



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96304 (13) C2

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 2-МЕТИЛМОРФОЛІН ПІРИДО-, ПІРАЗО- І ПІРИМІДО-ПІРИМІДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ mTOR

1

2

(21) а200902219

(22) 21.08.2007

(24) 25.10.2011

(86) PCT/GB2007/003179, 21.08.2007

(31) 60/823,311

(32) 23.08.2006

(33) US

(31) 60/938,776

(32) 18.05.2007

(33) US

(46) 25.10.2011, Бюл.№ 20, 2011 р.

(72) ДАГГАН ХЕДЕР МЕРІ ЕЛЛЕН, GB, ЛЕРУ ФРЕДЕРІК ЖОРЖ МАРІ, FR/GB, МАЛАГУ КАРИНЕ, FR/GB, МАРТІН ХІЛЛ МОРРИСОН БАПП, GB, МІ-НЕР КЕЙТ АЛЛАН, GB, СМІТ ГРЕЙМ КАМЕРОН МАППІ, GB

(73) КУДОС ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ ЛІМІТЕД, GB

(56) EP 1277 738 A1; 22.06.2003

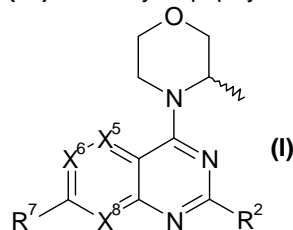
HAYAKAWA et al. "Synthesis and biological evaluation of 4-morpholino-2-phenylquinazolines and related derivatives as novel PI3 kinase p110alpha inhibitors". Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2006. - vol. 14. - No. 20. - pp. 6847-6858.

US 5990 117 A; 23.11.1999

US 4 560 685 A; 24.12.1985

WO 2007/060404 A; 31.05.2007

(57) 1. Сполука формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

один або два з X^5 , X^6 і X^8 являють собою N, а інші являють собою CH; R^7 вибирають із галогену, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, необов'язково заміщеної 5-20-членної гетероарильної групи або необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи,де R^{O1} і R^{S1} вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-20-членної гетероарильної групи або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи; R^{N1} і R^{N2} незалежно вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-20-членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, або R^{N1} і R^{N2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів; R^{C1} вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-20-членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи або $NR^{N8}R^{N9}$, де R^{N8} і R^{N9} незалежно вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-20-членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, або R^{N8} і R^{N9} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів; R^{S2a} вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-20-членної гетероарильної групи або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи; R^{N7a} і R^{N7b} вибирають із H і C_{1-4} алкільної групи; R^2 вибирають із H, галогену, OR^{O2} , SR^{S2b} , $NR^{N5}R^{N6}$, необов'язково заміщеної 5-20-членної гетероарильної групи і необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи,де R^{O2} і R^{S2b} вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-20-членної гетероарильної групи або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи; R^{N5} і R^{N6} незалежно вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-20-членної гетероарильної групи і необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, або R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів.

2. Сполука формули Ia або Ib:

(13) C2

(11) 96304

(19) UA

5. Сполука за будь-яким з пунктів 1-3, де X^6 являє собою CH і X^5 і X^8 являють собою N .

6. Сполука за будь-яким з пунктів 1-4, де X^8 являє собою N .

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^7 вибирають із необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, OR^{O1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$ і $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$.

8. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6, де R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну або пиридильну групу.

9. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6, де R^7 являє собою OR^{O1} і R^{O1} являє собою C_{1-7} алкільну групу, яка може бути заміщена.

10. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6, де R^7 являє собою $NR^{N1}R^{N2}$ і R^{N2} являє собою H .

11. Сполука відповідно до пункту 10, де R^{N1} являє собою C_{3-7} циклоалкіл.

12. Сполука відповідно до пункту 10, де R^{N1} являє собою C_{5-6} арил.

13. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6, де R^7 являє собою $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$ і R^{N7a} переважно являє собою H .

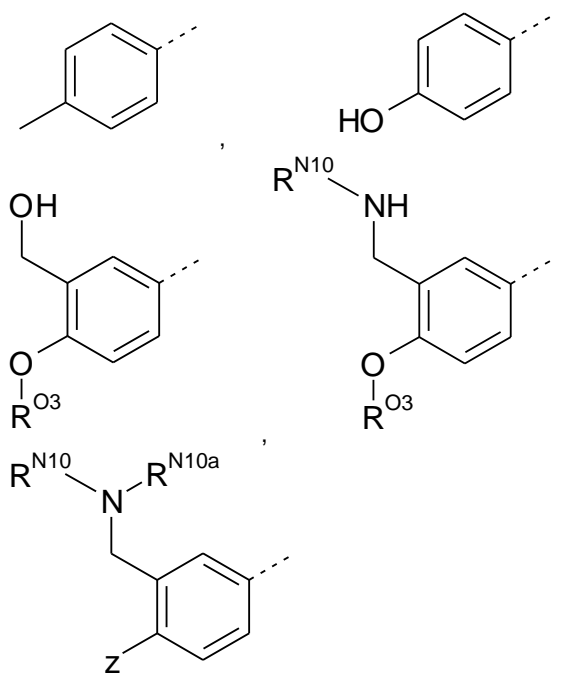
14. Сполука відповідно до пункту 13, де R^{C1} вибирають із необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, C_{3-20} гетероциклілу, C_{1-7} алкілу й $NR^{N8}R^{N9}$, де R^{N8} являє собою водень і R^{N9} являє собою C_{1-7} алкіл.

