, J = 8.34, 5.81 Гц, 1 H), 7.71 - 7.82 (m, 1 H). [M+H] розрах. для  $C_{27}H_{31}FN_6O_3$ , 507; експ., 507.

Приклад 68. (S)-4-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-гідроксибутанамід (Сполука 66)



[0598] До розчину 3-гідроксидигідрофуран-2(3H)-ону (5 г, 49 ммоль) у безводному ДМФ (50 мл) додавали імідазол (6.7 г, 98 ммоль) і ТБДМС хлорид (8.1 г, 54 ммоль). Реакційну суміш було припустимо перемішувати в атмосфері  $N_2$  при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли діетиловим ефіром і промивали 1 N водним HCl x 2 а потім сольовим розчином x 1. Органічну фазу сушили над  $Na_2SO_4$  і видаляли розчинник під вакуумом з одержанням 3-(трет-бутилдиметилсилілокси)дигідрофуран-2(3H)-ону (11 г, 49 ммоль) у виді прозорої олії. [M+H] розрах. для  $C_{10}H_{20}O_3Si$ , 217; експ., 217.

[0599] До розчину 3-(трет-бутилдиметилсилілокси)дигідрофуран-2(3H)-ону (11 г, 49 ммоль) у метанолі додавали 7 N амоній в метанолі (20 мл, 140 ммоль). Реакційну суміш перемішували в запечатаній колбі протягом 2 днів. Розчинник видаляли під вакуумом з одержанням (S)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-гідроксибутанаміду (4.85 г, 20.8 ммоль) у формі білої твердої речовини. [M+H] розрах. для  $C_{10}H_{23}NO_3Si$ , 234; експ., 234.

[0560] До розчину (S)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-гідроксибутанаміду (4.85 г, 20.8 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (150 мл) додавали 2-гідроксиізоіндолін-1,3-діон (5.1 г, 31.2 ммоль) і трифенілфосфін (8.2 г, 31.2 ммоль). Одержану суміш охолоджували до  $0^\circ C$  і додавали діізопропіл азодикарбоксилат (6.0 мл, 31.2 ммоль) повільно по краплі за допомогою краплинної лійки в атмосфері  $N_2$ . Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрували з одержанням прозорої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (60% EtOAc-гексан). Одержану блідо-жовту сполуку розчиняли в  $CH_2Cl_2$  (60 мл). Додавали гідразин гідрат (670 мкл., 8.8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Одержану тверду речовину потім фільтрували й концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням прозорої жовтої олії (S)-4-(аміноокси)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)бутанаміду (1.1 г, 4.4 ммоль). [M+H] розрах. для  $C_{10}H_{24}N_2O_3Si$ , 249; експ., 249.

[0601] До розчину (S)-4-(аміноокси)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)бутанаміду (1 г, 4.1 ммоль) у безводному толуолі (10 мл) додавали (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-тіон (0.300 г, 0.82 ммоль) і ртуті (II) ацетат (523 мг, 1.64 ммоль). Одержану суміш нагрівали до  $100^\circ C$  протягом 2 годин. Реакційну суміш було припустимо охолоджувати до кімнатної температури й фільтрували через целітну пластину, промиваючи EtOAc й  $CH_3OH$ . Фільтрат концентрували з одержанням жовто-зеленої олії, яку очищали методом препаративної ВЕРХ розбавляючи ТФА/АЦН/ $H_2O$ . Після висушування фракцій одержаних методом препаративної ВЕРХ при  $50^\circ C$  на роторному випарнику, одержували чистий спирт й одержанням (S)-4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-гідроксибутанаміду (51 мг, 0.11 ммоль). [M+H] розрах. для  $C_{18}H_{20}BrFN_6O_3$ , 477; експ., 477.

[0602] До розчину (S)-4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-гідроксибутанаміду (51 мг, 0.11 ммоль) у ДМА додавали 6-метоксипіридин-2-боронову кислоту N-фенілдиетаноламін ефір (130 мг, 0.44 ммоль),  $Pd(dppf)_2Cl_2$  (9 мг, 0.011 ммоль), і 2N  $Na_2CO_3$  (273 мкл., 0.55 ммоль). Одержану суміш дегазували  $N_2$  протягом 5 хвилин, потім нагрівали в запечатаній колбі при  $85^\circ C$  протягом 14 годин. Реакційну суміш було припустимо охолоджувати до кімнатної температури й фільтрували

через целітну пластину покриту безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , промиваючи  $\text{EtOAc}$  й  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Фільтрат концентрували з одержанням а коричневого залишку, який очищали методом препаративної ВЕРХ розбавляючи  $\text{TFA/AcH/H}_2\text{O}$ . Розчинник видаляли за допомогою роторного випарника й сушили зразок під вакуумом з одержанням (S)-4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-гідроксибутанаміду (12.6 мг, 0.025 ммоль).  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, MeOD)  $\delta$  1.76 - 1.93 (m, 1 H), 2.16 - 2.35 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 3.18 (dd, J = 16.80, 9.22 Гц, 1 H), 3.32 - 3.42 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.10 (dd, J = 8.72, 3.16 Гц, 1 H), 4.13 - 4.31 (m, 2 H), 5.07 (dd, J = 9.09, 4.04 Гц, 1 H), 6.79 (d, J = 8.08 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Гц, 1 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 7.66 (dd, J = 8.59, 5.56 Гц, 1 H), 7.71 - 7.83 (m, 1 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_4$ , 496; експ., 496.

Приклад 69. (7R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-(морфолін-2-іл)етил оксим (Сполука 67)

15

[0603]  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, MeOD)  $\delta$  1.75 - 1.92 (m, 1 H), 1.91 - 2.08 (m, 1 H), 2.78 (s, 3 H), 2.90 (t, J = 11.87 Гц, 1 H), 3.03 - 3.18 (m, 1 H), 3.18 - 3.28 (m, 2 H), 3.32 - 3.42 (m, 2 H), 3.68 - 3.85 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.02 (d, J = 12.88 Гц, 1 H), 4.07 - 4.28 (m, 2 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 6.81 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.13 (d, J = 7.07 Гц, 1 H), 7.16 - 7.35 (m, 2 H), 7.56 - 7.69 (m, 1 H), 7.78 (t, J = 7.83 Гц, 1 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_3$ , 508; експ., 508.

20

Приклад 70. (S)-4-(((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)-3-бензилоксазолідин-2-он (Сполука 68)

25

[0604]  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  2.48 - 2.65 (m, 3 H), 2.97 - 3.16 (m, 1 H), 3.19 - 3.35 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.90 - 3.99 (m, 1 H), 4.00 - 4.16 (m, 2 H), 4.15 - 4.27 (m, 1 H), 4.26 - 4.39 (m, 1 H), 4.72 - 4.86 (m, 1 H), 4.90 (dd, J = 10.23, 3.41 Гц, 1 H), 5.47 - 5.63 (m, 1 H), 6.74 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 5 H), 7.57 - 7.71 (m, 2 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_4$ , 584; експ., 584.

30

Приклад 71. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(R)-2-аміно-3-гідроксипропіл оксим (Сполука 69)

5 [0605]  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, MeOD)  $\delta$  2.81 (s, 3 H), 2.90 - 3.00 (m, 1 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 3.69 - 3.78 (m, 1 H), 3.82 (dd, J = 11.37, 3.54 Гц, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 4.13 - 4.34 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 1 H), 6.72 - 6.92 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 7.07 Гц, 1 H), 7.16 - 7.34 (m, 2 H), 7.63 - 7.75 (m, 1 H), 7.79 (t, J = 7.71 Гц, 1 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_3$ , 468; експ., 468.  
 Приклад 72. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(1-метил-1H-імідазол-4-іл)метил оксим (Сполука 70)

10

15 [0606]  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, MeOD)  $\delta$  2.71 (s, 3 H), 3.18 (dd, J = 16.80, 9.22 Гц, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 5.06 - 5.11 (m, 3 H), 6.80 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Гц, 1 H), 7.15 - 7.29 (m, 2 H), 7.53 - 7.67 (m, 2 H), 7.67 - 7.85 (m, 1 H), 8.85 (br. s., 1 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_8\text{O}_2$ , 489; експ., 489.  
 Приклад 73. (R)-7-(4-Фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-5-іміно-4-метил-5,6,7,8-тетрагідропіридо[4,3-d]піримідин-2-амін (Сполука 71)

20

25 [0607]  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, MeOD)  $\delta$  2.56 - 2.66 (m, 3 H), 3.28 (d, J = 7.83 Гц, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 5.32 (t, J = 7.83 Гц, 1 H), 6.75 - 6.86 (m, 1 H), 7.11 - 7.22 (m, 1 H), 7.23 - 7.36 (m, 2 H), 7.72 (t, J = 6.82 Гц, 1 H), 7.74 - 7.84 (m, 1 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_6\text{O}$ , 379; експ., 379.  
 Приклад 74. (R,Z)-2-Аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим (Сполука 72)

5 [0608]  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.44 - 1.61 (m, 1 H), 1.78 - 1.95 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 2.86 (dd,  $J = 16.04$ , 7.45 Гц, 1 H), 3.08 (dd,  $J = 15.92$ , 4.80 Гц, 1 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 3.47 - 3.58 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.96 - 4.07 (m, 2 H), 4.40 - 4.51 (m, 2 H), 4.95 - 5.06 (m, 1 H), 6.22 (d,  $J = 1.52$  Гц, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 6.78 (s, 2 H), 7.13 - 7.29 (m, 2 H), 7.45 (dd,  $J = 8.46$ , 5.94 Гц, 1 H), 7.70 (s, 1 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_8\text{O}_4$ , 499; експ., 499.

10 Приклад 75. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіразин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим (Сполука 73)

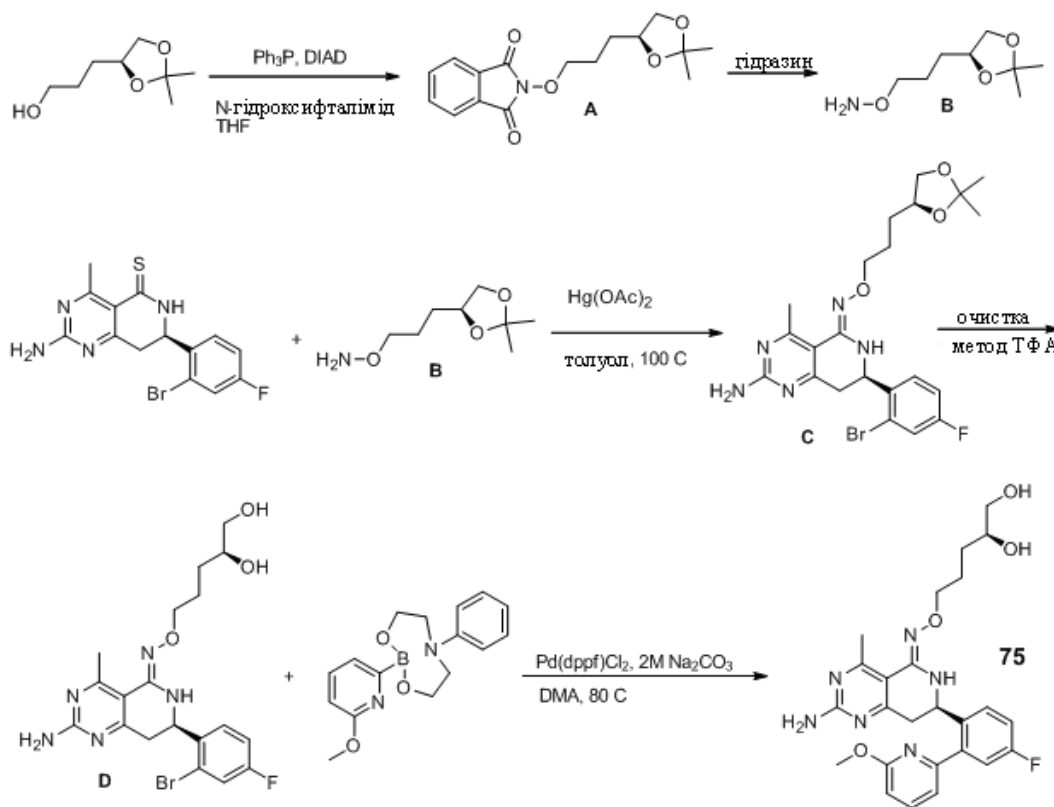
15 [0609]  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, MeOD)  $\delta$  1.59 - 1.74 (m, 1 H), 1.88 - 2.06 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 3.02 (dd,  $J = 16.29$ , 9.22 Гц, 1 H), 3.13 - 3.25 (m, 1 H), 3.39 - 3.53 (m, 2 H), 3.67 - 3.78 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 4.06 - 4.24 (m, 2 H), 4.89 - 4.94 (m, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 2 H), 7.63 - 7.74 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FN}_7\text{O}_4$ , 484; експ., 484.

Приклад 76. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(2-метокситіазол-4-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим (Сполука 74)



[0610]  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, MeOD)  $\delta$  1.61 - 1.75 (m, 1 H), 1.91 - 2.06 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.95 (dd,  $J$  = 16.17, 8.08 Гц, 1 H), 3.21 (dd,  $J$  = 16.17, 4.80 Гц, 1 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 3.69 - 3.79 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 4.11 - 4.22 (m, 2 H), 5.06 (dd,  $J$  = 7.71, 4.93 Гц, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 7.10 (td,  $J$  = 8.46, 2.78 Гц, 1 H), 7.22 (dd,  $J$  = 9.60, 2.78 Гц, 1 H), 7.48 (dd,  $J$  = 8.72, 5.68 Гц, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> розрах. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ , 489; експ., 489.

Приклад 77. Синтез (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридол[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-4,5-дигідроксипентил оксиму (Сполука 75)



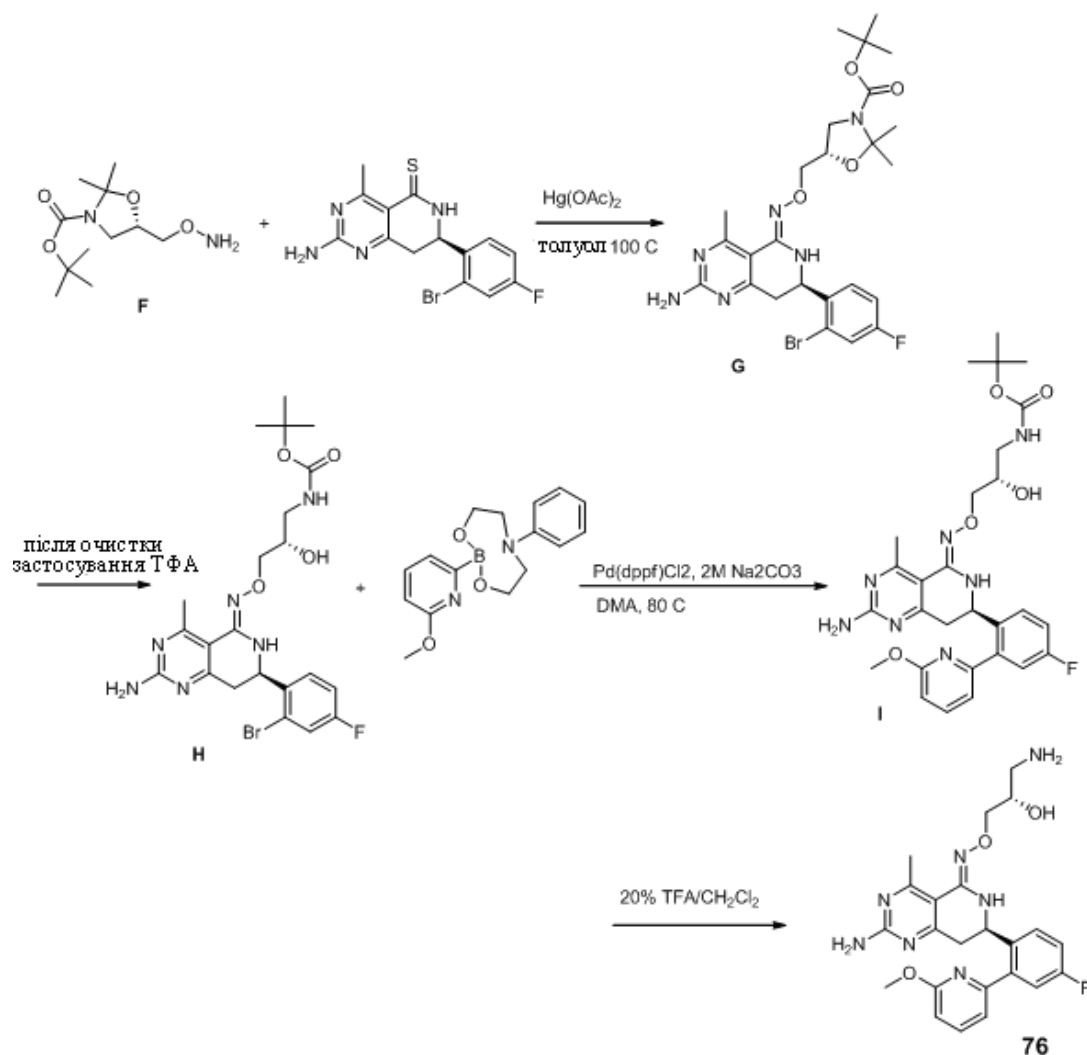
[0611] Сполуку А синтезували як згадувалося раніше (70.7 % вихід)  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.71 - 2.01 (m, 4 H), 3.43 - 3.67 (m, 1 H), 4.05 - 4.10 (m, 1 H), 4.16 - 4.31 (m, 3 H), 7.70 - 7.79 (m, 2 H), 7.80 - 7.91 (m, 2 H).

[0612] Сполуку В ((S)-О-(3-(2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)пропіл)гідроксиамін) синтезували як згадувалося раніше тими ж хімічними реакціями, кількісний вихід.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.57 - 1.76 (m, 4 H), 3.50 - 3.55 (m, 1 H), 3.69 (td,  $J$  = 6.13, 2.65 Гц, 2 H), 4.02 - 4.07 (m, 1 H), 4.07 - 4.16 (m, 1 H), 5.36 (s, 2 H).

[0613] Сполуку С також одержували способом описаним раніше. ESI-МС:  $m/z$  508.2 (M+H)<sup>+</sup>. Очистка методом препаративної ТФА забезпечувала видалення захисту групи ацетоніду й давала сполуку D (55.1 % вихід).  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.21 - 1.37 (m, 1 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.68 (ddd,  $J$  = 13.01, 10.11, 5.94 Гц, 1 H), 1.73 - 1.91 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.87 (dd,  $J$  = 16.17, 4.29 Гц, 1 H), 3.16 - 3.33 (m, 3 H), 3.35 - 3.50 (m, 1 H), 3.87 - 4.07 (m, 3 H), 4.89 - 5.00 (m, 2 H), 6.91 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.26 (m, 3 H), 7.58 (dd,  $J$  = 8.46, 2.40 Гц, 1 H).

[0614] Реакція з'єднання Сузукі сполуки D зі звичайною процедурою давала Сполуку 75 (19.3 % вихід).  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.16 - 1.33 (m, 2 H), 1.48 (d,  $J$  = 4.55 Гц, 1 H), 1.62 (br. s., 1 H), 1.76 (d,  $J$  = 10.36 Гц, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.80 (dd,  $J$  = 16.04, 6.95 Гц, 1 H), 2.97 - 3.07 (m, 1 H), 3.18 - 3.29 (m, 2 H), 3.41 (br. s., 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 - 3.98 (m, 2 H), 4.40 (br. s., 2 H), 4.97 - 5.15 (m, 1 H), 6.19 - 6.39 (m, 1 H), 6.78 (s, 2 H), 6.85 (d,  $J$  = 8.34 Гц, 1 H), 7.19 (d,  $J$  = 6.57 Гц, 1 H), 7.21 - 7.30 (m, 2 H), 7.47 (dd,  $J$  = 8.46, 5.94 Гц, 1 H), 7.84 (dd,  $J$  = 8.34, 7.33 Гц, 1 H).