15. Сполука за будь-яким з пунктів 1-6, де R^7 являє собою $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$ і R^{N7b} являє собою H .

16. Сполука відповідно до пункту 15, де R^{S2a} являє собою C_{1-7} алкіл.

17. Сполука відповідно до пункту 8, де R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну групу, де необов'язкові замісники переважно вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, сульфонаміно (наприклад $-NHS(=O)_2C_{1-7}$ алкіл), аміно (наприклад $-NH_2$, C_{5-6} ариламіно, C_{1-7} алкіламіно, і ді- $(C_{1-7}$ алкіл)аміно) і амідо (наприклад $-CONH_2$, $-CONHC_{1-7}$ алкіл, $-CON(C_{1-7}$ алкіл) $_2$ і $-CONH$ гетероциклілу) і де заміщувальні алкільні, алкокси або арильні групи необов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{5-6} арилу, $-NHS(=O)_2C_{1-7}$ алкілу, C_{5-6} ариламіно, ді- $(C_{1-7}$ алкіл)аміно й C_{1-7} алкіламіно.

18. Сполука відповідно до пункту 8, де R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну групу, вибрану з



де

Z являє собою H , F або OR^{O3} ,

R^{O3} вибирають із водню або необов'язково заміщеної C_{1-6} алкільної групи;

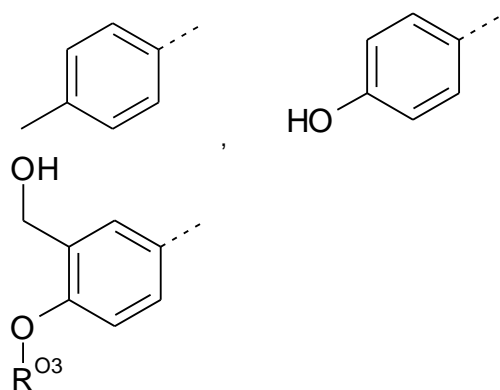
R^{N10} вибирають із водню, $C(O)R^{C2}$, $C(S)R^{C3}$, SO_2R^{S3} , необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероциклільної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи, де R^{C2} і R^{C3} вибирають із H ,

необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи або $NR^{N11}R^{N12}$, де R^{N11} і R^{N12} незалежно вибирають із H , необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероциклільної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, або R^{N11} і R^{N12} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів; і R^{S3} вибирають із H , необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероарильної групи або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи;

R^{N10a} вибирають із водню або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи; або

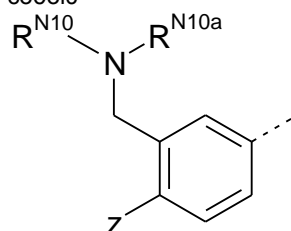
R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів.

19. Сполука відповідно до пункту 8, де R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну групу, вибрану з



де R^{O3} вибирають із водню або необов'язково заміщеної C_{1-6} алкільної групи.

20. Сполука відповідно до пункту 8, де R^7 являє собою



де Z являє собою H, F або OR^{O3} ;

R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептил, $-CH_2$ циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу;

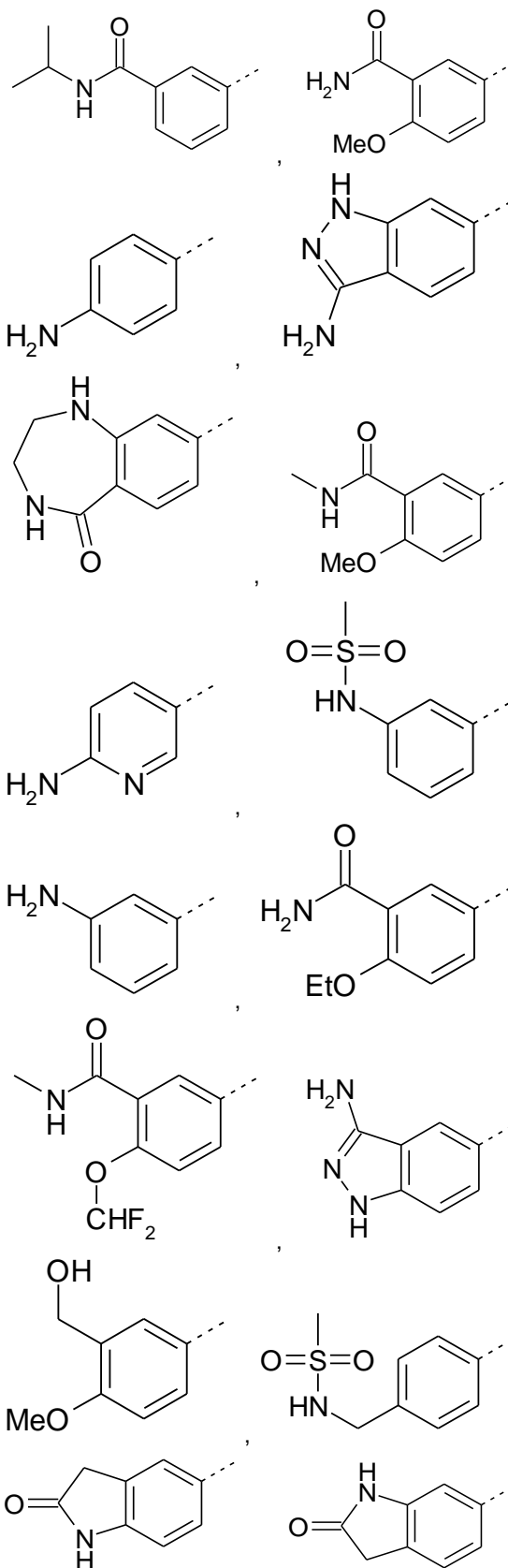
R^{N10a} являє собою водень; або

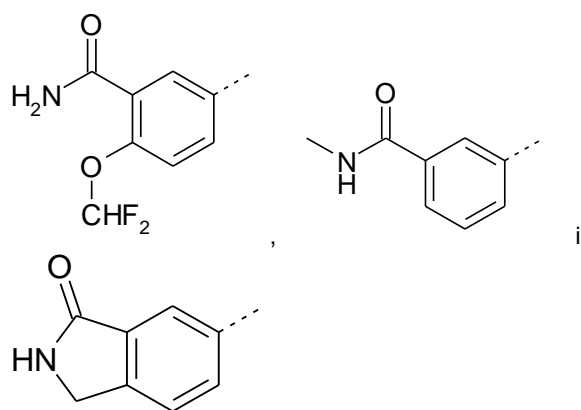
R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів;

і де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси.

21. Сполука відповідно до пункту 8, де R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну групу, де необов'язкові замісники вибирають із фтору, гідроксилу, ціано, нітро, метилу, метокси, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CONHCH_2CH_2F$, $-CONHCH_2CHF_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONMeEt$, $-CONMe_2$, N-метилпіперазинілкарбонілу й 4-гідроксипіперидинілкарбонілу