Приклад 78. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3-аміно-2-гідроксипропіл оксим (Сполука 76)



[0615] Сполука F:  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  1.26 (s, 9 H), 1.28 (s, 6 H), 3.65-3.74 (m, 2 H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.12 (m, 1 H), 4.28 - 4.41 (m, 1 H), 5.58 (br. s., 2 H).

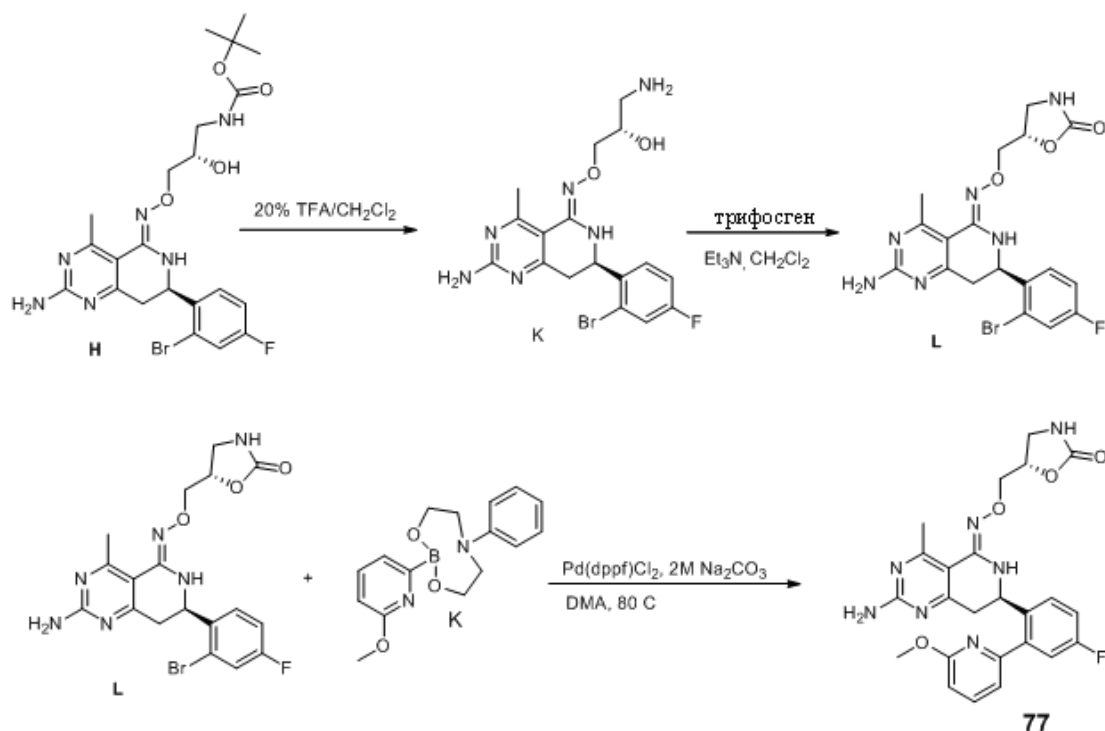
5 [0616] Сполуку G синтезували як описано вище. ESI-МС:  $m/z$  579.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0617] Очистка G методом РХ/МС, градієнт 35-60 % АЦН в  $\text{H}_2\text{O}$ , із системою ТФА, і видалення захисту групи ацетоніду з одержанням сполуки H після етапу випарювання. ESI-МС:  $m/z$  539.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 20.8 % вихід в 2 етапи.

10 [0618] Реакція з'єднання Сузукі Сполуки H давала Сполуку I. ESI-МС:  $m/z$  568.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , з якої потім видаляли захист 20% розчином ТФА в дихлорметані протягом 45 хвилин з одержанням як продукту Сполуки 76.

15 [0619] Сполуку 76 очищали в базовому режимі, градієнт 25-50% АЦН в  $\text{H}_2\text{O}$ , вихід 46.1 %.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.52 (s, 3 H), 2.69 - 2.86 (m, 2 H), 3.05 (d,  $J = 4.55$  Гц, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.88 (dd,  $J = 5.81, 3.79$  Гц, 2 H), 3.98 (br. s., 2 H), 5.02 (br. s., 1 H), 5.05 (br.s., 2H), 6.59 (d,  $J = 1.77$  Гц, 1 H), 6.86 (d,  $J = 7.58$  Гц, 1 H), 7.18 (d,  $J = 7.33$  Гц, 1 H), 7.28 (ddd,  $J = 5.68, 2.78, 2.65$  Гц, 2 H), 7.52 (dd,  $J = 8.59, 5.81$  Гц, 1 H), 7.75 (br. s., 2H), 7.84 (dd,  $J = 8.34, 7.33$  Гц, 1 H).

Приклад 79. (S)-5-(((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)оксазолідин-2-он (Сполука 77)



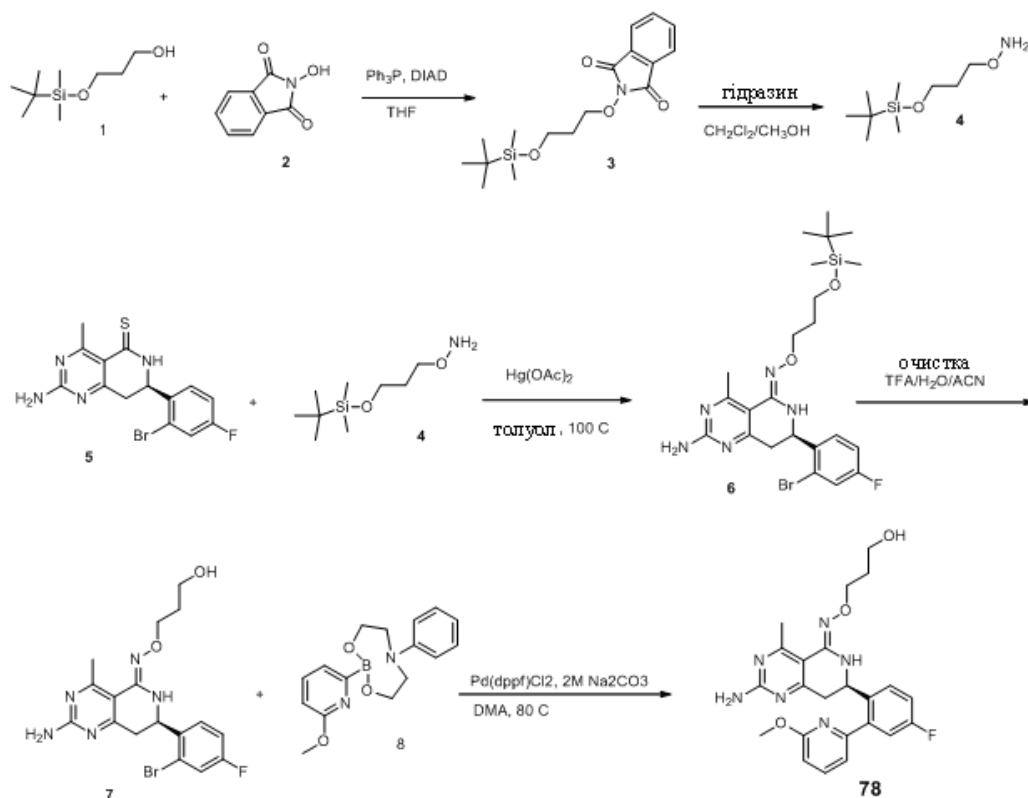
[0620] Із Сполуки Н видаляли захист 20% розчином ТФА в дихлорметані протягом 10 хвилин з одержанням Сполуки К, ESI-МС: m/z 439.1 (M+H)<sup>+</sup>.

5 [0621] Сполуку К вводили в реакцію із трифосгеном, розчином триетиламіну в дихлорметані як описано раніше, з одержанням Сполуки L. Її очищали методом препаративної ВЕРХ, градієнт 25-50% АЦН в Н<sub>2</sub>О, вихід 10.6 % , ESI-МС: m/z 439.2 (M+H)<sup>+</sup>.

10 [0622] Реакція з'єднання Сузукі Сполуки К з нормальною процедурою давала Сполуку 77, вихід 32.7 %. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ 2.92 (s, 3 H), 3.35-3.40 (m, 1 H), 3.44 - 3.52 (m, 1 H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.20 (dd, J = 6.44, 4.67 Гц, 2 H), 4.95 (m, 1 H), 5.05 (m, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.11 (d, J = 6.57 Гц, 1 H), 7.14 - 7.25 (m, 2 H), 7.59 (m, 1 H), 7.76 (dd, J = 8.46, 7.20 Гц, 1 H).

Приклад 80. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3-гідрокиспропіл оксим(Сполука 78)

15



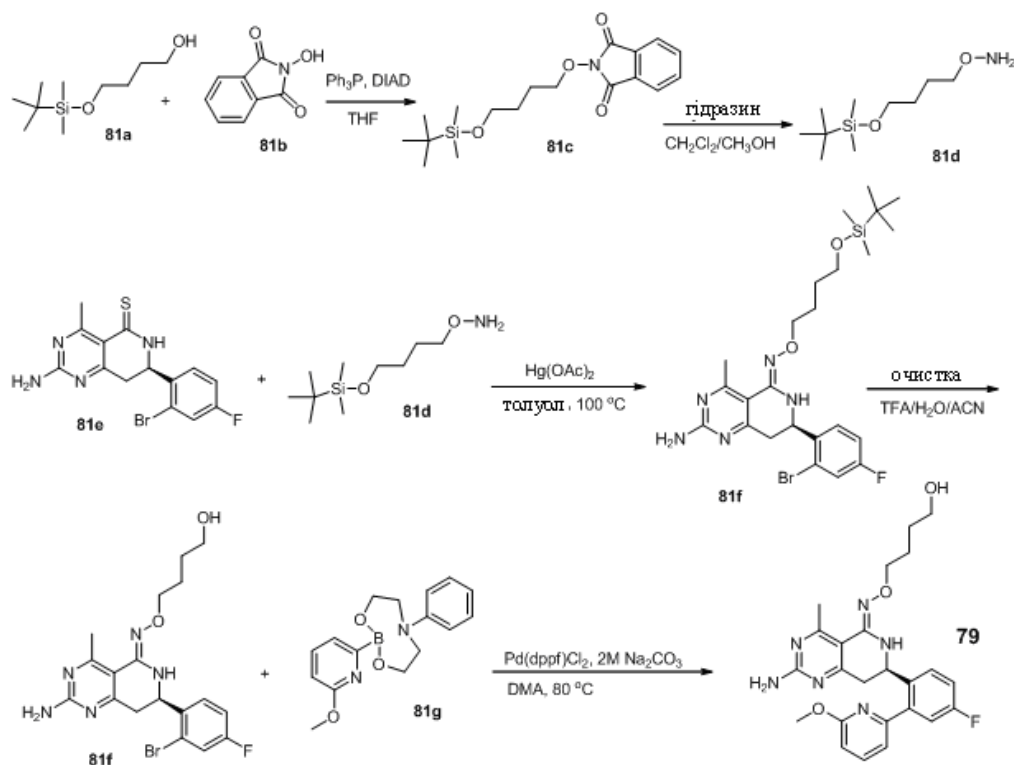
[0623] Сполуку 3 одержували згідно процедури, описаній вище, вихід 78.7 %.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  0.08 (s, 6 H), 0.84 - 0.93 (m, 9 H), 1.99 (s, 2 H), 3.76 - 3.90 (m, 2 H), 4.27 - 4.39 (m, 2 H), 7.70 - 7.78 (m, 2 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H).

[0624] Сполуку 4 одержували згідно процедури, описаній вище, вихід 93.2 %.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  0.05 - 0.09 (m, 6 H), 0.84 - 0.95 (m, 9 H), 1.73 - 1.86 (m, 2 H), 3.69 (t,  $J$  = 6.19 Гц, 2 H), 3.75 (t,  $J$  = 6.32 Гц, 2 H), 5.34 (s, 2 H).

[0625] Сполука 6: ESI-МС:  $m/z$  538.3 ( $M+H$ ) $^+$ . Очищення проводили методом препаративної ВЕРХ, градієнт 50-85% АЦН в  $\text{H}_2\text{O}$  із системою ТФА. Після випарювання одержували Сполуку 7, 42.5 % вихід в 2 етапи, ESI-МС:  $m/z$  424.2 ( $M+H$ ) $^+$ .

[0626] Сполуку 78 очищали методом РХ/МС у базовому режимі, градієнт 40-60% АЦН в  $\text{H}_2\text{O}$ , вихід 45.9%.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.77 (quin,  $J$  = 6.44 Гц, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.82 (dd,  $J$  = 16.29, 7.20 Гц, 1 H), 3.04 (dd,  $J$  = 16.17, 5.05 Гц, 1 H), 3.42 - 3.54 (m, 2 H), 3.86 (s, 3H), 3.91 - 4.04 (m, 2 H), 4.97 - 5.13 (m, 1 H), 6.37 (br. s., 1 H), 6.85 (d,  $J$  = 7.58 Гц, 1 H), 6.90 (br. S., 2H), 7.19 (d,  $J$  = 6.82 Гц, 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 7.47 (dd,  $J$  = 8.46, 5.94 Гц, 1 H), 7.84 (dd,  $J$  = 8.34, 7.33 Гц, 1 H).

Приклад 81. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-4-гідроксибутил оксим (Сполука 79)



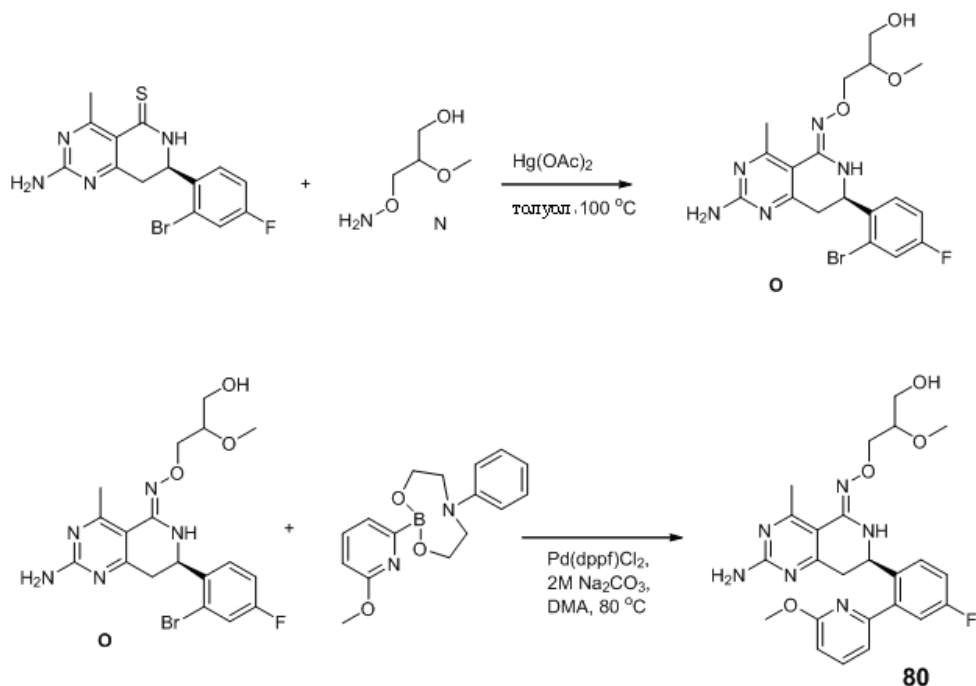
[0627] Сполуку 81с одержували згідно описаній вище процедури, вихід 88.0 %.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  0.03 - 0.07 (m, 6 H), 0.82 - 0.96 (m, 9 H), 1.74 (d,  $J$  = 8.84 Гц, 2 H), 1.86 (d,  $J$  = 8.34 Гц, 2 H), 3.69 (t,  $J$  = 6.19 Гц, 2 H), 4.24 (t,  $J$  = 6.57 Гц, 2 H), 7.75 (dd,  $J$  = 5.56, 3.03 Гц, 2 H), 7.80 - 7.87 (m, 2 H).

[0628] Сполуку 81d одержували згідно описаній вище процедури, вихід 94.5 %.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  0.060 (s, 6H), 0.85 - 0.94 (m, 9 H), 1.51 - 1.59 (m, 3 H), 1.59 - 1.69 (m, 2 H), 3.63 (t,  $J$  = 6.32 Гц, 2 H), 3.65 - 3.72 (m, 2 H), 5.35 (s, 2 H).

[0629] Сполуку 81f одержували згідно описаній вище процедурі. ESI-МС:  $m/z$  554.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Очищали методом РХ/МС використовуючи систему ТФА, градієнт 60-90 % АЦН/ $\text{H}_2\text{O}$  видаляли захист групи ТБДМС й одержували Сполуку 15, 22.2 % вихід в 2 етапи. ESI-МС:  $m/z$  438.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[0630] Сполуку 79 одержували згідно описаній вище процедурі. Продукт очищали в базовому режимі, градієнт 35-65% АЦН/ $\text{H}_2\text{O}$ , 19.2 % вихід.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.37 - 1.56 (m, 2 H), 1.56 - 1.74 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.81 (dd,  $J$  = 16.04, 7.20 Гц, 1 H), 3.03 (dd,  $J$  = 16.17, 5.05 Гц, 1 H), 3.40 (t,  $J$  = 6.44 Гц, 2 H), 3.92 (s, 3H), 3.88 - 3.98 (m, 2 H), 5.05 (br. s., 1 H), 6.31 (br. s., 1 H), 6.85 (d,  $J$  = 8.34 Гц, 3 H), 7.19 (d,  $J$  = 6.57 Гц, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.47 (dd,  $J$  = 8.46, 5.94 Гц, 1 H), 7.84 (dd,  $J$  = 8.34, 7.33 Гц, 1 H).

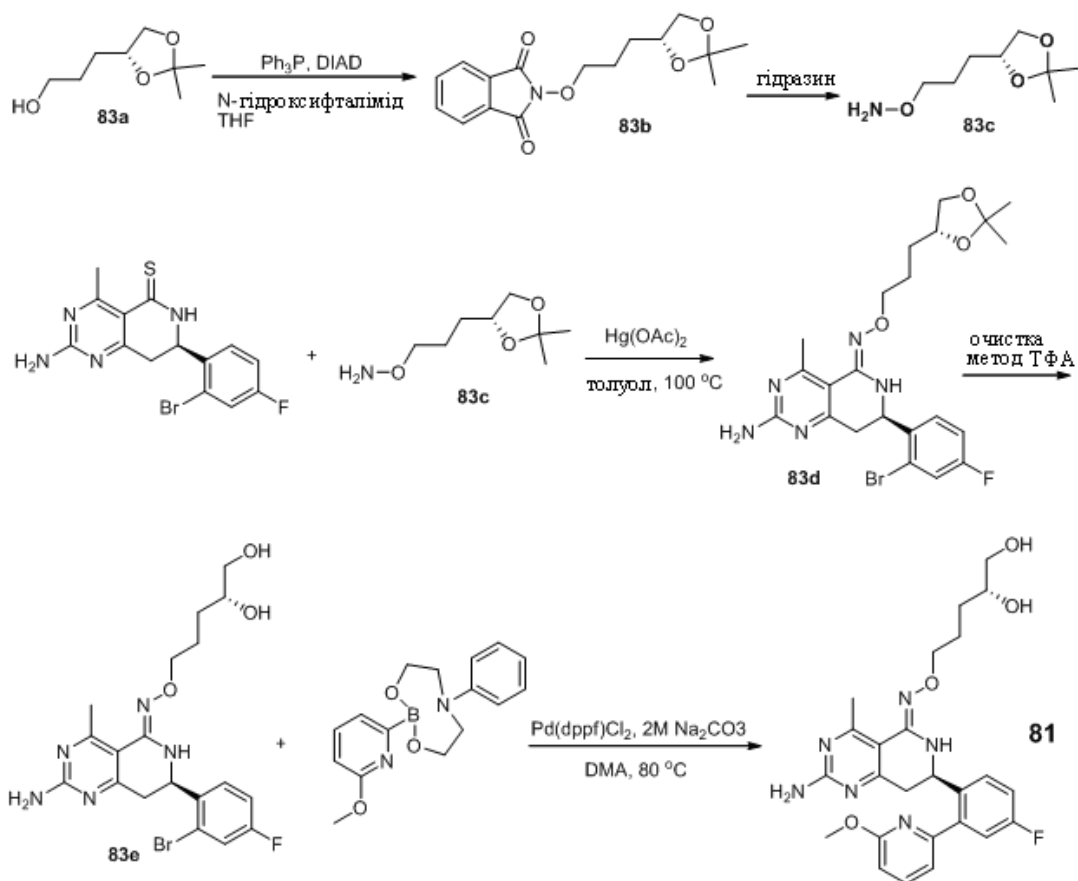
Приклад 82. (7R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3-гідрокси-2-метоксипропіл оксим (Сполука 80)



[0631] Сполука N: ESI-МС:  $m/z$  122.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  3.33 (s, 3 H), 3.40 - 3.46 (m, 3 H), 3.67 - 3.75 (m, 1 H), 3.75 - 3.83 (m, 1 H), 4.07 (m, 1H), 5.52 (br. s., 2 H).