22. Сполука відповідно до пункту 7, де R^7 вибирають із

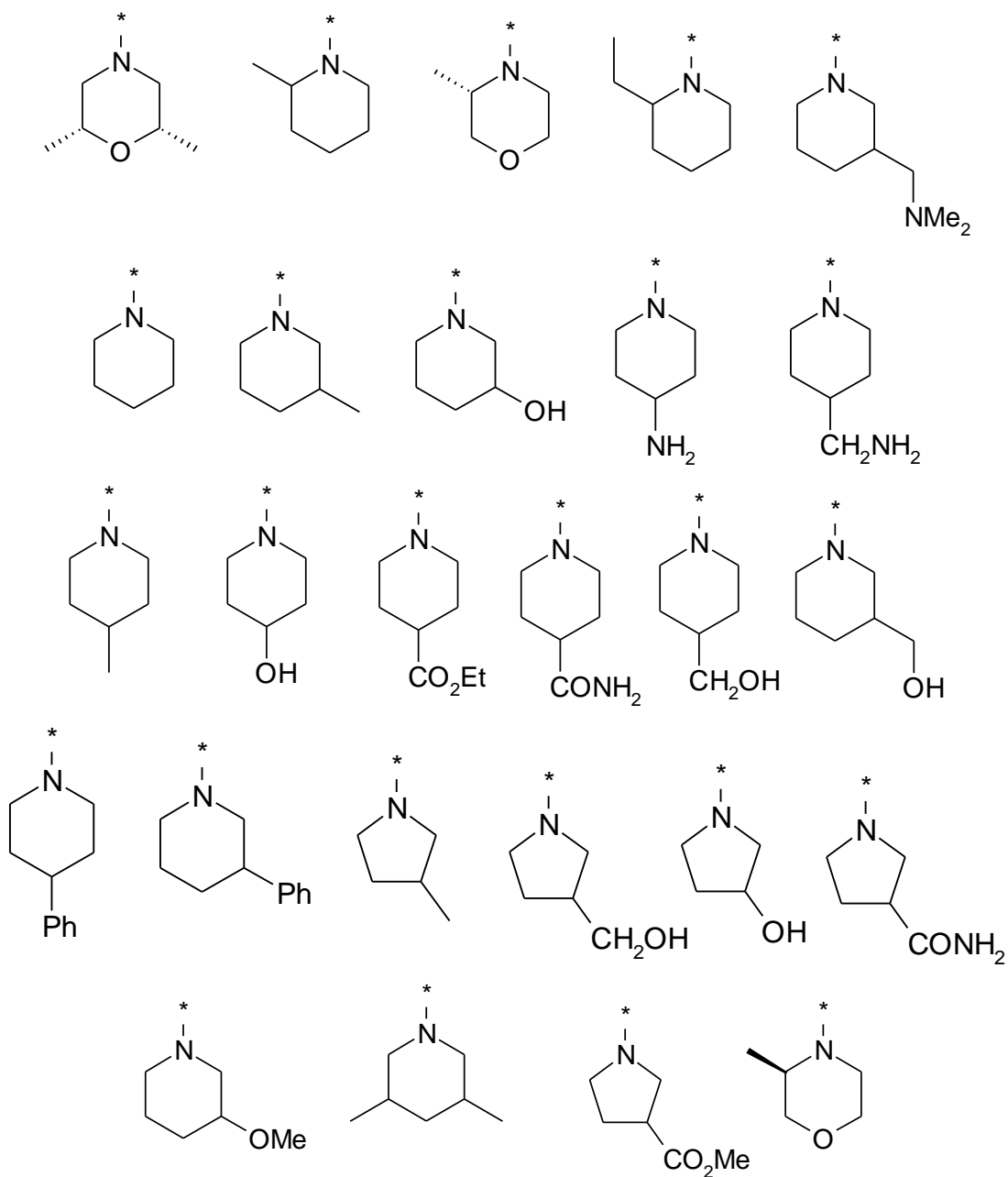




23. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів, яке може бути необов'язково заміщене.

24. Сполука відповідно до пункту 23, де R^2 вибирають із морфоліно, тіоморфоліно, піперадинілу, піперазинілу, гомопіперазинілу й піролідінілу.

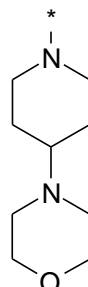
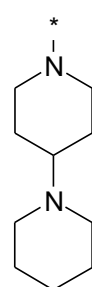
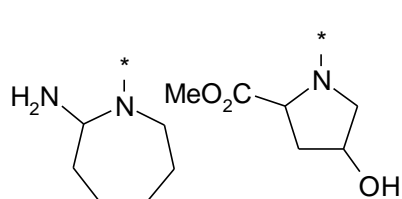
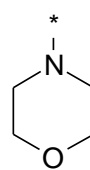
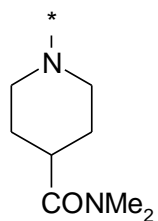
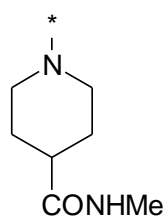
25. Сполука відповідно до пункту 23, де R^2 являє собою



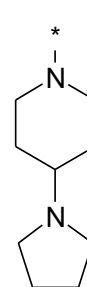
11

96304

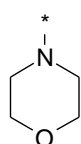
12



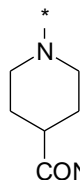
або



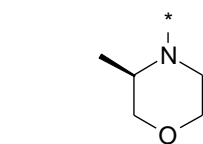
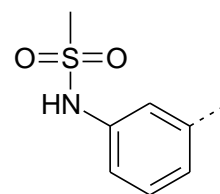
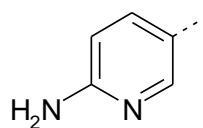
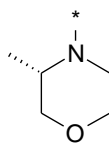
26. Сполука відповідно до пункту 23, де R² являє собою



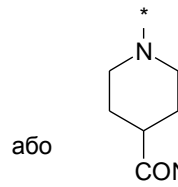
або



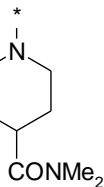
або



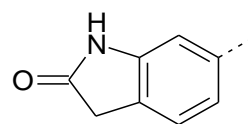
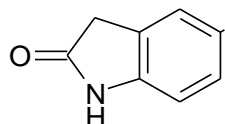
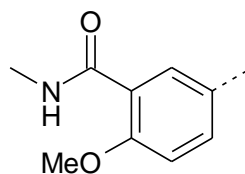
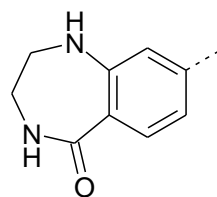
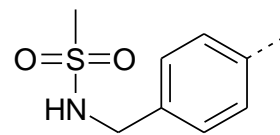
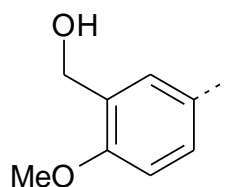
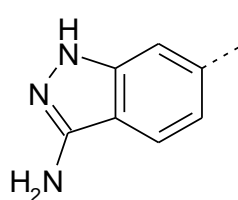
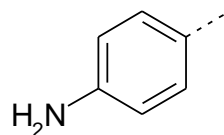
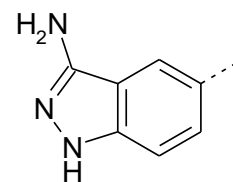
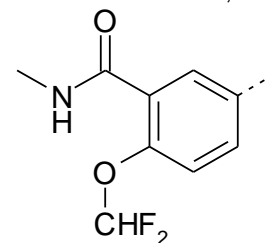
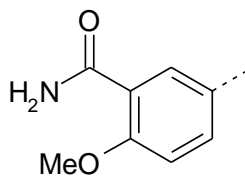
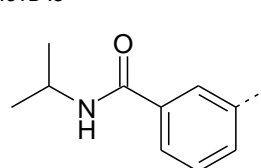
або

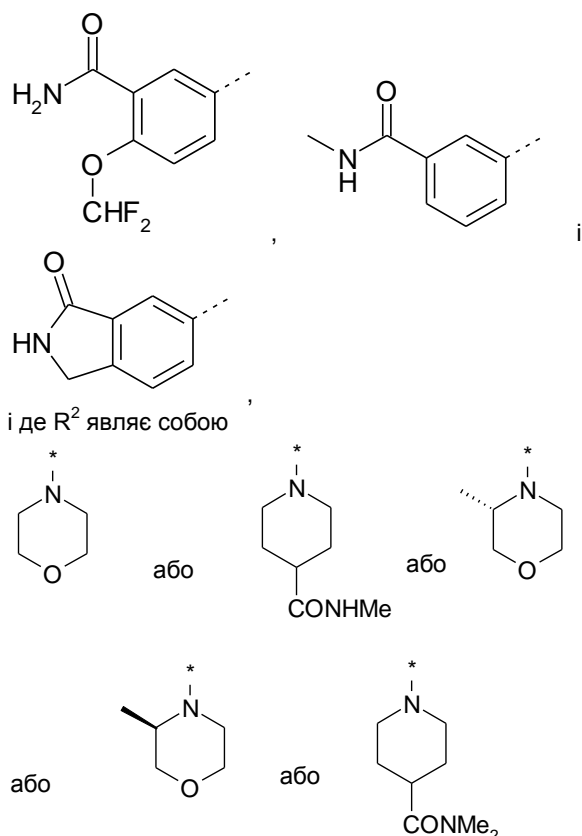


або



27. Сполука відповідно до пункту 7, де R⁷ вибирають із





28. Сполука відповідно до пункту 1, вибрана з будь-якої сполуки із Прикладів.

29. Сполука відповідно до пункту 1, вибрана з будь-якої сполуки із Прикладів 1bu, 1ce, 12b, 18de, 18dg, 18j, 1ar, 19e, 19h, 19i, 19l, 19m, 19n, 19o, 18n, 18o, 18z, 18aa, 18ag, 18ai, 18al, 1v, 18az, 1ah, 7e, 7i, 7j, 5d, 5f, 4v, 4ab, 4aj, 5t, 5u, 5w, 5x, 5y, 5z, 3f, 3g, 18bp, 18bs, 18bv, 18by, 18cb, 18cv, 1aw, 3u, 1bf, 18ct, 19q, 19s, 19u, 19v, 19w, 1au, 5r, 4t, 18dj, 1cl, 2d, 2e, 1cs, 2h, 2j, 1cw, 1bo, 1bp, 1j, 1bx, 1by, 1cf, 1ci, 1cj, 4an, 4ap, 4av, 12d, 18dh, 18di, 6a, 1n, 1p, 1q, 18e, 18h, 19b, 19c, 19f, 19k, 18p, 1bd, 18w, 18ab, 18af, 18aj, 18aq, 18as, 18av, 18ay, 18bb, 18bc, 18bf, 18bl, 1ab, 4p, 9a, 1av, 3a, 5b, 5c, 5e, 5g, 4aa, 4ad, 4ah, 5v, 3e, 18bq, 18bt, 18bz, 18ca, 18cd, 18cg, 18ci, 18bx, 5n, 1am, 1ao, 18cn, 18cx, 1bk, 13b, 4g, 5s, 4q, 18dd, 1cp, 1cq, 2f, 2g, 13g, 1cv, 1ct, 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 1e, 1bz, 1cc, 1k, 1cg, 1l, 4al, 4am, 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4au, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 19j, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18ac, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw, 18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 19p, 3l, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co, 3ad, 1cj, 1ck, 1ct, 1cu, 1cz, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dt, 1du, 1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ec, 1ed, 1ee, 18dm, 18dn і 18do.