5 [0632] Сполука O: очищали методом препаративної ВЕРХ, градієнт 25-55% АЦН в Н<sub>2</sub>О, 4.9 % вихід, ESI-МС:  $m/z$  454.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

10 [0633] Сполука 80: очищали методом препаративної ВЕРХ, базовий режим, градієнт 30-70% АЦН в Н<sub>2</sub>О, 16.1 % вихід. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD)  $\delta$  2.61 (s, 3 H), 2.89 - 3.05 (m, 1 H), 3.07 - 3.21 (m, 1 H), 3.34 (d, J = 2.02 Гц, 3 H), 3.37 - 3.50 (m, 2 H), 3.61 - 3.75 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 4.01 - 4.09 (m, 2 H), 4.93 - 5.03 (m, 1 H), 6.78 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.11 (d, J = 7.07 Гц, 1 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 7.64 (dd, J = 8.46, 5.68 Гц, 1 H), 7.75 (t, J = 7.83 Гц, 1 H). Приклад 83. (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-4,5-дигідроксипентил оксим (Сполука 81)



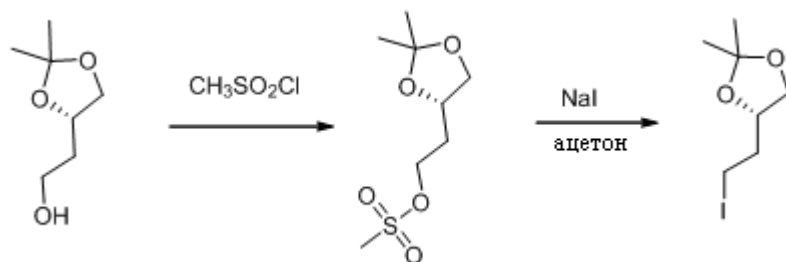
[0634] Сполуку 83b одержували згідно описаній вище процедури.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  1.36 (s, 3 H), 1.39 - 1.45 (s, 3 H), 1.73 - 2.00 (m, 4 H), 2.05 (s, 1 H), 3.54 - 3.63 (m, 1 H), 4.04 - 4.14 (m, 1 H), 4.14 - 4.21 (m, 1 H), 4.21 - 4.33 (m, 2 H), 7.72 - 7.79 (m, 2 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H).

[0635] Сполуку 83c одержували згідно описаній вище процедури., 88.2 % вихід в 2 етапи.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.59 - 1.78 (m, 4 H), 3.50 - 3.55 (m, 1 H), 3.69 (td,  $J = 6.25, 2.40$  Гц, 2 H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 4.11 (dd,  $J = 7.07, 5.56$  Гц, 1 H), 5.36 (s, 2 H).

[0636] Сполука 83d: ESI-МС:  $m/z$  508.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . Очистка методом РХ/МС, градієнт 40-60 % АЦН в  $\text{H}_2\text{O}$  (метод ТФА) давала сполуку 5, ESI-МС:  $m/z$  468.1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 24.1 % вихід в 2 етапи.

[0637] Сполука 81, очистку здійснювали як у базовому режимі, так й у режимі кислого середовища, вихід 21.6 %,  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, MeOD)  $\delta$  1.35 - 1.52 (m, 1 H), 1.59 (dt,  $J = 10.04, 4.07$  Гц, 1 H), 1.74 (ddd,  $J = 13.71, 10.04, 6.06$  Гц, 1 H), 1.82 - 2.08 (m, 1 H), 3.14 (dd,  $J = 16.67, 8.84$  Гц, 1 H), 3.28-3.35 (m,  $J = 4.55$  Гц, 1 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 3.54 - 3.68 (m, 1 H), 3.84 - 3.97 (s, 3 H), 4.06 (t,  $J = 6.44$  Гц, 2 H), 5.08 (dd,  $J = 8.84, 4.29$  Гц, 1 H), 6.79 (d,  $J = 7.58$  Гц, 1 H), 7.12 (d,  $J = 6.57$  Гц, 1 H), 7.15 - 7.24 (m, 2 H), 7.62 (dd,  $J = 8.59, 5.56$  Гц, 1 H), 7.76 (dd,  $J = 8.34, 7.33$  Гц, 1 H).

Приклад 84. (S)-4-(2-Йодоетил)-2,2-диметил-1, 3-діоксолан

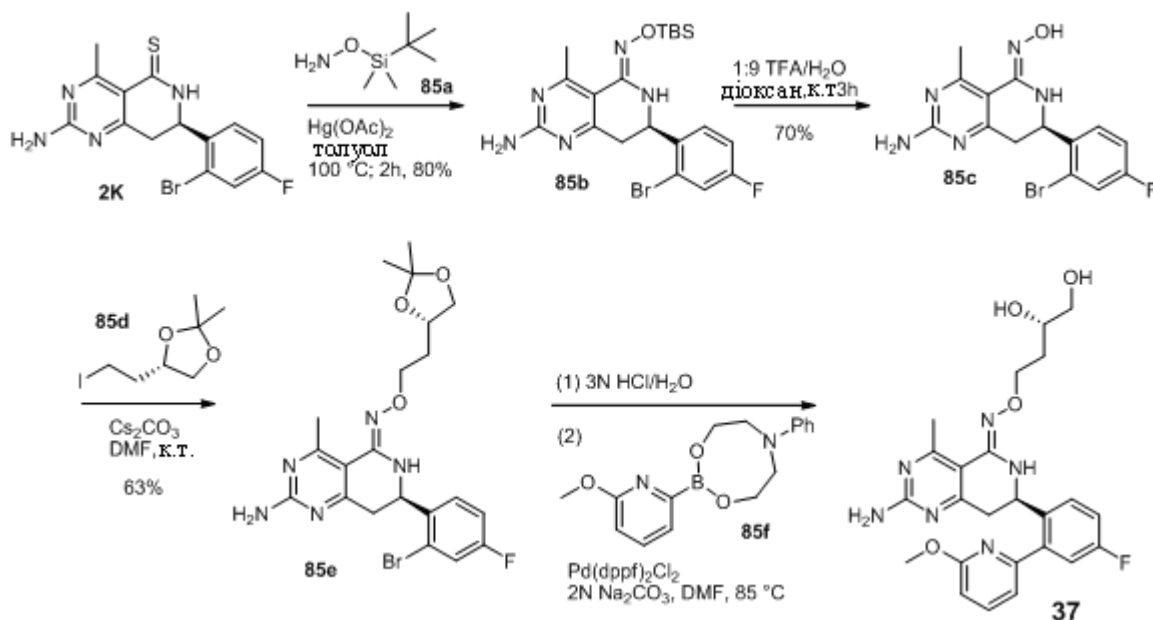


20

[0638] До розчину (S)-2-(2, 2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етанолу (1.58 мл, 10.0 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) додавали ДМА (120 мг, 1.0 ммоль) і триетиламін (2.08 мл, 15.0 ммоль). Реакційну

суміш охолоджували до 0 °С і повільно додавали метансульфоніл хлорид (12.0 ммоль, 0.928 мл) по краплі в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин (здійснюючи моніторинг методом ТСХ, 1:2 EtOAc-гексани). Додавали насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) і екстрагували суміш CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували з одержанням жовтої олії, яку розчиняли в сухому ацетоні (25 мл), після чого додавали NaI (7.5 г, 50 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин (здійснюючи моніторинг методом ТСХ, 1:4 EtOAc-гексан), охолоджували до кімнатної температури й додавали воду (50 мл). Екстрагували етил ацетатом, змивали об'єднані органічні фази сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й концентрували з одержанням жовтої олії, яку потім очищали шляхом флеш-хроматографії (25% EtOAc-гексан) з одержанням зазначеної в назві сполуки, (S)-4-(2-йодоетил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (0.82 г, 32% у два етапи) у виді прозорої олії. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.36 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.99 - 1.16 (m, 2 H), 3.25 (dd, J=18.19, 8.84 Гц, 2 H), 3.58 (t, J=7.20 Hz, 1 H), 4.03 - 4.13 (m, 1 H), 4.13 - 4.24 (m, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>, 257.00; експ. 257.08.

Приклад 85. Альтернативний синтез (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим (Сполука 37)



[0639] Сполуку 2K одержували як описані раніше. Суміш (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-тіону (2K, 366 мг, 1.0 ммоль), О-(трет-бутилдиметилсиліл)гідроксиаміну (85а, 588 мг, 4.0 ммоль), Hg(OAc)<sub>2</sub> (640 мг, 2.0 ммоль) і толуолу (5 мл) нагрівали при 100 °С протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували й одержаний олійний осад топки із сухим метанолом з одержанням, після фільтрації й висушування, (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-трет-бутилдиметилсиліл оксиму (384 мг, 80%) у формі блідо-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.22 (s, 3 H), 0.23 (s, 3 H) 0.97 (s, 9 H) 2.70 (s, 3 H) 2.91 (dd, J=16.42, 8.08 Гц, 1 H) 3.19 (ddd, J=16.36, 4.86, 1.26 Гц, 1 H) 4.99 (ddd, J=7.77, 5.12, 2.02 Гц, 1 H) 7.05 (td, J=8.27, 2.65 Гц, 1 H) 7.33 (dd, J=8.08, 2.78 Гц, 1 H) 7.39 (dd, J=8.72, 5.94 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>BrFN<sub>5</sub>OSi, 480.12.; експ. 480.30.

[0640] До розчину (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-трет-бутилдиметилсиліл оксиму (85b, 384 мг, 0.8 ммоль) у діоксані (2 мл) додавали 1:9 ТФА-Н<sub>2</sub>О і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану тверду речовину фільтрували й промивали діоксаном, потім сушили з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (85с, 206 мг, 70%) у формі блідо-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 2.83 (dd, J=15.92, 4.55 Гц, 1 H) 3.17 (dd, J=16.04, 5.94 Гц, 1 H) 4.90



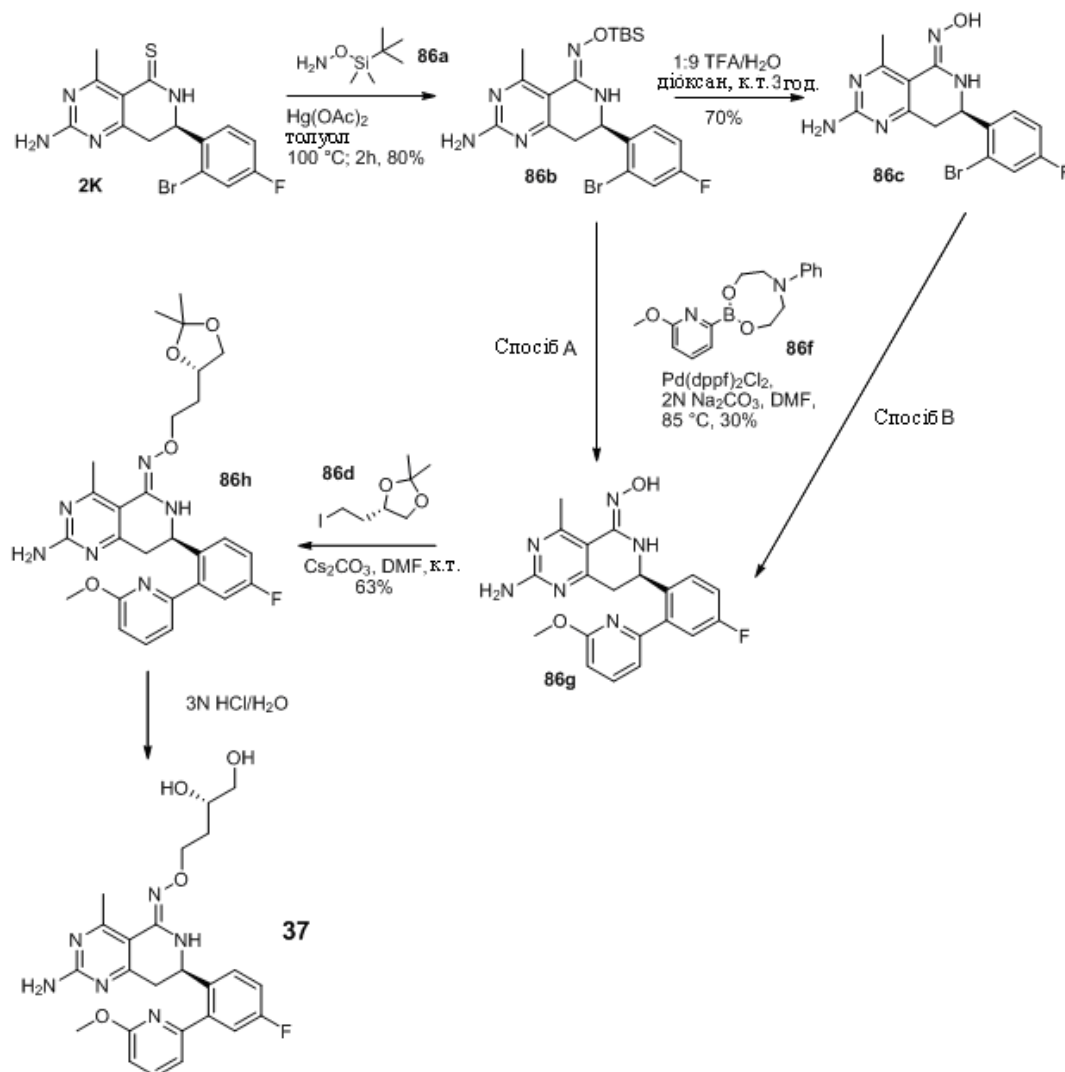
(q, J=4.97 Гц, 1 H) 7.20 (d, J=1.52 Гц, 1 H) 7.21 - 7.23 (m, 1 H) 7.57 (ddd, J=8.34, 1.64, 1.39 Гц, 1 H) 9.82 (s, 1H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>5</sub>O, 366.03; експ. 366.20.

[0641] До розчину (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (85с, 9.2 мг, 0.025 ммоль) у сухому ДМФ (1 мл) додавали Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.2 мг, 0.0375 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали (S)-4-(2-йодоетил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (85d, 7.68 мг, 0.03 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Аналіз методом РХ/МС показав повне поглинання вихідного матеріалу. Реакційну суміш наливали в колотий лід й одержану тверду речовину фільтрували й промивали холодною водою. Після висушування одержували (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил оксим (7.8 мг, 63%) у формі світло-коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.35 (s, 3 H) 1.41 (s, 3 H) 2.02 (qd, J=6.32, 3.03 Гц, 2 H) 2.75 (s, 3 H) 2.94 (dd, J=16.42, 8.84 Гц, 1 H) 3.17 (dd, J=16.42, 4.55 Гц, 1 H) 3.59 (dd, J=8.08, 7.07 Гц, 1 H) 4.09 (dd, J=8.08, 6.06 Гц, 1 H) 4.17 - 4.28 (m, 3 H) 4.98 (ddd, J=8.72, 4.55, 1.64 Гц, 1 H) 7.07 (td, J=8.27, 2.65 Гц, 1 H) 7.34 (dd, J=8.08, 2.78 Гц, 1 H) 7.43 (dd, J=8.72, 5.94 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 495.11; експ. 495.30.

[0642] До розчину (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил оксиму (85е, 1 г, 2 ммоль) в 3N водній HCl (10 мл) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Аналіз методом РХ/МС показав повне поглинання вихідного матеріалу. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали холодним 1N HCl, і сушили з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксиму (видаляли захист 85е, 603 мг, 65%) у формі білуватої твердої речовини. МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 454.08; експ. 454.02.

[0643] Суміш (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксиму (видаляли захист 85е, 480 мг, 1.05 ммоль), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокан (1.57 г, 5.25 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.086 г, 0.1 ммоль), і 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.64 мл, 5.25 ммоль) у DMAc (5 мл) дегазували N<sub>2</sub> і нагрівали при 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етил ацетат і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували з одержанням коричневої олії, яку очищали методом препаративної ВЕРХ (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/АЦН/Н<sub>2</sub>O) з одержанням (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксиму (Сполука 37, 375 мг, 73%) у формі світло-коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 1.43 - 1.55 (m, 1 H) 1.66 (m, 1 H) 2.55 (s, 3 H) 2.83 - 2.95 (m, 2 H) 3.11 - 3.44 (m, 1 H) 3.17 - 3.24 (m, 1 H) 3.27 - 3.33 (m, 1 H) 3.48 - 3.56 (m, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 3.89 - 4.01 (m, 2 H) 4.68 (ddd, J=10.23, 3.03, 2.91 Гц, 1 H) 6.53 (dd, J=8.34, 2.53 Гц, 1 H) 6.81 (dd, J=7.33, 2.53 Гц, 1 H) 6.90 (dt, J=9.28, 2.68 Гц, 1 H) 6.96 (td, J=8.40, 2.65 Гц, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 483.21; експ. 483.00.

Приклад 86. Другий альтернативний спосіб синтезу (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим (Сполука 37)



[0644] Сполуку 86b одержували як описано в Прикладі 85 вище. Реакцією з'єднання 86f з 86b готували й Способом А і Способом В.

[0645] Метод А: Суміш (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-трет-бутилдиметилсиліл оксиму (86b, 47.9 мг, 0.1 ммоль), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокану (86f, 149 мг, 0.5 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (8.12 мг, 0.01 ммоль), і 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 мл, 0.5 ммоль) у ДМА (3 мл) дегазували N<sub>2</sub> і нагрівали при 85 °C протягом ночі. Аналіз методом РХ/МС показав повне поглинання вихідного матеріалу й утворення (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-трет-бутилдиметилсиліл оксиму (86g or 61). ([M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Si, 509.24; експ. 509.40).

[0646] Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували з одержанням коричневої олії, яку потім очищали методом препаративної ВЕРХ. Під час очистки трет-бутилдиметилсиліл захисну групу також видаляли, і одержували (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксим (37, 11.8 мг, 30%) у формі білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.78 (s, 3 H) 3.14 – 3.31 (m, 1H) 3.43 - 3.46 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 5.08 (d, J=7.58 Гц, 1 H) 6.78 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.05 (d, J=7.07 Гц, 2 H) 7.18 (d, J=8.84, 2 H) 7.70 (t, J=7.71, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 395.16; експ. 395.20.

[0647] Метод В: (R,Z)-2-Аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксим (Сполука 86c) одержували як описано в Прикладі 85 раніше. Суміш 86c (36.5 мг, 0.1 ммоль) й 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокану (86f, 149 мг, 0.5 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.12 мг, 0.01 ммоль), і 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.25 мл, 0.5 ммоль) у ДМА (3 мл) дегазували N<sub>2</sub> і нагрівали при 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували

до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували з одержанням коричневої олії, яку очищали методом препаративної ВЕРХ із одержанням

(R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (86g або 61), 13.2 мг, 33%) у формі білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 2.78 (s, 3 H) 3.14 – 3.31 (m, 1H) 3.43 - 3.46 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 5.08 (d, J=7.58 Гц, 1 H) 6.78 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.05 (d, J=7.07 Гц, 2 H) 7.18 (d, J=8.84, 2 H) 7.70 (t, J=7.71, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_6\text{O}_2$ , 395.16; експ. 395.20.

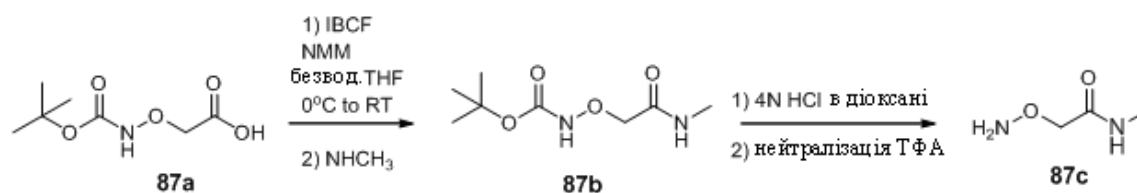
[0648] До розчину (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (86g або Сполука 61, 10.0 мг, 0.025 ммоль) у сухому ДМФ (1 мл) додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (12.2 мг, 0.0375 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали (S)-4-(2-йодоетил)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (86d, 7.68 мг, 0.03 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. Аналіз методом РХ/МС показував повне поглинання вихідного матеріалу. Реакційну суміш наливали в товчений лід й одержану тверду речовину фільтрували, промивали холодною водою, і сушили з одержанням

(R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-((S)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)етил оксиму (86h, 8.2 мг, 63%) у формі світло-коричневої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 1.33 (s, 3 H) 1.39 (s, 3 H) 1.91 - 2.01 (m, 4 H) 2.72 (s, 3 H) 3.07 (dd, J=16.55, 10.48 Гц, 1 H) 3.26 (dd, J=17.05, 4.93 Гц, 1 H) 3.55 (dd, J=7.96, 7.20 Гц, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 4.05 (dd, J=7.96, 5.94 Гц, 1 H) 4.10 - 4.21 (m, 3 H) 4.89 (dd, J=10.61, 3.79 Гц, 1 H) 6.74 (d, J=8.84 Гц, 1 H) 7.01 (d, J=8.08 Гц, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 2 H) 7.61 - 7.69 (m, 2 H) МС (ES) [M+H] розрах. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_4$ , 523.24; експ. 523.50.

[0649] Видалення захисту з 86h здійснювали шляхом обробки розведеним НСІ як описано в прикладі 85 з одержанням Сполуки 37.

Приклад 87. (R,Z)-2-(2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-метилацетамід (Сполука 82)

### А. Синтез 2-(аміноокси)-N-метилацетаміду (87с)



[0650] Розчин 2-(трет-бутоксикарбоніламіноокси)оцтової кислоти (87a, 1 г, 5.23 ммоль) у безводному ТГФ охолоджували в крижаній бані й послідовно додавали N-метилморфолін (863  $\mu\text{L}$ , 7.85 ммоль) й ізобутил хлорформат (746  $\mu\text{L}$ , 5.75 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 20 хвилин. Додавали 33 % за вагою розчин метанаамну в етанолі (1.3 мл, 10.46 ммоль) до реакційної суміші, яку допускалося послідовно нагрівати до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. ТГФ видаляли під вакуумом і залишок розділяли на етил ацетат і воду. Органічну фазу промивали  $\text{H}_2\text{O}$  x 2 і сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Етил ацетат видаляли під вакуумом з одержанням трет-бутил 2-(метиламіно)-2-оксоетоксикарбамат (87b, 775 мг, 3.80 ммоль).

[0651] До суспензії трет-бутил 2-(метиламіно)-2-оксоетоксикарбамату (87с, 775 мг, 3.80 ммоль) у безводному діоксані додавали 4N HCl у діоксані (3 мл, 12 ммоль). Реакційну суміш було припустимо перемішувати при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 5 годин. Реакційну суміш сушили сублімацією й залишок розбавляли 20% триетиламіном в етилацетаті, нейтралізуючи солі HCl. Суспензію перемішували протягом 1 години й видаляли розчинники під вакуумом з одержанням суміші 2-(аміноокси)-N-метилацетаміду (87с) і солі триетиламонію хлориду.

#### В. Одержання Сполуки 82

[0652] Зазначену в заголовку Сполуку 82 одержували, дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 68, реакцію з'єднання 2-(аміноокси)-N-метилацетаміду (87с) проводили через Hg(OAc)<sub>2</sub>. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ 2.75 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 3.19 (dd, J = 16.67, 9.35 Гц, 1 H), 3.41 (dd, J = 16.80, 4.17 Гц, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 5.06 (dd, J = 9.35, 4.04 Гц, 1 H), 6.80 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.13 (d, J = 7.33 Гц, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 2 H), 7.71 (dd, J = 8.84, 5.56 Гц, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H). [M+H] розрах. для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 466; експ., 466.

Приклад 88. (R,Z)-2-(2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N,N-диметилацетамід (Сполука 83)

[0653] Сполуку 83, зазначену в назві одержували дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 87 з тією відмінністю, що використовували диметиламін. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 2.74 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.10 - 3.24 (m, 1H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.69 - 4.81 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 9.35, 4.04 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 8.08 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 7.07 Гц, 1H), 7.16 - 7.29 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.72, 5.68 Гц, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 1H). [M+H] розрах. для C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 480; експ., 480.

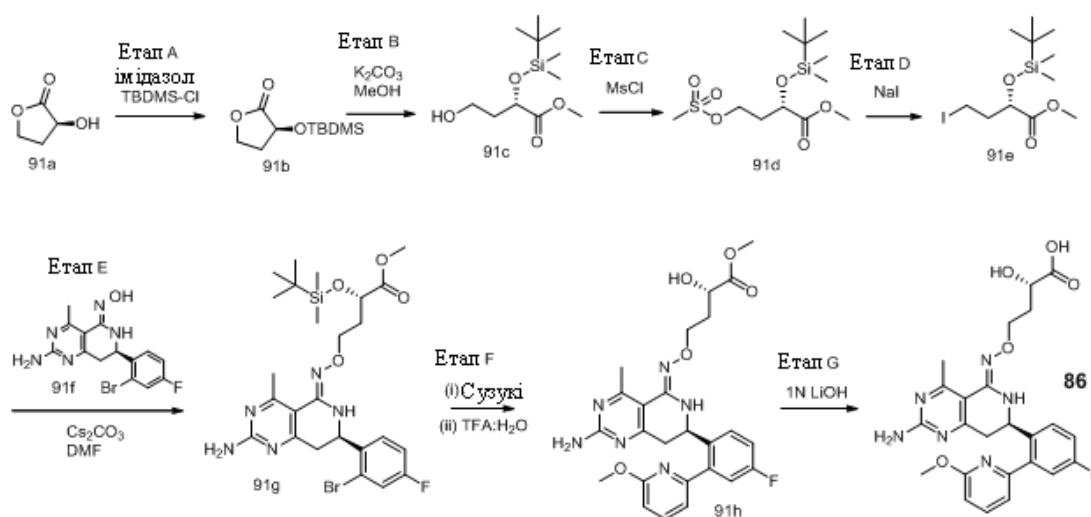
Приклад 89. (R,Z)-2-(2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)ацетамід (Сполука 84)

[0654] Сполуку 84, зазначену в назві одержували дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 87 з тією відмінністю, що використовували диметиламін. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ 2.73 (s, 3 H), 3.09 - 3.23 (m, 1 H), 3.34 - 3.43 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.46 (s, 2 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 6.80 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.07 Гц, 1 H), 7.16 - 7.28 (m, 2 H), 7.64 - 7.73 (m, 1 H), 7.73 - 7.82 (m, 1 H). [M+H] розрах. для C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 452; експ., 452.

Приклад 90. 2-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл) феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-((R)-3-фторпіролідін-1-іл) етанон (Сполука 85)

[0655] До розчину (R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)оцтової кислоти (0.05 ммоль, 22.6 мг) у ДМФ (0.5 мл) додавали ГБТУ (0.075 ммоль, 28 мг), Et<sub>3</sub>N (0.125 ммоль, 17 мкл.) і (R)-3-фторпіролідін (0.06 ммоль, 7.5 мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й аналіз методом РХ/МС показав, що реакція завершена. Очищали методом препаративної РХ/МС із одержанням зазначеної в назві сполуки (Сполука 85, 13.0 мг, 50%) у формі коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ ppm 2.05 - 2.40 (m, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 3.06 (dd, J=16.93, 10.36 Гц, 1 H) 3.27 - 3.38 (m, 1 H) 3.39 - 3.62 (m, 4 H) 3.63 - 3.78 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.47 - 4.67 (m, 2 H) 4.87 (dd, J=10.36, 3.03 Гц, 1 H) 5.11 - 5.36 (m, 1 H) 6.69 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 6.97 (d, J=7.33 Гц, 1 H) 7.06 (dd, J=9.35, 2.53 Гц, 1 H) 7.13 (t, J=8.34 Гц, 1 H) 7.50 - 7.70 (m, 2 H). МС (ЕС) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 524.53; експ. 524.50.

Приклад 91. (S)-4-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-2-гідроксибутанова кислота (Сполука 86)



#### Етап А.

[0656] До розчину (S)-3-гідроксидигідрофуран-2(3H)-ону (91a, 5 г, 49 ммоль) у безводному ДМФ (40 мл) додавали імідазол (6.7 г, 98 ммоль) і ТБДМС-хлорид (8.1 г, 54 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 3 години. Реакційну суміш розбавляли діетил ефіром і промивали 1N HCl x 3. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію й видаляли розчинник під вакуумом з одержанням (S)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)дигідрофуран-2(3H)-ону (91b) у виді прозорої олії (10.6 г, 49 ммоль). <sup>1</sup>Н-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 0.15 (s, 3 H), 0.18 (s, 3 H), 0.86 - 0.99 (m, 9 H), 2.23 (dq, J = 12.63, 8.67 Гц, 1 H), 2.46 (dddd, J = 12.63, 7.58, 6.57, 3.28 Гц, 1 H), 2.84 - 3.01 (m, 1 H), 4.20 (td, J = 9.16, 6.44 Гц, 1 H), 4.33 - 4.47 (m, 2 H).

#### Етап В.

[0657] До розчину (S)-3-(трет-бутилдиметилсилілокси)дигідрофуран-2(3H)-ону (91b, 6 г, 27.8 ммоль) у метанолі (40 мл) додавали карбонат калію (500 мг, 3.6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Метанол видаляли під вакуумом і залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічну фазу промивали  $H_2O$  x 2 і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли під вакуумом й одержували (S)-метил 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-гідроксибутанат (91c, 3.9 г, 15.7 ммоль) у виді прозорої олії. [M+H] розрах. для  $C_{11}H_{24}O_4Si$ , 249; експ., 249.

Етап С.

[0658] До розчину (S)-метил 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-гідроксибутанату (91c, 3.9 г, 15.7 ммоль) у безводному дихлорметані додавали триетиламін, ДМАП, і метилсульфоніл хлорид. Реакційну суміш було припустимо перемішувати протягом 1.5 годин. Реакційну суміш гасили насиченим водним  $NH_4Cl$ . Водну фазу екстрагували дихлорметаном й об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію й видаляли розчинник під вакуумом з одержанням (S)-метил 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилсульфонілбутанату (91d, 4.9 г, 15 ммоль) у формі жовтої олії. [M+H] розрах. для  $C_{12}H_{26}O_6SSi$ , 327; експ., 327.

Етап D.

[0659] До розчину (S)-метил 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилсульфонілбутанату (91d, 4.9 г, 15 ммоль) у безводному ацетоні додавали натрію йодид (11.5 г, 75 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 1.5 годин. Реакційну суміш гасили водою й екстрагували в EtOAc x 3. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник видаляли під вакуумом з одержанням (S)-метил 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-йодобутанату (91e, 4.33 г, 12 ммоль) у формі жовтої олії.  $^1H$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  0.07 - 0.13 (m, 6 H), 0.82 - 0.99 (m, 9 H), 2.09 - 2.32 (m, 2 H), 3.17 - 3.36 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 4.29 (dd, J = 8.08, 4.04 Гц, 1 H).

Етап E.

[0660] До розчину (R,Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (91e, 150 мг, 0.41 ммоль) у безводному ДМФ (2 мл) додавали цезію карбонат (200 мг, 0.62 ммоль). Реакційну суміш було припустимо перемішувати протягом 1 години, у той же час додаючи (S)-метил 2-(трет-бутилдиметилсилілокси)-4-метилсульфонілбутанат (91f, 220 мг, 0.62 ммоль). Реакційну суміш було припустимо перемішувати в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційну суміш наливали в товчений лід з вивільненням (S)-метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)бутанату (91g, 244 мг, 0.41 ммоль) у формі темно-жовтого осаду. [M+H] розрах. для  $C_{25}H_{35}BrFN_5O_4Si$ , 596; експ., 596.

Етап F.

[0661] До розчину (S)-метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)бутанату (91g, 244 мг, 0.41 ммоль) у ДМА додавали 6-метоксипіридин-2-боронову кислоту N-фенілдіетаноламін ефір (488 мг, 1.64 ммоль),  $Pd(dppf)_2Cl_2$  (66 мг, 0.08 ммоль), і 2 N  $Na_2CO_3$  (2 мл, 4.1 ммоль). Одержану суміш дегазували  $N_2$  протягом 5 хвилин, потім нагрівали в запечатаній колбі при 85 °C протягом 14 годин. Реакційну суміш було припустимо охолоджувати до кімнатної температури, фільтрування проводили через целітну пластину покриту безводним  $Na_2SO_4$ , промиваючи EtOAc й  $CH_3OH$ . Фільтрат концентрували з одержанням чорного залишку, який очищали методом препаративної ВЕРХ розбавляючи ТФА/АЦН/ $H_2O$ . Фракції сушили під вакуумом з одержанням (S)-метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-(трет-бутилдиметилсилілокси)бутанату. Одержаний матеріал безпосередньо додавали в діоксан (700 мкл.) і обробляли 1:9 ТФА: $H_2O$  (1 мл) протягом 3 годин. Розчинники видаляли під вакуумом з одержанням (S)-метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-гідроксибутанату (91h, 15 мг, 0.03 ммоль). [M+H] розрах. для  $C_{25}H_{27}FN_6O_5$ , 511; експ., 511.

Етап G.

[0662] До розчину (S)-метил 4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-гідроксибутанату (91h, 15 мг, 0.03 ммоль) у діоксані (500 мкл.) додавали 1 N LiOH (74 мкл., 0.08 ммоль). Реакційну суміш було припустимо перемішувати протягом 3 годин, одночасно із цим розбавляючи 1:1 ДМСО:MeOH, потім очищали методом препаративної ВЕРХ розбавляючи ТФА/АЦН/ $H_2O$ . Фракції сушили під вакуумом з одержанням (S)-4-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-

метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-2-гідроксибутанової кислоти (Сполука 86, 7.1 мг, 0.014 ммоль) у формі жовтої олії.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ )  $\delta$  1.86 - 2.08 (m, 1 H), 2.18 - 2.35 (m, 1 H), 2.70 - 2.87 (m, 3 H), 3.18 (dd, J = 16.80, 9.22 Гц, 1 H), 3.31 - 3.44 (m, 1 H), 3.84 - 3.97 (m, 3 H), 4.10 - 4.32 (m, 3 H), 5.08 (dd, J = 9.09, 4.04 Гц, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Гц, 1 H), 7.14 - 7.31 (m, 2 H), 7.66 (dd, J = 8.59, 5.56 Гц, 1 H), 7.76 (t, J = 7.83 Гц, 1 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_5$ , 497; експ., 497.

Приклад 92. 3-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)дигідрофуран-2(3H)он (Сполука 87)

10

[0663] До розчину (R, Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (0.3 ммоль, 109 мг) у ДМФ (2.0 мл) додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.45 ммоль, 146 мг) і 3-бромодигідрофуран-2(3H)-он (0.36 ммоль, 33.6 мкл.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі й аналіз методом РХ/МС показав, що реакція завершена. Реакційну суміш наливали в товчений лід, фільтрували одержану тверду речовину й сушили з одержанням 3-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)дигідрофуран-2(3H)-ону (105 мг, 78%) у виді білуватої твердої речовини. МС (ES). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrFN}_5\text{O}_3$ , 450.05; експ. 450.30.

[0664] Суміш одержаної сполуки (0.2 ммоль, 92 мг), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокану (0.5 ммоль, 150 мг),  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (0.02 ммоль, 16 мг), 2N вод.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.0 ммоль, 0.5 мл) і ДМА (2.0 мл) дегазували  $\text{N}_2$  і нагрівали при  $85^\circ\text{C}$  протягом 4 годин. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали методом препаративної РХ/МС з одержанням 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідроксибутанової кислоти (29 мг, 29%) у формі коричневої твердої речовини. МС (ES) [M+H] розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_5$ , 497.19; експ. 497.00.

[0665] Одержану сполуку розчиняли в ТГФ (1.0 мл) і охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Додавали N-метил морфолін (0.15 ммоль, 16.5 мкл.) й ізобутил хлорформат (0.1 ммоль, 15.5 мкл.) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Очищали методом препаративної РХ/МС із одержанням зазначеної в назві сполуки 3-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)дигідрофуран-2(3H)ону (5 мг, 21%) у формі білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  2.52 (d, J=3.54 Гц, 1 H) 2.66 (br. s., 3 H) 2.95 - 3.11 (m, 1 H) 3.27 (br. s., 2 H) 3.79 (s, 3 H) 4.19 - 4.29 (m, 1 H) 4.34 - 4.45 (m, 1 H) 4.73 - 4.91 (m, 2 H) 6.67 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 6.94 (d, J=6.57 Гц, 1 H) 7.00 - 7.15 (m, 2 H) 7.49 - 7.66 (m, 2 H). МС (ES) [M+H] розрах. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_4$ , 479.47; експ. 479.40.

Приклад 93. 2-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідроксибутанамід (Сполука 88)

[0666] 3-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)дигідрофуран-2(3H)он (14.3 мг, 0.03 ммоль) розчиняли в розчині 7N NH<sub>3</sub>-MeOH і перемішували протягом ночі в запечатаній колбі. Розчинник видаляли й залишок сушили з одержанням зазначеної в назві сполуки 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідроксибутанаміду (13.2 мг, 89%) у формі білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 1.83 - 2.16 (m, 2 H) 2.58 (d, J=6.06 Гц, 3 H) 2.85 - 3.03 (m, 1 H) 3.07 - 3.25 (m, 1 H) 3.70 (q, J=7.24 Гц, 2 H) 3.90 (d, J=11.37 Гц, 3 H) 4.54 (td, J=7.83, 5.05 Гц, 1 H) 4.97 - 5.17 (m, 1 H) 6.69 - 6.85 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=7.71, 2.40 Гц, 1 H) 7.14 - 7.26 (m, 2 H) 7.57 - 7.72 (m, 1 H) 7.76 (dd, J=15.03, 6.69 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, 496.50; експ. 496.40.