1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ec, 1ed, 1ee, 18dm, 18dn і 18do.

30. Сполука відповідно до пункту 1, вибрана з будь-якої сполуки із Прикладів 1bo, 1bp, 1j, 1bx, 1by, 1cf, 1ci, 1cj, 4an, 4ap, 4av, 12d, 18dh, 18di, 6a, 1n, 1p, 1q, 18e, 18h, 19b, 19c, 19f, 19k, 18p, 1bd, 18w, 18ab, 18af, 18aj, 18aq, 18as, 18av, 18ay, 18bb, 18bc, 18bf, 18bl, 1ab, 4p, 9a, 1av, 3a, 5b, 5c, 5e, 5g, 4aa, 4ad, 4ah, 5v, 3e, 18bq, 18bt, 18bz, 18ca, 18cd, 18cg, 18ci, 18bx, 5n, 1am, 1ao, 18cn, 18cx, 1bk, 13b, 4g, 5s, 4q, 18dd, 1cp, 1cq, 2f, 2g, 13g, 1cv, 1ct, 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 1e, 1bz, 1cc, 1k, 1cg, 1l, 4al, 4am, 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4au, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 19j, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18ac, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw, 18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 19p, 3l, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co, 3ad, 1cj, 1ck, 1ct, 1cu, 1cz, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dt, 1du, 1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ec, 1ed, 1ee, 18dm, 18dn і 18do.

31. Сполука відповідно до пункту 1, вибрана з будь-якої сполуки із Прикладів 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 1e, 1bz, 1cc, 1k, 1cg, 1l, 4al, 4am, 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4au, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 19j, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18ac, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw, 18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 19p, 3l, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co, 3ad, 1cj, 1ck, 1ct, 1cu, 1cz, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dt, 1du, 1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ec, 1ed, 1ee, 18dm, 18dn і 18do.

32. Сполука відповідно до пункту 1, вибрана з будь-якої сполуки із Прикладів 1a, 1u, 1al, 1ap, 1at, 1az, 1co, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dp, 1dq, 1dr, 1ds, 1dt, 1du, 1dy, 1ec, 1ee, 12d, 14b, 18dn і 18do.

33. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-32 і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

34. Сполука за будь-яким з пунктів 1-32 для застосування в способі лікування людини або тварини.

35. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-32 для приготування лікарського засобу для лікування захворювання, яке поліпшується шляхом інгібування mTOR.

36. Сполука за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як лікарського засобу.

37. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для одержання інгібувальної дії по відношенню до mTOR у теплокровної тварини, такої як людина.

38. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для одержання протиракової дії у теплокровної тварини, такої як людина.

39. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для лікування меланоми, гліоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легені, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, ендометрії, молочній залозі й підшлунковій залозі і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників.

40. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі для одержання інгібувальної дії по відношенню до mTOR у теплокровної тварини, такої як людина.

41. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі для одержання протиракової дії у теплокровної тварини, такої як людина.

42. Застосування сполуки за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі для лікування меланоми, гліоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легені, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, ендометрії, молочній залозі й підшлунковій залозі і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників.

43. Спосіб одержання інгібувальної дії по відношенню до mTOR у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі.

44. Спосіб одержання протиракової дії у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі.

45. Спосіб лікування меланоми, гліоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легені, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, ендометрії, молочній залозі й підшлунковій залозі і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятної солі.

46. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм, для застосування для одержання інгібувальної дії по відношенню до mTOR у теплокровної тварини, такої як людина.

47. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм, для застосування для одержання протиракової дії в теплокровної тварини, такої як людина.

48. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-32 або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з фармацевтично прийнятим розріджувачем або носієм для застосування для лікування меланоми, гліоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легені, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, ендометрії, молочній залозі й підшлунковій залозі і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників у теплокровної тварини, такої як людина.

Даний винахід стосується сполук, які діють як інгібітори mTOR, їх застосування і їх синтезу.