Приклад 94. 2-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанамід (Сполука 89) і хіральне розділення

[0667] До розчину 3-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)дигідрофуран-2(3H)-ону (310 мг, 0.668 ммоль) у ТГФ (2 мл) додавали N, N-диметиламін (2.0М розчин в MeOH, 0.86 мл, 1.72 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник видаляли й очищали суміш методом РХ/МС із одержанням зазначеної в назві сполуки 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанаміду (89, 80 мг, 24%) у формі білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 2.63 (d, J=2.78 Гц, 3 H) 2.84 - 2.99 (m, 1 H) 3.01 (d, J=3.28 Гц, 3 H) 3.08 - 3.25 (m, 4 H) 3.61 - 3.93 (m, 2 H) 4.99 (dddd, J=15.03, 4.86, 2.59, 2.27 Гц, 1 H) 5.09 - 5.23 (m, 3 H) 5.91 (d, J=9.09 Гц, 1 H) 6.98 - 7.14 (m, 1 H) 7.33 (ddd, J=7.89, 4.99, 2.53 Гц, 1 H) 7.38 - 7.48 (m, 1H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>BrFN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 495.34; експ. 495.30.

[0668] 2-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанамід (89) був розділений на його енантіомери методом надкритичної рідинної хроматографії (SFC) при наступних умовах.

- Колонка ChiralPak AS-H (250 x 21 мм, 5 мкм)

- Рухлива Фаза:

- A: CO<sub>2</sub> (I)

- B: i-PrOH

- Параметри градієнта: 25% i-PrOH

- Час прогону: 8 хв

- Витрата: 50 мл/хв

- Об'єм упорскування: 2000 мкл.



Приклад 95. Синтез (R)-2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл) феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанаміду (Сполука 92)

5

- [0669] Суміш (R)-2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанаміду (31 мг, 0.063 ммоль), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокану (93 мг, 0.313 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.16 мг, 0.013 ммоль), 2N вод. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.156 мл, 0.313 ммоль) і ДМА (2.0 мл) дегазували N<sub>2</sub> і нагрівали при 85 °C протягом 4 годин. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали методом препаративної РХ/МС із одержанням (R)-2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанаміду (92, 14.4 мг, 43.9%) у формі білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 2.08 - 2.16 (m, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 3.02 (d, J=9.85 Гц, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.16 - 3.33 (m, 1 H) 3.62 - 3.81 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.94 (ddd, J=10.04, 3.98, 0.88 Гц, 1 H) 5.03 (t, J=6.19 Гц, 1 H) 5.27 (br. s., 2 H) 5.79 (s, 1 H) 6.74 (dd, J=8.34, 0.76 Гц, 1 H) 7.01 (dd, J=7.33, 0.76 Гц, 1 H) 7.07 - 7.23 (m, 2 H) 7.65 (dd, J=8.34, 7.33 Гц, 2 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, 524.56; експ. 524.40.
- 20 Приклад 96. (S)-2-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанамід (Сполука 93)

25

- [0670] Суміш (S)-2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанаміду (26 мг, 0.052 ммоль), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокану (78 мг, 0.262 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.68 мг, 0.01 ммоль), 2N вод. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.131 мл, 0.262 ммоль) і ДМА (2.0 мл) дегазували N<sub>2</sub> і нагрівали при 85°C протягом 4 годин. Охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт й очищали методом препаративної РХ/МС з одержанням (S)-2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанаміду (93, 10.3 мг, 37%) у формі білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 2.04 - 2.15 (m, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 3.01 - 3.07 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.30 (ddd, J=16.42, 3.79, 1.52 Гц, 1 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.90 (dd, J=10.74, 3.66 Гц, 1 H) 5.12 (t, J=6.32 Гц, 1 H) 5.26 (br. s., 1 H) 5.78 (s, 1 H) 6.74 (dd, J=8.34, 0.76 Гц, 1 H) 7.02 (dd, J=7.20, 0.88 Гц, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 2 H) 7.65 (dd, J=8.34, 7.07 Гц, 2 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, 524.56; експ. 524.40.

Приклад 97. 2-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-1-морфолінобутан-1-он (Сполука 94)

5

[0671] До розчину 3-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)дигідрофуран-2(3H)ону (12.0 мг, 0.025 ммоль) у ТГФ (1.0 мл) додавали морфолін (5.52 мкл., 0.063 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Розчинник видаляли й очищали методом препаративної РХ/МС із одержанням зазначеної в назві сполуки 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-1-морфолінобутан-1-ону (94, 5.7 мг, 40%) у формі білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 1.79 - 2.03 (m, 2 H) 2.57 (d, J=7.07 Гц, 3 H) 2.99 (ddd, J=16.86, 8.72, 8.53 Гц, 1 H) 3.10 - 3.18 (m, 1 H) 3.22 - 3.29 (m, 4 H) 3.46 - 3.55 (m, 4 H) 3.57 - 3.62 (m, 2 H) 3.81 (d, J=5.81 Гц, 3 H) 4.95 (ddd, J=19.45, 8.84, 4.80 Гц, 1 H) 5.00 - 5.06 (m, 1 H) 6.70 (dd, J=7.58, 6.06 Гц, 1 H) 7.03 (d, J=6.57 Гц, 1 H) 7.06 - 7.16 (m, 2 H) 7.54 (ddd, J=19.20, 8.34, 5.81 Гц, 1 H) 7.67 (td, J=7.83, 4.80 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>, 566.59; експ. 566.50.

Приклад 98. 2-((Z)-((R)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-метокси-N,N-диметилбутанамід (Сполука 95)

[0672] До розчину 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-гідрокси-N,N-диметилбутанаміду (0.03 ммоль, 16 мг) у ТГФ (2 мл) додавали 50% NaN (0.034 ммоль, 1.65 мг) при 0 °C в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин і додавали диметил сульфат (4.08 мкл., 0.043 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Гасили MeOH (1 мл) і очищали методом РХ/МС із одержанням зазначеної в назві сполуки 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-4-метокси-N,N-диметилбутанаміду (95, 3.6 мг, 25%) у формі білуватої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 1.81 - 2.06 (m, 2 H) 2.47 (s, 3 H) 2.70 - 2.80 (m, 1 H) 2.83 (d, J=10.61 Гц, 3 H) 3.05 (d, J=7.58 Гц, 3 H) 3.07 - 3.17 (m, 1 H) 3.20 (d, J=4.80 Гц, 3 H) 3.31 - 3.39 (m, 2 H) 3.40 - 3.49 (m, 2 H) 3.87 (d, J=3.79 Гц, 3 H) 4.80 - 4.93 (m, 1 H) 5.06 -

5.22 (m, 1 H) 6.83 - 6.90 (m, 1 H) 7.20 (d, J=8.84 Гц, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 2 H) 7.44 (ddd, J=14.34, 8.91, 5.81 Гц, 1 H) 7.85 (td, J=7.83, 3.28 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H] розрах. для C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, 538.58; експ. 538.40.

- Приклад 99. Синтез 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-((S)-2,3-дигідроксипропіл)-N-метилацетаміду (Сполука 96)

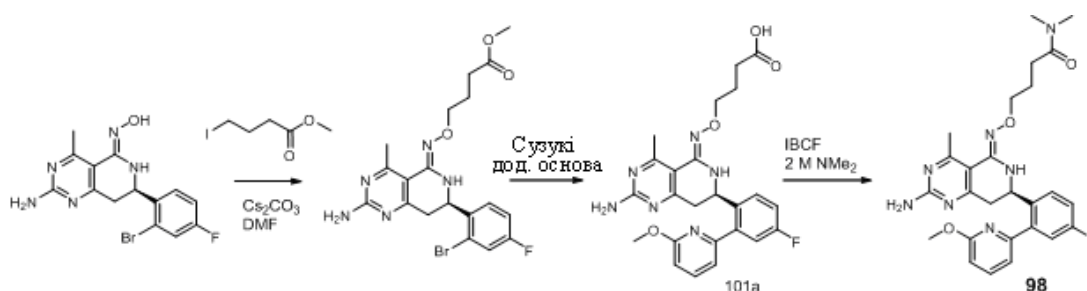
- 10 [0673] <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 2.57 (d, J = 5.31 Гц, 3 H), 2.89 - 3.21 (m, 5 H), 3.34 - 3.65 (m, 4 H), 3.75 - 3.88 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 4.55 - 4.77 (m, 4 H), 5.01 (dt, J = 9.16, 4.64 Гц, 1 H), 6.77 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Гц, 1 H), 7.13 - 7.25 (m, 2 H), 7.67 (dd, J = 8.21, 5.68 Гц, 1 H), 7.75 (t, J = 7.83 Гц, 1 H).

[M+H] розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub>, 540; експ., 540.

- 15 Приклад 100. Синтез (R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-циклопропілацетаміду (Сполука 97)

- 20 [0674] Зазначену в назві сполуку 97 одержували дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 87 з тією відмінністю, що використовували циклопропанамін <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ 0.43 - 0.53 (m, 2 H), 0.68 - 0.79 (m, 2 H), 2.67 (dt, J = 7.33, 3.41 Гц, 1 H), 2.71 (s, 3 H), 3.09 - 3.21 (m, 1 H), 3.37 - 3.52 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.43 (s, 2 H), 5.06 (dd, J = 9.35, 4.29 Гц, 1 H), 6.80 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.13 (d, J = 7.07 Гц, 1 H), 7.15 - 7.29 (m, 2 H), 7.69 (dd, J = 8.84, 5.56 Гц, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 1 H). [M+H] розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 492; експ., 492.

Приклад 101. Синтез (R,Z)-4-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N,N-диметилбутанаміду (Сполука 98)



[0675] Розчин (R,Z)-4-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)бутанової кислоти (101a, 26 мг, 0.054 ммоль) у безводному ТГФ охолоджували в крижаній бані й послідовно додавали N-метилморфолін (9 □L, 0.081 ммоль) й ізобутил хлорформат (7.7 □L, 0.060 ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 20 хвилин. 33 % за вагою розчин диметиламіну в метанолі (54 □L, 0.11 ммоль) додавали в реакційну суміш, яку потім допускалося нагрівати до кімнатної температури при перемішуванні протягом ночі. ТГФ видаляли під вакуумом і залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічну фазу промивали H<sub>2</sub>O x 2 і сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Етилацетат видаляли під вакуумом і залишок очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням (R,Z)-4-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N,N-диметилбутанаміду (98, 6.4 мг, 0.0126 ммоль).

[0676] <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, MeOD) δ 1.91 - 2.05 (m, 2 H), 2.46 (t, J = 7.33 Гц, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 3.02 - 3.16 (m, 1 H), 3.25 (dd, J = 16.55, 4.67 Гц, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 4.00 - 4.12 (m, 2 H), 5.05 (dd, J = 8.59, 4.55 Гц, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Гц, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.59 (dd, J = 8.46, 5.68 Гц, 1 H), 7.71 - 7.82 (m, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 508; експ., 508.

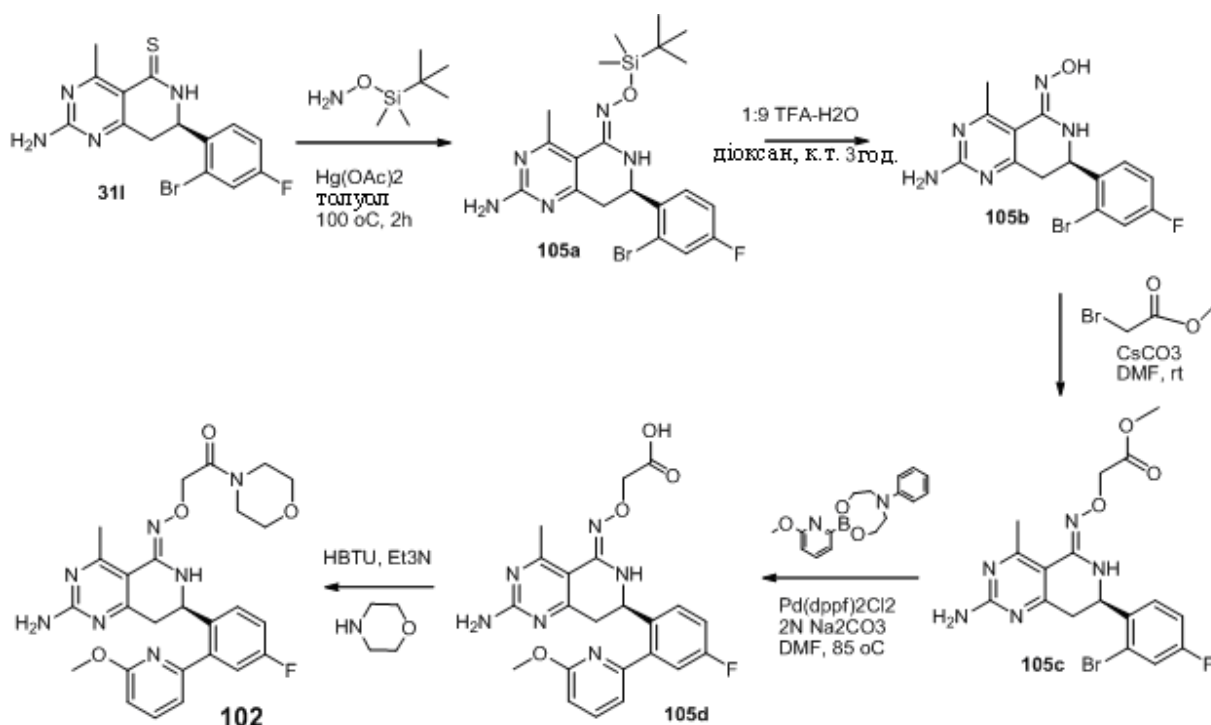
Приклад 102. Синтез (R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-(2-гідроксиетил)-N-метилацетамід (Сполука 99)

[0677] До розчину (R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)оцтової кислоти (102a, 43 мг, 0.095 ммоль) у безводному ДМФ (1 мл) додавали 2-(1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній гексафлюорофосфат (72 мг, 0.19 ммоль), триетиламін (53 □L, 0.39 ммоль), і наприкінці 2-(метиламіно)етанол (102b, 16 □L, 0.19 ммоль). Реакційну суміш було припустимо перемішувати в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли в пропорції 1:1 ДМСО:MeOH й очищали методом препаративної ВЕРХ розбавляючи NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/АЦН/H<sub>2</sub>O. Зазначену в назві сполуку (Сполука 99, 11 мг, 0.022 ммоль) вивільняли із фракцій, одержаних методом ВЕРХ у формі білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 2.57 (d, J = 4.04 Гц, 3 H), 2.86 - 3.21 (m, 5 H), 3.44 - 3.55 (m, 2 H), 3.66 - 3.73 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.69 - 4.82 (m, 2 H), 5.01 (dt, J = 9.09, 4.29 Гц, 1 H), 6.77 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.33 Гц, 1 H), 7.14 - 7.24 (m, 2 H), 7.60 - 7.70 (m, 1 H), 7.70 - 7.80 (m, 1 H). [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>, 510; експ., 510.

Приклад 103. Синтез 2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-((S)-3-гідроксипролін-1-іл)етанону (Сполука 100)

- 5 [0678] Зазначену в назві сполуку 100 одержували дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 102 з тією відмінністю, що використовували (S)-піролідін-3-ол.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  1.82 - 2.13 (m, 2 H), 2.57 (d, J = 3.03 Гц, 3 H), 2.95 (ddd, J = 16.23, 8.91, 3.92 Гц, 1 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 3.38 - 3.54 (m, 2 H), 3.54 - 3.74 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.41 (d, J = 9.35 Гц, 1 H), 4.55 - 4.73 (m, 2 H), 4.96 - 5.08 (m, 1 H), 6.78 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.12 (d, J = 7.07 Гц, 1 H), 7.13 - 7.24 (m, 2 H), 7.64 (dt, J = 8.53, 5.84 Гц, 1 H), 7.75 (t, J = 7.83 Гц, 1 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_7\text{O}_4$ , 522; експ., 522.
- 10 Приклад 104. Синтез (R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N,N-діетилацетаміду (Сполука 101)

- 15 [0679] Зазначену в назві сполуку 101 одержували дотримуючись процедури, аналогічної Прикладу 102.  $^1\text{H}$ -ЯМР(400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  1.12 (t, J = 7.07 Гц, 3 H), 1.15 - 1.26 (m, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 3.17 (dd, J = 16.80, 9.47 Гц, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 5 H), 3.89 (s, 3 H), 4.65 - 4.81 (m, 2 H), 5.05 (dd, J = 9.47, 4.17 Гц, 1 H), 6.79 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.13 (d, J = 7.33 Гц, 1 H), 7.15 - 7.29 (m, 2 H), 7.70 (dd, J = 8.59, 5.56 Гц, 1 H), 7.72 - 7.83 (m, 1 H). [M+H] розрах. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_3$ , 508; експ., 508.
- 20 Приклад 105. Синтез (R, Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-морфоліноетанону (Сполука 102)



A. (R, Z)-2-Аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-трет-бутилдиметилсилілоксим (105a)

[0680] Суміш (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-тіону (311, 366 мг, 1.0 ммоль), О-(трет-бутилдиметилсиліл)гідроксиаміну (588 мг, 4.0 ммоль), Hg(OAc)<sub>2</sub> (640 мг, 2.0 ммоль) і толуолу (5 мл) нагрівали при 100 °C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури й фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували й одержаний олійний осад товкли із сухим метанолом з одержанням блідо-жовтої твердої речовини. Фільтрували й сушили з одержанням ((R, Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-трет-бутилдиметилсилілоксиму (105a, 384 мг, 80%) у формі блідо-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0.22 (s, 3 H), 0.23 (s, 3 H) 0.97 (s, 9 H) 2.70 (s, 3 H) 2.91 (dd, J=16.42, 8.08 Гц, 1 H) 3.19 (ddd, J=16.36, 4.86, 1.26 Гц, 1 H) 4.99 (ddd, J=7.77, 5.12, 2.02 Гц, 1 H) 7.05 (td, J=8.27, 2.65 Гц, 1 H) 7.33 (dd, J=8.08, 2.78 Гц, 1 H) 7.39 (dd, J=8.72, 5.94 Гц, 1 H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>BrFN<sub>5</sub>OSi, 480.12.; експ. 480.30.

В. (R, Z)-2-Аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7, 8-дигідро піrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксим (105b)

[0681] До розчину ((R, Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7, 8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-трет-бутилдиметилсилілоксиму (105a, 384 мг, 0.8 ммоль) у діоксані (2 мл) додавали 1:9 ТФА-H<sub>2</sub>O і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Одержану сіль фільтрували й промивали діоксаном. Одержану тверду речовину сушили з одержанням (R, Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідро піrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (105b, 206 мг, 70%) у формі блідо-жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 2.83 (dd, J=15.92, 4.55 Гц, 1 H) 3.17 (dd, J=16.04, 5.94 Гц, 1 H) 4.90 (q, J=4.97 Гц, 1 H) 7.20 (d, J=1.52 Гц, 1 H) 7.21 - 7.23 (m, 1 H) 7.57 (ddd, J=8.34, 1.64, 1.39 Гц, 1 H) 9.82 (s, 1H). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>5</sub>O, 366.03; експ. 366.20.

С. (R, Z)-Метил 2-(2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)ацетат (105c)

[0683] До розчину (R, Z)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідро піrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (105c, 150 мг, 0.4 ммоль) у сухому ДМФ (1 мл) додавали CsCO<sub>3</sub> (195 мг, 0.6 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім додавали метил 2-бромацетат (45 мкл., 0.48 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом ночі. РХ/МС показував готовність вихідного матеріалу. Реакційну суміш наливали в товчений лід, фільтрували сіль, що вийшла, і промивали холодною водою. Одержану тверду речовину сушили з одержанням (R, Z)-метил 2-(2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)ацетату (105c, 172 мг, 99%) у формі світло-коричневої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 2.66 (s, 3 H) 3.12 - 3.18 (m,

1 H) 3.24 - 3.32 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 4.57 (s, 2 H) 4.96 (ddd, J=8.40, 4.48, 1.77 Гц, 1 H) 7.01 (td, J=8.27, 2.65 Гц, 1 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 7.39 (dd, J=8.84, 5.81 Гц, 0 H). МС (ЕС) [M+H] розрах. для  $C_{17}H_{18}BrFN_5O_3$ , 438.05; експ. 438.00.

5 D. (R, Z)-2-(2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси) оцтова кислота (105d)

[0683] Суміш (R, Z)-метил 2-(2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)ацетату (105с, 175 мг, 0.4 ммоль), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксазаборокану (298 мг, 1.0 ммоль),  $Pd(dppf)_2Cl_2$  (32.5 мг, 0.04 ммоль), 2N  $Na_2CO_3$  (1.0 мл, 2.0 ммоль) у ДМА (3 мл) дегазували  $N_2$  і нагрівали при 85 °С протягом ночі.

10 Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етил ацетатом і фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували з одержанням коричневої олії, яку очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням (R, Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)оцтової кислоти (105d, 56 мг, 31%) у формі білої твердої речовини.  $^1H$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 2.79 (s, 3 H) 3.16 (dd, J=17.05, 10.48 Гц, 1 H) 3.45 (dd, J=17.05, 3.92 Гц, 1 H) 3.88 (s, 3 H) 4.59 (d, J=3.03 Гц, 2 H) 4.96 (dd, J=10.36, 3.79 Гц, 1 H) 5.90 (brs, 1 H) 6.76 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.02 (d, J=6.82 Гц, 1 H) 7.14 (dd, J=9.09, 2.78 Гц, 1 H) 7.19 (td, J=8.34, 2.78 Гц, 1 H) 7.62 (dd, J=8.59, 5.56 Гц, 1 H) 7.68 (dd, J=8.34, 7.33 Гц, 1 H). МС (ЕС) [M+H] розрах. для  $C_{22}H_{22}FN_6O_4$ , 453.16; експ. 453.30.

20 E. (R, Z)-2-(2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-морфоліноетанон (Сполука 102)

25 [0684] До розчину (R, Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)оцтової кислоти (105d, 0.05 ммоль, 22.6 мг) у ДМФ (0.5 мл) додавали ГБУ (0.075 ммоль, 28 мг),  $Et_3N$  (0.125 ммоль, 17 мкл.) і морфолін (0.1 ммоль, 8.3 мкл.). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, аналіз методом РХ/МС показав, що реакція завершена. Очищали методом препаративної РХ/МС з одержанням зазначеної в назві сполуки (R, Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-морфоліноетанону (102, 5.7 мг, 22%) у виді білуватої твердої речовини.  $^1H$ -ЯМР(400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  ppm 2.83 (s, 3 H) 3.15 (dd, J=17.31, 10.23 Гц, 2 H) 3.43 - 3.51 (m, 2 H) 3.63 (d, J=5.31 Гц, 2 H) 3.65 - 3.71 (m, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 4.71 (s, 2 H) 4.97 (dd, J=10.36, 3.79 Гц, 1 H) 5.96 (br. s., 1 H) 6.77 (d, J=8.34 Гц, 1 H) 7.03 (d, J=7.07 Гц, 1 H) 7.14 (dd, J=9.35, 2.78 Гц, 1 H) 7.19 (td, J=8.40, 2.65 Гц, 1 H) 7.63 (dd, J=8.84, 5.56 Гц, 1 H) 7.68 (dd, J=8.34, 7.33 Гц, 1 H). МС (ЕС) [M+H] розрах. для  $C_{26}H_{28}FN_7O_4$ , 522.22; експ. 522.00.

35 [0685] Схеми реакцій, розкриті в Прикладах вище використовували для одержання сполук, перерахованих у нижченаведеній таблиці:

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
103	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N,N-біс(2-гідроксиетил)ацетамід	539.6	540

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
104	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-N,N-біс(2-гідроксипропіл)ацетамід	539. 6567.6	568
105	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(азетидин-1-іл)етанон	491.5	492
106	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(піролідин-1-іл)етанон	505.5	506



№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
107	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-1-((S)-2-(гідроксиметил)піролідин-1-іл)етанон	535.6	536
108	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(4-гідроксипіперидин-1-іл)етанон	535.6	536
109	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-метил-N-((6-метилпіридин-2-іл)метил)ацетамід	570.6	571

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
110	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N,N-біс(2-метоксиетил)ацетамід	567.6	568
111	(R,Z)-N-(2-аміно-2-оксоетил)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-метилацетамід	522.5	523
112	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-((R)-2-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)етанон	535.6	536

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
113	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-(2-метоксиетил)-N-метилацетамід	523.6	524
114	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)етанон	521.5	522
115	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-((R)-3-гідроксипіперидин-1-іл)етанон	535.6	536

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
116	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-1-((S)-3-гідроксипіролідін-1-іл)етанон	521.5	522
117	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-1-((S)-3-гідроксипіперидин-1-іл)етанон	535.6	536
118	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(3-гідроксизетидин-1-іл)етанон	507.5	508

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
119	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(3,3-дифторпіролідін-1-іл)етанон	541.5	542
120	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-((R)-3-фторпіролідін-1-іл)етанон	523.5	524
121	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіридо[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-((S)-3-фторпіролідін-1-іл)етанон	523.5	524

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
122	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(4-метоксипіридин-1-іл)етанон	549.6	550
123	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(3,3-дифторазетидин-1-іл)етанон	527.5	528
124	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-1-(3-(метоксиметил)піридин-1-іл)етанон	563.6	564

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
125	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-метил-N-(2-(метиламіно)-2-оксоетил)ацетамід	536.6	537
126	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-(ізоксазол-3-ілметил)-N-метилацетамід	546.6	547
127	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-метил-N-(тіазол-4-ілметил)ацетамід	562.6	563

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
128	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(піразин-2-іл)етанон	557.6	558
129	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(3-(диметиламіно)піперидин-1-іл)етанон	562.6	563
130	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(2-метилтетрагідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-5(6H,7H,7aH)-іл)етанон	574.6	575

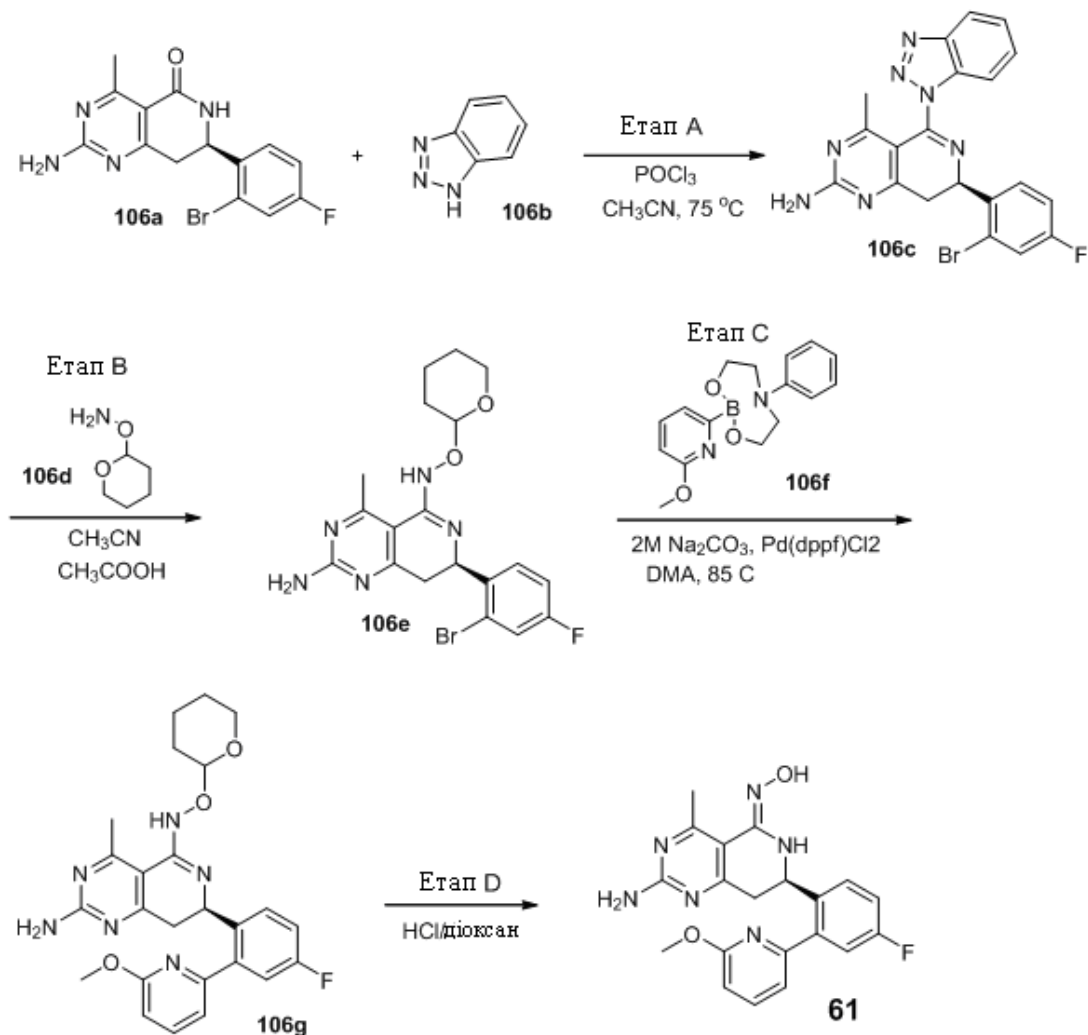


№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
131	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-N-метил-N-((5-метил-1H-піразол-3-іл)метил)ацетамід	559.6	560
132	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(2-метил-6,7-дигідро-3H-імідазо[4,5-c]піридин-5(4H)-іл)етанон	571.6	572
133	2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)-1-(3-(гідроксиметил)піролідін-1-іл)етанон	535.6	536

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
134	2-(2-((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)ацетил)гексагідропіроло[1,2-a]піразин-6(7H)-он	574.6	575
135	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(3-метоксизетидин-1-іл)етанон	521.5	522
136	(R,Z)-2-(2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліденаміноокси)-1-(4,4-дифторпіперидин-1-	555.6	556

№ сполуки	Структура й назва	Молекулярна Маса	M+H (експ.)
	іл)етанон		

Приклад 106. Альтернативний синтез (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (Сполука 61)



5

Етап А. Синтез (R)-5-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2-аміну (Сполука 106с)

10 [0686] У двогорлову круглодонну колбу під шаром азоту додали (R)-2-аміно-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он (106a, 1.00 г, 2.85 ммоль), 1H-бензо[d][1,2,3]триазол (106b, 0.678 г, 5.70 ммоль) і безводний ацетонітрил (14 мл). Фосфорил трихлорид (0.796 мл, 8.54 ммоль) повільно додали до суміші й нагрівали реакційну суміш на олійній бані при 75 °C протягом 18 годин. Аналіз РХ/МС показав, що близько 7-10% сполуки 1 не прореагувало. Реакційну суміш концентрували, потім розбавляли 80 мл етилацетату, і

15 одержану суміш повільно додали до 40 мл насиченого бікарбонату натрію. Розділяли фази. Водну фазу промивали один або більше разів 40 мл етилацетату. Органічні фази змішували, промивали сольовим розчином, сушили на сульфаті натрію, і концентрували з одержанням жовтуватої світло-коричневої твердої речовини, 1.72 г, що містить близько 0.37 г надлишку бензотриазолу. Сирий матеріал використовували на наступному етапі без очистки. МС (ES)

20 [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrFN<sub>7</sub>, 452; експ., 452.3-454.3. 1H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 1.96 (s, 3 H), 2.74 (dd, J = 16.42, 14.91 Гц, 1 H), 3.13 (dd, J = 16.55, 4.17 Гц, 1 H), 5.20 (dd, J = 14.91, 4.04 Гц, 1 H), 5.69 (s, 2 H), 7.03 - 7.12 (m, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.21, 2.65 Гц, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 1 H), 7.74 (dd, J = 8.84, 6.06 Гц, 1 H), 8.16 (d, J = 9.35 Гц, 2 H).

Етап В. Синтез(7R)-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-2-ілоксиаміно)-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2-аміну (Сполука 106e)

[0687] (R)-5-(1H-Бензо[d][1,2,3]триазол-1-іл)-7-(2-бром-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2-амін (1.13 г, 2.50 ммоль) і О-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)гідроксиамін (0.322 г, 2.75 ммоль) змішували в 15 мл ацетонітрилу. Потім додавали оцтову кислоту (0.858 мл, 15.0 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Наступного дня реакція завершувалася, реакційну суміш концентрували під вакуумом, а потім очищали шляхом флеш-хроматографії, SiO<sub>2</sub>, градієнт 30-100% етилацетат/гексан. Одержали 0.838 г сполуки 5, 74.5 % вихід. МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrFN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 450; експ., 450.3-452.3. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 1.45 - 1.97 (m, 6 H), 2.72 (s, 3 H), 2.91 (ddd, J = 16.17, 10.86, 7.83 Гц, 1 H), 3.05 - 3.26 (m, 1 H), 3.58 - 3.71 (m, 1 H), 3.86 - 4.08 (m, 1 H), 4.92 - 5.06 (m, 1 H), 5.25 (dd, J = 5.81, 2.27 Гц, 1 H), 5.63 (d, J = 4.04 Гц, 2 H), 5.79-5.88 (d, J = 36 Гц, 1 H), 6.93 - 7.11 (m, J = 16.07, 8.19, 8.19, 2.65 Гц, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.35-7.44 (ddd, J = 36 Гц, 1 H).

Етап С. Синтез(7R)-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-2-ілоксиаміно)-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2-аміну (Сполука 106g)

[0688] (7R)-7-(2-Бром-4-фторфеніл)-4-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-2-ілоксиаміно)-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2-амін (0.838 г, 1.86 ммоль), 2-(6-метоксипіридин-2-іл)-6-феніл-1,3,6,2-діоксaborокан (1.33 г, 4.47 ммоль), 2М розчин карбонату натрію (3.72 мл, 7.44 ммоль) змішували в N,N-диметилацетаміді (12 мл), а потім через реакційну суміш пропускали азот протягом 5 хвилин. Потім додавали комплекс 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероценеденхлорпаладій (II) – дихлорметан (0.136 г, 0.186 ммоль) і нагрівали реакційну суміш на олійній бані при 85°C протягом ночі. Наступного дня реакційну суміш розбавляли етилацетатом (80 мл), промивали сольовим розчином (80 мл), сушили на сульфаті натрію й концентрували з одержанням неочищеного продукту, який потім очищали шляхом флеш-хроматографії, SiO<sub>2</sub>, градієнт 20-100 % етилацетат/гексан, з одержанням білої твердої речовини, що містить 1.11 г продукту, забрудненого домішкою з масою 182 (побічний продукт боронового ефіру, сполука 6). МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, 479; експ., 479.4.

Етан Д. Синтез(R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он оксиму (Сполука 61)

(7R)-7-(4-Фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-5-(тетрагідро-2H-піран-2-ілоксиаміно)-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-2-амін (0.891 г, 1.86 ммоль) розчиняли в 10 мл діоксану. Потім до зазначеного перемішаного розчину повільно додавали 4М HCl у діоксані (1.86 мл, 7.45 ммоль). Після закінчення додавання HCl, на дні реакційної колби утворилася жовта тверда речовина. Зняття захисту здійснювали протягом 30 хвилин після чого надосадову рідину декантували. Дихлорметан додали для промивання твердої речовини, а потім декантували. Цей процес повторювали декілька раз. У змивах діоксаном і дихлорметаном продукту виявлено не було. Твердий продукт потім очищали на колонці для флеш-хроматографії, SiO<sub>2</sub>, градієнт 2-15% метанол/хлороформ із одержанням 0.404 г продукту, 63.5 % вихід в 2 етапи. МС (ES) [M+H]<sup>+</sup> розрах. для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 395; експ., 395.3. <sup>1</sup>H-ЯМР(400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ 2.60 (s, 3 H), 3.09 - 3.19 (m, 1 H), 3.29-3.34 (m, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 5.45 (br. s., 1 H), 6.82 (d, J = 8.34 Гц, 1 H), 7.16 (d, J = 6.57 Гц, 1 H), 7.19 - 7.30 (m, 2 H), 7.55 (dd, J = 8.59, 5.56 Гц, 1 H), 7.79 (dd, J = 8.34, 7.33 Гц, 1 H).

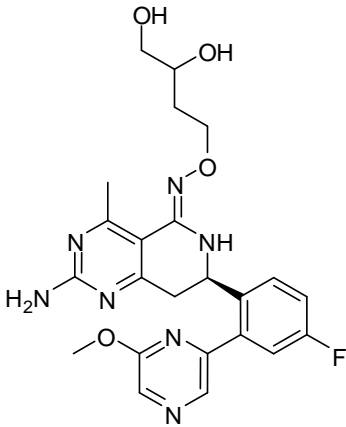
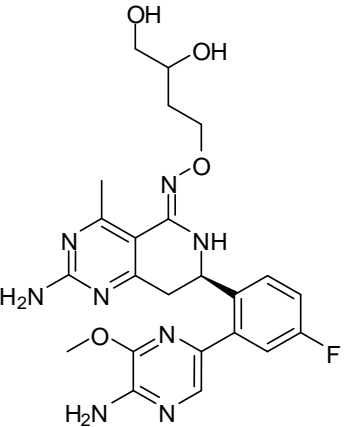
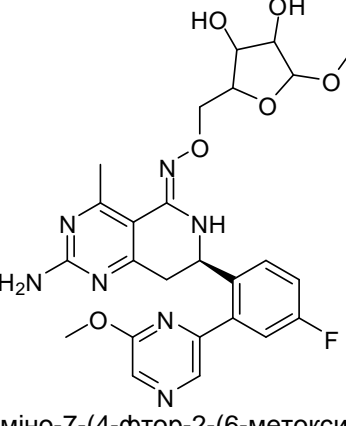
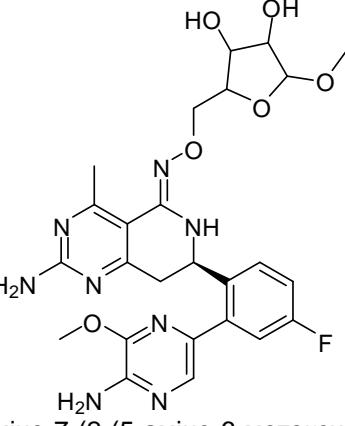
Приклад 107. Одержання (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксиму бензоату, Форма А.