Активация фактором росту/мітогенами шляху передачі сигналів фосфатидилінозитол 3-кіназа (PI3K)/AKT в остаточному підсумку приводить до ключового регулятора клітинного циклу й контролю росту mTOR, мішені рапаміцину в ссавців (альтернативно позначається як FRAP (FKBP12 і рапаміцин-асоційований білок), RAFT1 (рапаміцин і FKBP12 мішень 1), RAPT1 (рапаміцин мішень 1) - усі є похідними взаємодії з FK-506-зв'язувальним білком FKBP12, і SEP (ефекторним білком сиролімусу)). mTOR являє собою серин/треонін кіназу ссавців розміром близько 289 кДа і є представни-

ком еволюційно консервативних TOR кіназ еукаріот (посилання 1-4). Білок mTOR є представником сімейства білків PI3-кіназа-подібної кінази (PIKK) завдяки його С-кінцевій гомології (каталітичного домену) з PI3-кіназою і іншими членами сімейства, наприклад, ДНК-ПК (ДНК-залежна протеїнкіназа), АТМ (мутована атаксія-телеангіектазія). Додатково до каталітичного домену на С-кінці, mTOR містить зв'язувальний домен комплексу FKBP12/рапаміцин (FRB). На N-кінці виявлені мотиви аж до 20 HEAT (Huntingtin, EF3, альфа-регуляторна субодиниця PP2A і TOR), тоді як більша частина С-кінця являє собою FAT (FRAP-АТМ-TRRAP) домен, і на краю С-кінця білка вияв-

лений додатковий FAT домен (FAT-C) (посилання 5,6).

TOR ідентифікований як основний регулятор росту (розміру) і проліферації клітин, що частково регулюється ініціатором трансляції. TOR-залежне фосфорилювання S6-кінази (S6K1) дозволяє здійснювати трансляцію рибосомальних білків, залучених у здійснення клітинного циклу (посилання 7-9). Кеп-залежна трансляція регулюється шляхом фосфорилювання еукаріотичного фактора ініціації трансляції 4E (eIF4E)-зв'язувальні білки 1 (4E-BP1 (PHAS-1)). Ця модифікація запобігає PHAS-1 зв'язуванню eIF4E, допускаючи, у такий спосіб утворення активного трансляційного комплексу eIF4F (огляд у посиланнях 10,11,12). Активація цих сигнальних елементів залежить від інсуліну, інших факторів росту й живильних речовин, підтверджуючи диспетчерську роль для mTOR у контролюванні здійснення клітинного циклу тільки в сприятливих умовах зовнішнього середовища. PI3K/AKT сигнальний каскад розташований вище mTOR і було показано, що його регуляція порушується при певних злоякісних новоутвореннях і приводить до незалежної активації фактора росту, наприклад, в PTEN-дефектних клітинах. mTOR розташований на осі контролю цього шляху й інгібітори цієї кінази (наприклад, сиролімус (рапаміцин або RapamuneTM) і еверолімус (RAD001 або CerticanTM)) уже дозволені для застосування для імуносупресії й шаблонів елюювання лікарських засобів (огляд у посиланнях 13, 14), і в цей час надзвичайно цікаві як нові засоби для лікування злоякісного новоутворення.

Ріст пухлинних клітин виникає в результаті порушення регуляції контролюючих механізмів нормального росту, таких як втрата пухлинної (их) супресорної (их) функції (й). Одним з таких пухлинних супресорів є фосфатаза й гомолог тензину, делетований з десятої хромосоми (PTEN). Встановлено, що цей ген, для якого також відомі мутації при різних прогресуючих злоякісних новоутвореннях (ММАС), впливає на затримку клітинного циклу й він є найбільш високо мутованим пухлинним супресором після p53. Для аж до 30% гліобластом, раку ендометрію й передміхурової залози мають соматичні мутації або делеції в цьому локусі (посилання 15,16).

PI3K перетворює фосфатидилінозитол 4,5, біфосфат (PIP2) у фосфатидилінозитол 3,4,5, трифосфат (PIP3), тоді як PTEN відповідає за видалення 3' фосфату з PIP3 з одержанням PIP2. PI3-K і PTEN діють для підтримки підходящого рівня PIP3, що захоплюється й у такий спосіб активує AKT (також відомий як PKB) і після цього ініціюється нижче розташований каскад передачі сигналів. При відсутності PTEN, відбувається невідповідна регуляція цього каскаду, AKT стає ефективно конститутивно активованою й порушується регуляція росту клітин. Альтернативним механізмом порушення регуляції цього способу передачі сигналів у клітинах є недавно ідентифікована мутантна форма tPI3K ізоформи, p110альфа (посилання 17). Вважають, що виражена підвищена активність цього мутанта приводить до підвищення продукції PIP3, імовірно, у надлишковій кількості,

якій може протидіяти функціонування PTEN. Таким чином, підвищення передачі сигналів від PI3K приводить до підвищення передачі сигналів до mTOR і отже, його нижчезрозташованих активаторів.