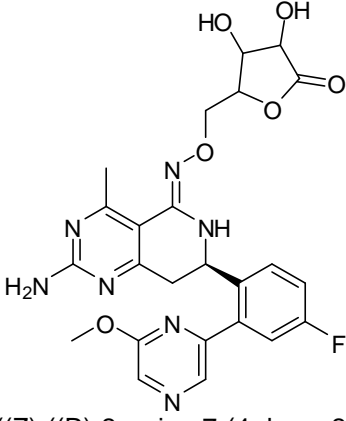
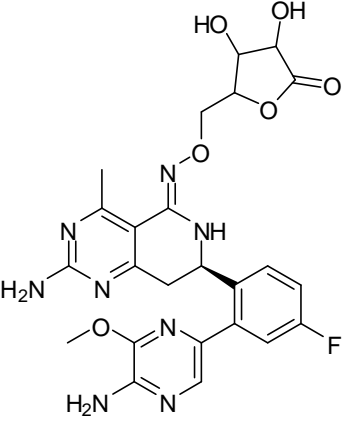
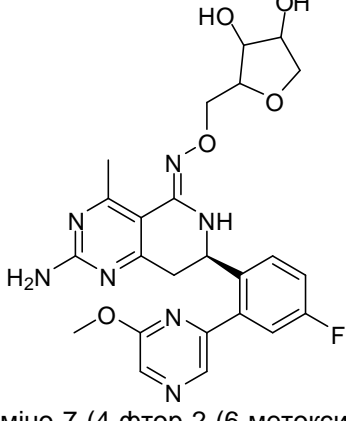
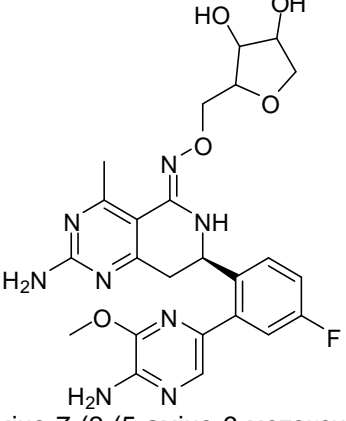
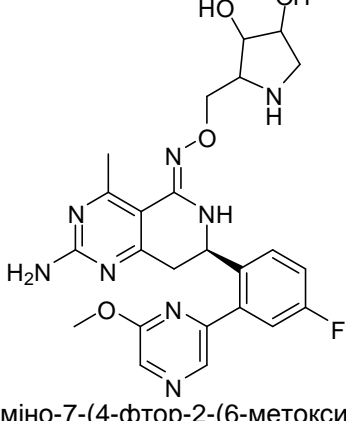
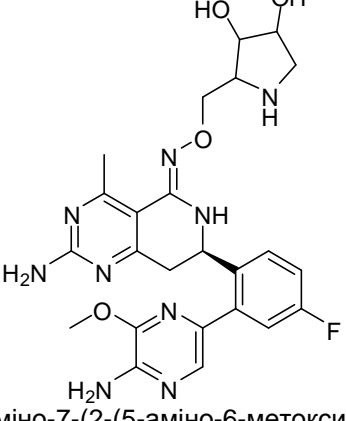
[0689] (R,Z)-2-Аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим (Сполука 37, 20 мг, білий порошок) зважували в реакційному посуді, обладнаному магнітною мішалкою. Додавали хлороформ й (5 мл) бензойну кислоту в 1,4-діоксані (340 мкл., 0.124 моль/л), і реакційну суміш охолоджували при 5 °C. Розчинник випарювали при м'якій продувці азотом з одержанням суспензії.

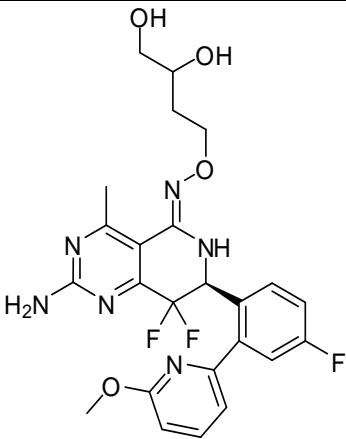
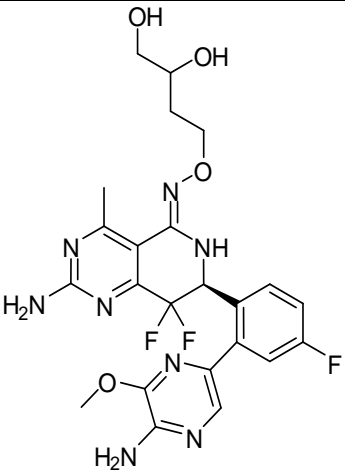
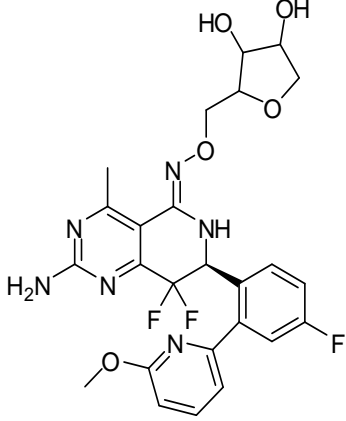
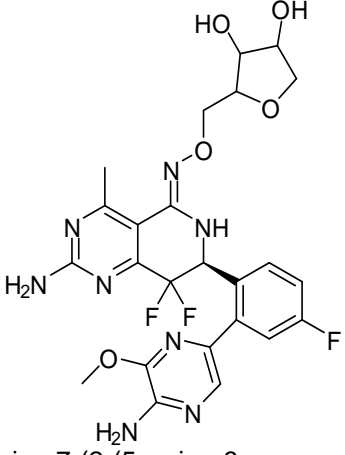
[0690] До залишку додавали ацетон (2.5 мл). Суміш обробляли ультразвуком при кімнатній температурі з одержанням розчину. Додавали гептан (1 мл) і реакційну суміш охолоджували при 5 °C. Розчинник випарювали при м'якій продувці азотом з одержанням твердої речовини.

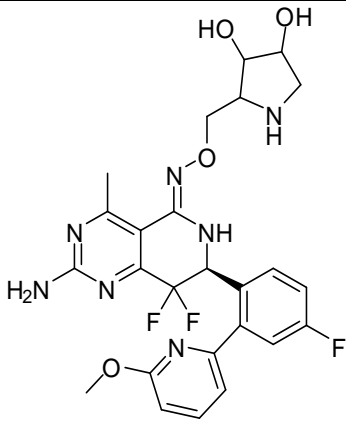
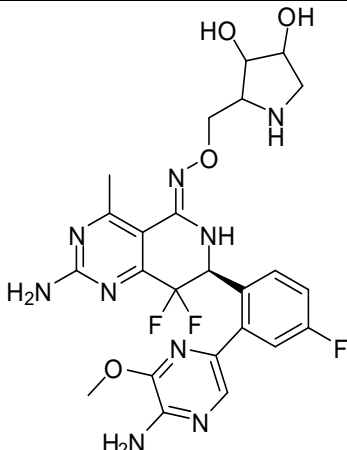
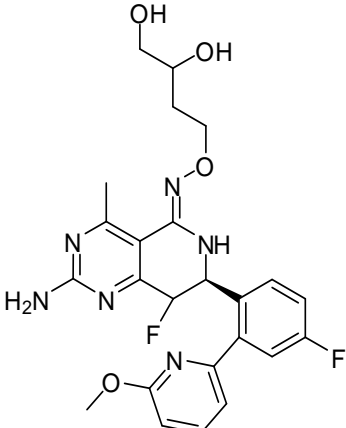
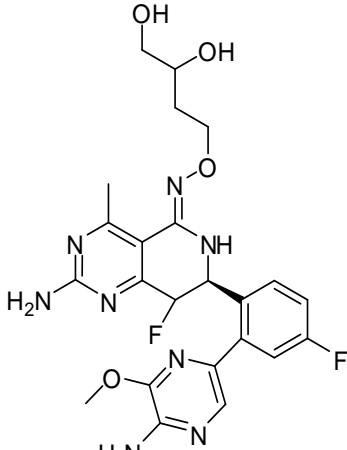
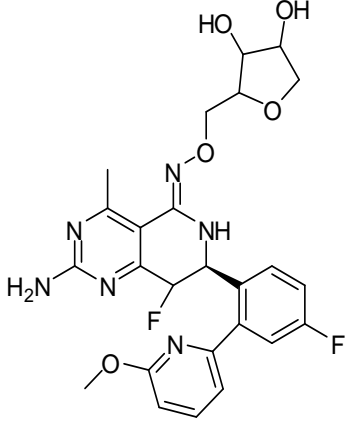
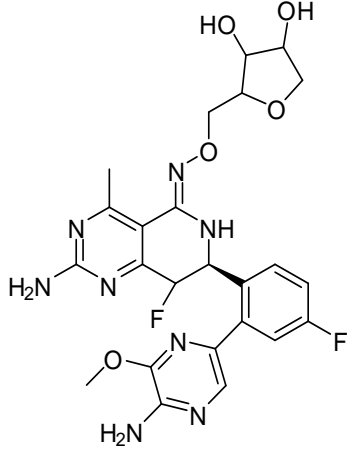
[0691] Твердий залишок досліджували методом рентгенівської дифрактометрії, диференціальної скануючої калориметрії (DSC) і термогравіметрії. На Фіг 2 показана порошкова дифрактограма, яка містить виразні лінії, що характеризують кристалічний продукт. На Фіг 3 показана термограма, одержана методом DSC, на якій видна ендотерма, що починається при 128 °C. Дана тверда речовина має точку плавлення 128 °C.

[0692] Крім того, описані вище схеми реакцій та їх варіанти можна використовувати для одержання наступних сполук. Очевидно, що при згадуванні якої-небудь сполуки мають на увазі всі різні стереоізомери.

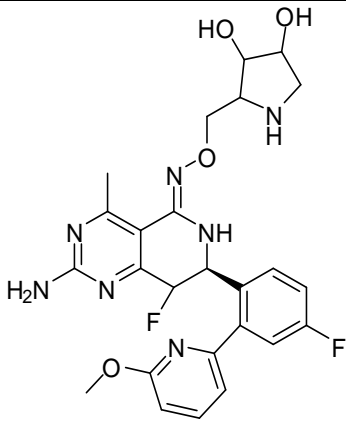
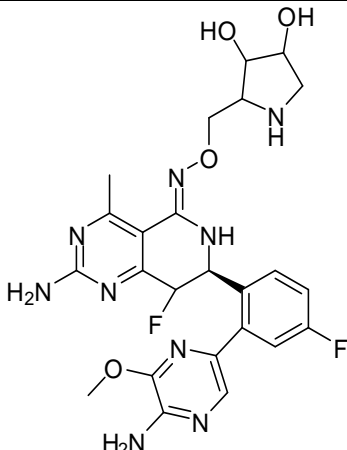
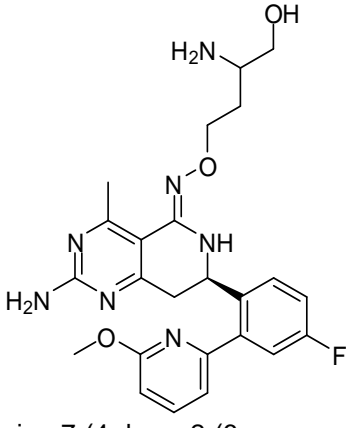
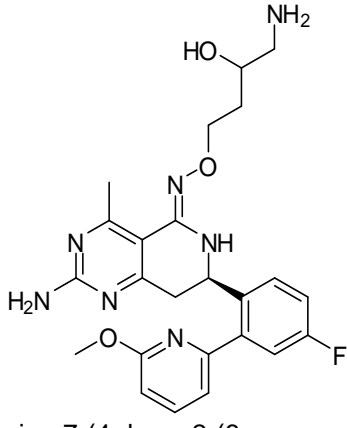
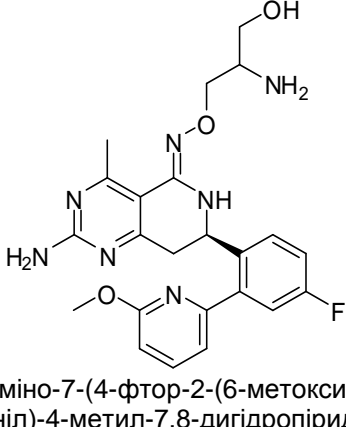
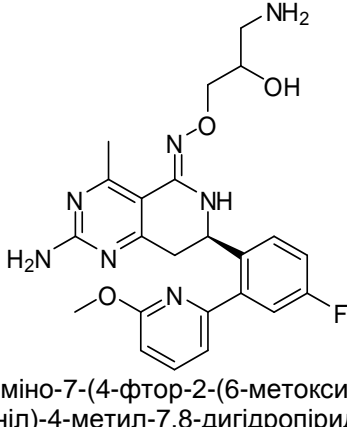
 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіразин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3,4-дигідроксибутил оксим</p>	 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3,4-дигідроксибутил оксим</p>
 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіразин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідрокси-5-метокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим</p>	 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідрокси-5-метокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим</p>

 <p>5-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіразин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)-3,4-дигідроксидигідрофуран-2(3H)-он</p>	 <p>5-(((Z)-((R)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-іліден)аміноокси)метил)-3,4-дигідроксидигідрофуран-2(3H)-он</p>
 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіразин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим</p>	 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим</p>
 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіразин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідроксипіролідин-2-іл)метил оксим</p>	 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідроксипіролідин-2-іл)метил оксим</p>

 <p>(7S,Z)-2-аміно-8,8-дифтор-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3,4-дигідроксибутил оксим</p>	 <p>(7S,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-8,8-дифтор-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3,4-дигідроксибутил оксим</p>
 <p>(7S,Z)-2-аміно-8,8-дифтор-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим</p>	 <p>(7S,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-8,8-дифтор-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим</p>

 <p>(7S,Z)-2-аміно-8,8-дифтор-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідроксипіролідін-2-іл)метил оксим</p>	 <p>(7S,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-8,8-дифтор-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідроксипіролідін-2-іл)метил оксим</p>
 <p>(7S,Z)-2-аміно-8-фтор-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3,4-дигідроксибутил оксим</p>	 <p>(7S,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-8-фтор-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3,4-дигідроксибутил оксим</p>
 <p>(7S,Z)-2-аміно-8-фтор-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим</p>	 <p>(7S,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-8-фтор-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил оксим</p>



 <p>(7S,Z)-2-аміно-8-фтор-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідроксипіролідін-2-іл)метил оксим</p>	 <p>(7S,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-8-фтор-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-(3,4-дигідроксипіролідін-2-іл)метил оксим</p>
 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3-аміно-4-гідроксибутил оксим</p>	 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-4-аміно-3-гідроксибутил оксим</p>
 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-2-аміно-3-гідроксипропіл оксим</p>	 <p>(7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он О-3-аміно-2-гідроксипропіл оксим</p>

## Приклад А. Біологічні тести

1. Тест на ферментативне зв'язування (Поляризація Флюоресценції) для інгібіторів HSP90 .

а. Одержання білка HSP90α

5

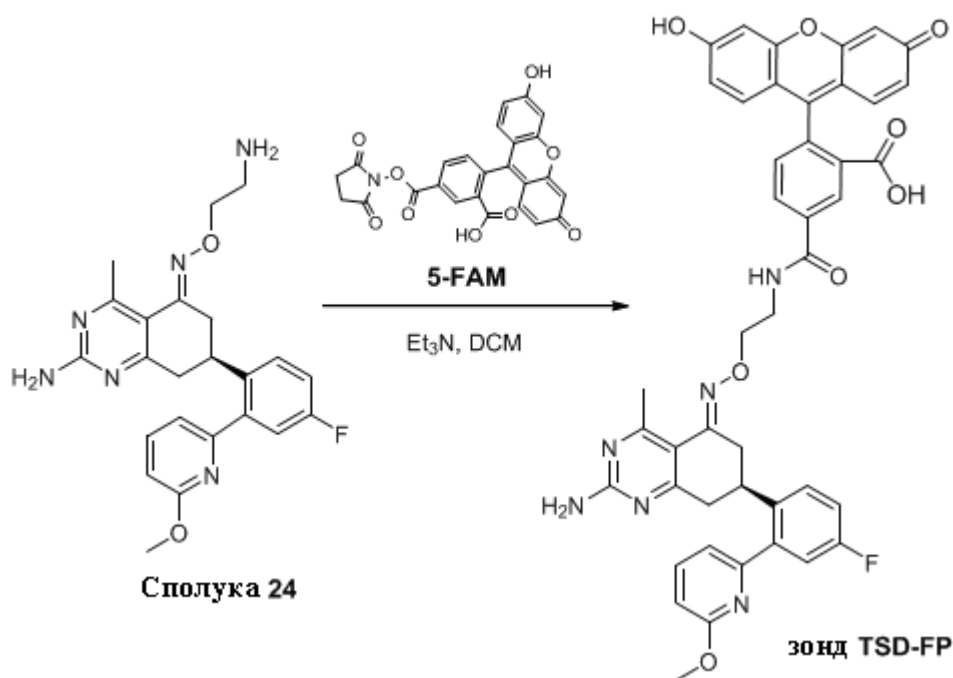
[0693] У даному прикладі описане клонування, експресія й очистка білка, що містить N-кінцевий домен HSP90α. Слід зазначити, що, як очевидно для фахівця, багато інших систем експресії й організми-хазяїни також підходять для експресії такого білка.

[0694] Послідовність людського HSP90α дикого типу добре відома у відповідній галузі; див., Chen B. et al. Genomics 2005 86:627-637. Ген, що кодує HSP90α, може бути виділений з РНК, кДНК або кДНК бібліотек. У цьому випадку, ізолювали ген, що кодує залишки 9-236 точного клону 5270926 HSP90α (ATCC). Цю частину гена, що кодує ділянку HSP90α людини, що  
 5 включає N-кінцевий нуклеотид-зв'язуючий домен HSP90α людини, клонували у вектор рЕТ28а (Novagen). Послідовності ДНК вектор представлений у списку послідовностей: SEQ ID NO: 1. Експресія цього вектора забезпечувала білок, що складається з рекомбінантного N-кінцевого нуклеотид-зв'язуючого домена HSP90α з відщеплюваною міткою з 6 залишків гістидину й сайтом розщеплення на N-кінці. Послідовність амінокислот рекомбінантного білка представлена як SEQ ID NO: 2.

[0695] Рекомбінантний N-кінцевий фрагмент His<sub>6</sub>-HSP90α експресували в E.coli (BL21) з індукцією IPTG. Суспензію клітин з 24 x 60 мл пробірок (вирощених у багатопробірковому аеруючому ферментері) лізували з використанням автоматичного пристрою для лізування зразків. Якщо коротко, залишок у кожній пробірці суспендували в 21 мл лізуючого буфера, що  
 15 складається з 50 mM Tris з pH 7.9, 50 mM NaCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.6 г/л лізоциму (Sigma) і 100 мкл/л бензонази (Novagen). Після додавання лізуючого буфера; пробірки обробляли ультразвуком протягом 75 секунд, а потім інкубували протягом 20 хвилин. Після інкубації, додавали 5 M NaCl, у результаті чого одержували кінцеву концентрацію солі, що дорівнює 400 mM. Пробірки обробляли ультразвуком протягом 50 секунд і центрифугували при 3400 об./хв. протягом 50 хв.  
 20 Збирали надосадову рідину й додавали 4 мл ProBond Ni resin (Invitrogen). Через щонайменше 30 хв, смолу відокремлювали центрифугуванням, промивали 25 mM Tris з pH 7.6, що містить 400 mM NaCl, 20 mM імідазолу, вливали в колонку і промивали 10 об'ємами колонки того ж буфера. Білок елювали з колонки з використанням 3 об'ємів колонки 25 mM Tris pH 7.6, що містить 400 mM NaCl, 400 mM імідазолу. Елюат завантажували на колонку Supedex 200 (GE Healthcare), урівноважували 25 mM Tris pH 7.6, що містить 250 mM NaCl, 0.25 mM ТСЕР, 1 mM ЕДТА, збирали пікові фракції й концентрували до ~6 мг/мл з використанням центрифужного концентратора з молекулярним ситом на 10 кДа (Millipore). Аліквоти піддавали швидкому заморожуванню в рідкому азоті й зберігали при -80 °C. Всі процедури очистки виконували при 4 °C.

b. Одержання зонду поляризації флюоресценції.

[0696] Розробляли й синтезували невеликі молекули із флюоресцентною міткою як зондом (TSD-FP зонда) для визначення афінності зв'язування тестуємої сполуки з білками HSP90. Синтез невеликої молекули, (S,E)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідрохіназолін-5(6H)-он О-2-аміноетил оксиму (Сполука 24) описаний вище в Прикладвх  
 35 24 й 25. Зонд TSD-FP готували, згідно наступній процедури:



[0697] У посуд на 4 мл, що містить розчин Сполуки 24 (5 мг, 0.00908 ммоль, 1.0 екв.) у дихлорметані (0.6 мл) і триетиламіні (6.3 мкл., 0.0454 ммоль) додали розчин (5-((2,5-діокспіролідін-1-ілокси)карбоніл)-2-(6-гідрокси-3-оксо-3Н-ксантен-9-іл)бензойної кислоти (5-FAM, 4.7 мг, 0.01 ммоль, 1.1 екв.) у дихлорметані (0.4 мл); суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення реакції, яку визначали шляхом РХ/МС, реакційну суміш розбавляли MeOH й очищали безпосередньо шляхом препаративної ВЕРХ із одержанням зонда TSD-FP у формі білої твердої речовини (6.8 мг, 75%). ESI-МС: m/z 795.4 (M+H)<sup>+</sup>.

с. In vitro тестування ферментативної активності інгібіторів HSP90.

[0698] Інгібуючу дію сполук згідно із даним винаходом відносно HSP90α визначали в тесті на поляризацію флюоресценції. Тести проводили в чорному 384-лунковому планшеті в буфері, що містить 25 mM HEPES з pH 7.3, 150 mM NaCl, 0.1 mM EDTA, 0.01% Brij35, 1 mM DTT.

[0699] У кожну лунку для тестування додавали аліквоту буфера, 2 мкл. тестуємої сполуки 10% ДМСО, 4 мкл. 6.25 нм зонда TSD FP, 4 мкл. 12.5 нм очищеного білка HSP90α. Як позитивний контроль використовували 1 мкМ гелданаміцину (GM) замість тестуємої сполуки (GM з природним бензохіноном-ансаміцином, про який відомо, що він зв'язується з N-кінцевим АТФ-зв'язуючим карманом HSP90 й інгібує зв'язування АТФ в АТФ-залежні види активності шаперонів). Як негативний контроль не додавали інгібітор. Суміші для аналізу інкубували протягом 60 хв. протягом ночі (960 хв.). Інтенсивність флюоресценції в сумішах для аналізу (після 60 хв. й інкубації протягом ночі) реєстрували на приладі Analyst HT (Molecular Devices) при довжині хвилі збудження 485 нм і довжині хвилі випускання 535 нм.

d. Розрахунок значень IC<sub>50</sub>

[0700] Значення IC<sub>50</sub> може бути розраховане шляхом нелінійної апроксимації кривої концентрацій сполуки й сигналів FP стандартним рівнянням IC<sub>50</sub>. Див., J. Kim et al. "Development of a Fluorescence Polarization Assay for the Molecular Chaperone Hsp90" J. Biomolecular Screening 2004 9(5).

[0701] Процентне інгібування HSP90 при даній концентрації сполуки визначається як :

$100\% \times [1 - (FP_{\text{сполуки}}/FP_{\text{«порожній»}})]$ ,

де FP сполука – це спостережувана поляризована флюоресценція при даній концентрації тестуємої сполуки, FP«порожній» – це спостережувана поляризована флюоресценція в присутності лише середовища.

[06702] Значення pIC<sub>50</sub> (негативний логарифм молярної концентрації сполуки, що забезпечує 50% інгібування) тестуємої сполуки розраховують шляхом апроксимації кривої нелінійним методом найменших квадратів відповідно до рівняння:

Процентне інгібування =  $100\% / (1 + (10^{-pIC_{50}}/10 \log[I]))$

кривої процентного інгібування залежно від концентрації сполуки. Концентрацію тестуємої сполуки, що забезпечує 50% інгібування (IC<sub>50</sub>) обчислюють шляхом зведення 10 у мінус pIC<sub>50</sub> ступінь (10<sup>-pIC<sub>50</sub></sup>).

[0703] Як еталонні сполуки тестували відомі інгібітори HSP90, гелданаміцин (GM) і 17 аліламіно, 17-деметоксигелданаміцин 17-AAG). Результати представлені в Таблиці 1. Слід зазначити, що ці два інгібітори продемонстрували залежність зв'язування HSP90 від часу, яка не є звичайною для низькомолекулярних інгібіторів згідно із даним винаходом.

Таблиця 1

Значення IC<sub>50</sub> відомих інгібіторів HSP90

Стандартні сполуки	IC <sub>50</sub> (нм) після інкубації протягом 1 години	IC <sub>50</sub> (нм) після інкубації протягом ночі
Гелданаміцин	90	10
17-AAG	400	110

## 2. Аналіз життєздатності клітин

[0704] Пухлинні клітини ліній BT-474, HT-29, K-562 й MKN-45 готували відповідно до інструкцій постачальників (American Type Culture Collection, Rockville, MD або Human Science Research Resources Bank, Osaka, Японія). Клітини висівали в 96-лункові мікропланшети для культивування тканин у концентрації 5,000-25,000 клітин на лунку й культивували протягом 24 годин, після чого додавали сполуки або середовище – ДМСО (диметилсульфоксид). Зразок, у якому клітини обробляли тільки ДМСО використовували як негативний контроль, а зразок, у якому клітини обробляли 17-AAG використовували як позитивний контроль. Після 72 годин

обробки тестуємою сполукою визначали перетворення солі тетразолію MTS (Promega, Madison, WI, США) метаболічно активними клітинами шляхом вимірювання  $OD_{490nm}$  на зчитуючому пристрої для мікропланшетів Spectramax (Molecular Devices, San Diego, CA, США). Для одержання кривих концентрацій – відповідь клітини обробляли в дуплікатах рядом серійних розведень (кінцева концентрація ДМСО становила 0.5%). Відсоток життєздатних клітин визначали шляхом корекції на фон й нормування на лунки, оброблені ДМСО. Значення  $EC_{50}$  для інгібування життєздатності клітин розраховували за допомогою програмного модуля XLfit4 Microsoft Excel.

### 3. Аналіз індукції HSP70 $\beta$

[0705] Репортерний вектор HSP70 $\beta$ / $\beta$ -галактозидаза був придбаний в Stressgen Bioreagents Corporation (Victoria, BC, Канада). Цей вектор тимчасово трансфекували в 2 мільйони клітин HeLa у чашках площею 10  $cm^2$  відповідно до протоколу Stressgen з використанням реагенту для трансфекції на основі ліпідів HeLaMONSTER (Mirus Bio Corporation, Madison, WI, США). Потім клітини послідовно висівали в 96-лункові планшети в концентрації 20,000 клітин/лунку й після 24 годинного відновлення вносили тестуємою сполуку на 10 годин. Для одержання кривих концентрація – відповідь клітини обробляли в дуплікатах рядом серійних розведень (кінцева концентрація ДМСО становила 0.5%). Для вимірювання активності  $\beta$ -галактозидази готували лізати з використанням системи Galacto-Star (Applied Biosystems, Bedford, MA, США). Реєстрували загальну неінфрачервону люмінесценцію на зчитуючому пристрої для планшетів EnVision (Perkin Elmer, Turku, Фінляндія). Значення  $EC_{50}$  для індукції HSP70 $\beta$ / $\beta$ -галактозидази розраховували з використанням програмного модуля для апроксимації кривих XLfit4 Microsoft Excel. Зразок, у якому клітини обробляли тільки ДМСО використовували як негативний контроль, а зразок з 17-AAG використовували як позитивний контроль.

### 4. Аналіз білка-клієнта HSP90 HER-2 методом

[0706] 1 Мільйон клітин SKOV3 (Американська колекція типових культур, Rockville, MD) висівали в лунки площею 35  $mm^2$  у середовищі McCoy's 5A, що містить 10% фетальної бичачої сироватки. Через 24 години після висівання, клітини обробляли сполуками в 2,5-кратних серійних розведеннях у ДМСО (кінцева ДМСО становила 0.5%). Після 16 годин інкубації з тестуємою сполукою готували лізати цільних клітин шляхом лізування в 62.5 mM Tris-HCl з pH 7,1% додецилсульфату натрію, 10% гліцерину. Білки розділяли шляхом електрофорезу в поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію й переносили на мембрани із ПВДФ. Мембрани зондували підходящими первинними антитілами з наступною інкубацією із вторинними антитілами, кон'югованими з барвником IRDye 680 або 800CW (Li-Cor, Lincoln, NE). HER-2/ERBB2 аналізували з використанням моноклональних антитіл (Cell Signaling Technologies, Danvers, MA). Рівні загального HSP70 аналізували з використанням моноклонального антитіла миші (Stressgen, Ann Arbor, MI). Як контроль наважки білків використовували PCNA (ядерний антиген проліферуючих клітин), детектування здійснювали з використанням моноклонального антитіла (Calbiochem, San Diego, CA). Блоти сканували на приладі Odyssey (Li-Cor, Lincoln, NE), сигнали, що відповідають PCNA й HER-2/ERBB2 вимірювали з використанням програмного забезпечення Li-Cor. Значення для  $EC_{50}$  зниження кількості загального білка HER-2/ERBB2 одержували шляхом апроксимації кривої відносно загального сигналу HER-2/ERBB2 до сигналу PCNA у програмі XLfit4 Microsoft Excel.

Приклад В. Афінітність зв'язування сполук згідно із даним винаходом з *in vitro* HSP90.

[0707] Значення ферментативної активності сполук згідно із даним винаходом відносно HSP90 визначали з використанням методу, розкритого в Прикладі А-1. Сполуки згідно із даним винаходом є інгібіторами HSP90; при цьому значення  $IC_{50}$  прикладів сполук зазвичай становлять менше 1 мкМ, і більш типово, менше 100 нм. Значення  $IC_{50}$  обраних сполук наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2

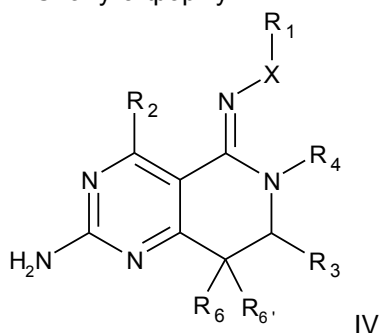
$IC_{50}$  прикладів сполук відносно HSP90

№ сполуки	Афінітність зв'язування
	$IC_{50}(nm)$
33	4
35	13
37	6
40	10
45	10

58	5
59	8
61	3
65	10
75	10
78	4
79	6
83	8
85	4
93	8
96	13
99	8

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули:

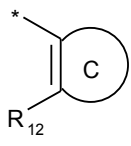


або її таутомер, стереоізомер або фармацевтично прийнятна сіль, де  
X являє собою O;

R<sub>1</sub> являє собою -L-R<sub>45</sub>;

10 R<sub>2</sub> являє собою водень або метил;

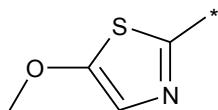
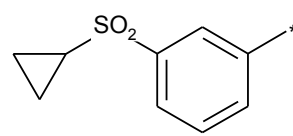
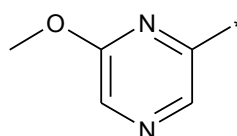
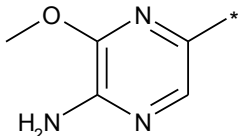
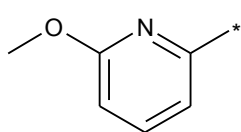
R<sub>3</sub> являє собою формулу



де

цикл С являє собою (C<sub>4-6</sub>)арил, який є заміщеним галогеном;

15 R<sub>12</sub> вибраний з групи, що складається з



R<sub>4</sub> являє собою водень;

R<sub>6</sub> і R<sub>6'</sub> обидва являють собою водень;

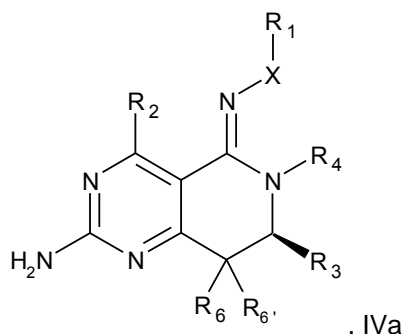
20 R<sub>45</sub> вибраний з групи, що включає водень, аміно і гідроксил;

L являє собою (-CR<sub>46</sub>R<sub>47</sub>)<sub>n</sub>;

n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5;

R<sub>46</sub> і R<sub>47</sub> кожний незалежно вибраний з групи, яка включає водень, гідроксил, аміно, (C<sub>1-6</sub>)алкіл і гідроксі(C<sub>1-6</sub>)алкіл.

25 2. Сполука за п. 1, яка має формулу



3. Сполука за п. 1 або 2, в якій L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_5$ .
4. Сполука за п. 1 або 2, у якій L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_4$ .
5. Сполука за п. 1 або 2, у якій L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_3$ .
6. Сполука за п. 1 або 2, у якій L являє собою  $(-CR_{46}R_{47})_2$ .
7. Сполука за п. 1 або 2, у якій L являє собою  $-CR_{46}R_{47}$ .
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, в якій  $R_2$  являє собою водень.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, в якій  $R_2$  являє собою метил.
10. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає:
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-2,3-дигідроксипропіл оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропіл оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-3,4-дигідроксибутил оксим;
  - (7R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-3,4-дигідрокси-4-метилпентил оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(3'-(циклопропілсульфоніл)-5-фторбіфеніл-2-іл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-2,3-дигідроксипропіл оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-2-аміно-3-гідроксипропіл оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(2-(5-аміно-6-метоксипіразин-2-іл)-4-фторфеніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіразин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(2-метокситіазол-4-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-4,5-дигідроксипентил оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3-аміно-2-гідроксипропіл оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-3-гідроксипропіл оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-4-гідроксибутил оксим;
  - (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-4,5-дигідроксипентил оксим;
- або її фармацевтично прийнятна сіль.
11. Сполука за п. 1, яка являє собою (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(S)-3,4-дигідроксибутил оксим, або її фармацевтично прийнятна сіль.
12. Сполука за п. 1, яка являє собою (R,Z)-2-аміно-7-(4-фтор-2-(6-метоксипіридин-2-іл)феніл)-4-метил-7,8-дигідропіrido[4,3-d]піримідин-5(6H)-он O-(R)-2,3-дигідроксипропіл оксим, або її фармацевтично прийнятна сіль.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де вказана сполука має форму фармацевтично прийнятної солі.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де вказана сполука присутня у вигляді суміші стереоізомерів.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де вказана сполука являє собою єдиний стереоізомер.

16. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким із пп. 1-15 і фармацевтичний наповнювач.
17. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-15 як лікарського засобу.
18. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-15 для лікування раку, запалення, запального захворювання кишечника, псоріазу, артриту або відторгнення трансплантата.

**Послідовність кДНК людини, що кодує залишки 9-236 HSP90α людини**  
(включаючи старт-кодон и стоп-кодон)

[SEQ. ID NO: 1]

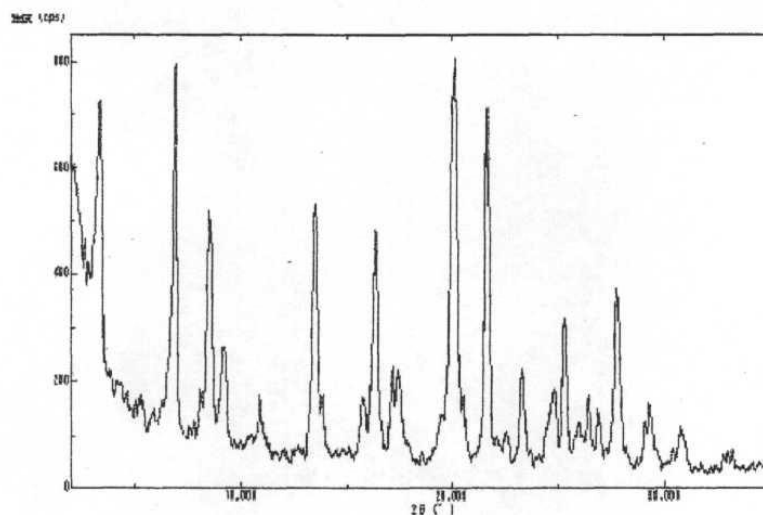
ATGGACCAAC	CGATGGAGGA	GGAGGAGGTT	GAGACGTTCC	CCTTTCAGGC	AGAAATGGCC	60
CAGTTGATGT	CATIGATCAT	CAATACCTTC	TACTCGAACA	AAGAGATCTT	TCIGAGAGAG	120
CTCATTTCAA	ATTCAICAGA	TGCATGGAC	AAAATCCGGT	ATGAAAGCTT	GACAGATCCC	180
AGTAAATTAG	ACICIGGGAA	AGAGCIGCAT	ATTACCTTA	TACCGAACAA	ACAAGAICGA	240
ACTCICACTA	TTGTGGATAC	TGGAATTGGA	ATGACCAAGG	CTGACTTGGT	CAATAACCTT	300
GGTACTATCG	CCAAGTCTGG	GACCAAAGCG	ITCATGGAAG	CTTTCAGGC	TGGTGCAGAT	360
ATCICTAIGA	TTGGCCAGTT	CGGIGTTGGT	TTTTATCTCG	CTTATTTGGT	TGCTGAGAAA	420
GTAACITGTA	TCACCAACA	TAACGATGAT	GAGCAGTACG	CTTGGGAGTC	CTCAGCAGGG	480
GGATCATTCA	CAGTGAGGAC	AGACACAGGT	GAACCTATGG	GTGCTGGAAC	AAAAGTTATC	540
CTACACCTGA	AAGAAGACCA	AACTGAGTAC	TTGGAGGAAC	GAAGAATAAA	GGAGATTGIG	600
AAGAAACATT	CTCAGTTTAT	TGGATATCCC	ATTACTCTTT	TTGTGGAGAA	GGAACGIGAT	660
AAAGAAGTAA	GCGATGATGA	GGCTGAATAA				690

**Послідовність амінокислот для залишків 9-236 HSP90α людини з N-кінцевою бх-гістидиновою міткою и сайтом розщеплення (підкреслені)**

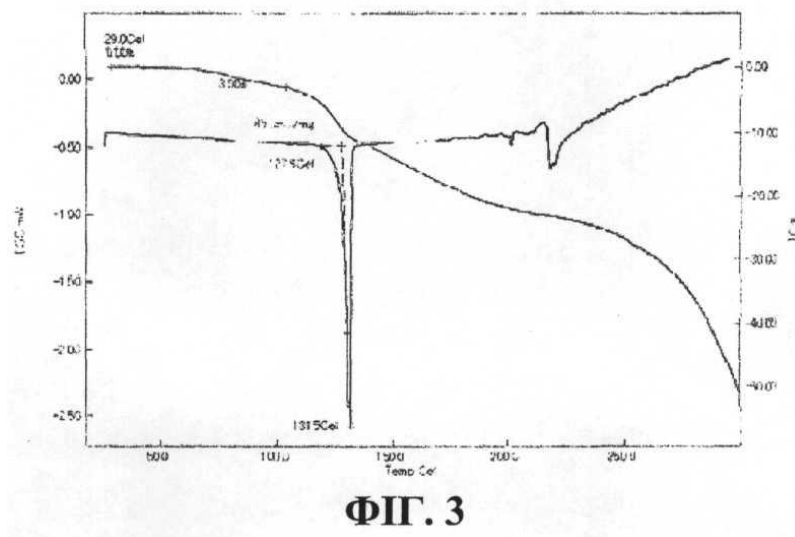
[SEQ. ID NO: 2]

<u>MGSSHHHHHH</u>	<u>SSGLVPRGSH</u>	MDQPMEEEEV	ETFAFQAEIA	QLMSLIINTF	YSNKEIFLRE	60
LISNSSDALD	KIRYESLTDP	SKLDSGKELH	INLIPNKQDR	TLTIIVDTGIG	MTKADLVNNL	120
GTHAKSGTGA	FMEALQAGAD	ISMIGQFGVG	FYSAYLVAEK	VIVITKHND	EQYAWESSAG	180
GSFTVTRDTG	EPMGRGTVKI	LHLKEDQTEY	LEERRIKKIV	KKHSQSIGYP	ITLFVEKERD	240
KEVSDDEAE						

**ФІГ. 1**



**ФІГ. 2**




---

Комп'ютерна верстка В. Мацело

---

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

---

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