Додатково до доказів взаємозв'язку mTOR з регуляцією клітинного циклу (від G1 до S-фази) і даних, які вказують на те, що інгібування mTOR приводить до інгібування цих регуляторних явищ, було показано, що понижувальна регуляція активності mTOR приводить до інгібування росту клітин (огляд у посиланнях 7,18,19). Відомий інгібітор mTOR, рапаміцин, ефективно інгібує проліферацію або ріст клітин, що мають походження із тканин таких типів, як гладенькі м'язи, Т-клітин, а також клітин, що мають походження з пухлин різних типів, включаючи рабдоміосаркому, нейробластому, гліобластому й медулобластому, дрібноклітинний рак легені, остеосаркому, рак підшлункової залози й молочної залози й рак передміхурової залози (огляд у посиланні 20). Рапаміцин апробований і застосовується в клініці як імундепресант, він ефективно запобігає відторгненню трансплантованого органа й має меншу кількість побічних дій у порівнянні з попередніми лікуваннями (посилання 20, 21). Інгібування mTOR рапаміцином і його аналогами (RAD001, CCI-779) спричиняє попередню взаємодію лікарського засобу з FK506 зв'язувальним білком, FKBP12. Після цього комплекс FKBP12/рапаміцин зв'язується з FRB доменом mTOR і інгібує нижчезрозташовану передачу сигналів від mTOR.

Також було показано, що ефективні, але неспецифічні інгібітори PI3K, LY294002 і вортманін, інгібують кіназну функцію mTOR, але діють шляхом націлювання каталітичного домену білка (посилання 21). Додатково до інгібування функції mTOR невеликими молекулами, націльеними на домен кінази, було показано, що кіназа смерті mTOR не може передавати вищезрозташовані активуючі сигнали на нижчезрозташовані ефектори mTOR, PHAS-1 або p70S6 кіназу (посилання 22). Також було показано, що не всі функції mTOR чутливі до рапаміцину й це може бути пов'язане зі спостереженням, що рапаміцин змінює профіль субстрату mTOR, а не інгібує його активність *per se* (посилання 23). При дослідженні взаємодії mTOR з іншими клітинними факторами було виявлено, що додатково до комплексу mTOR-Raptor, також існує комплекс mTOR-Rictor, що представляє нечутливу до рапаміцину активність mTOR (B) (Sarbasov та ін. *Current Biology*, 2004, 14, 1296-1302). Імовірно, ця активність відповідає за розбіжність між кіназою смерті mTOR і зміною mTOR передачі сигналів рапаміцином і його похідними. Це розбіжність також ідентифікує можливість терапевтичної переваги інгібування безпосередньо каталітичної активності mTOR. Припускають, що каталітичний інгібітор mTOR може бути більш ефективним антагоністом проліферації й виживання ракових клітин і що рапаміцин може бути більш корисним у комбінації із засобами, які можуть компенсувати його нездатність повністю руйнувати шляхи передачі сигналів (Choo і Blenis, *Cancer Cell*, 2006, 9, 77-79; Hay, *Cancer Cell*, 2005,

8, 179-183). Отже, припускають, що безпосередній інгібітор кіназного домену mTOR може бути більш ефективним інгібітором mTOR.

Додатково до здатності рапаміцину самостійно індукувати інгібування росту (цитостаз), було показано, що рапаміцин і його похідні підсилюють цитотоксичність багатьох хімотерапевтичних засобів, включаючи цисплатин, камптотексин і доксорубіцин (огляд у посиланні 20). Після інгібування mTOR також спостерігається потенціювання іонізуючої радіації, що викликає загибель клітин (посилання 24). Експериментальні й клінічні дані свідчать про те, що аналоги рапаміцину є ефективними для лікування злоякісного новоутворення, окремо або в комбінації з іншими лікуваннями (див. посилання 10, 18, 20). Ці дані свідчать про те, що фармакологічні інгібітори mTOR кінази повинні бути терапевтично цінними для лікування різних форм злоякісних новоутворень, включаючи солідні пухлини, такі як карциноми й саркоми й лейкози й лімфолейкози. Зокрема, інгібітори mTOR кінази повинні бути терапевтично цінними для лікування, наприклад, раку молочної залози, ободової і прямої кишки, легені (включаючи дрібноклітинний рак легені, не-дрібноклітинний рак легені й бронхоальвеолярний рак) і передміхурової залози, і раку жовчних проток, кістки, сечового міхура, голови й шиї, нирки, печінки, шлунково-кишкової тканини, стравоходу, яєчника, підшлункової залози, шкіри, яєчок, щитовидної залози, матки, шийки матки й зовнішніх жіночих статевих органів, і лейкозів (включаючи ГЛЛ і ХМЛ), множинної мієломи й лімфом.

Було ідентифіковано, що нирково-клітинний рак, зокрема, є чутливим до похідного рапаміцину CCI-779, що відбувається в результаті втрати експресії VHL (Thomas та ін. *Nature Medicine*, 2006, 12, 122-127). Також було показано, що пухлини, які втратили пухлинний супресор промієлоцитарного лейкозу (PML), є чутливими до інгібування mTOR рапаміцином у результаті руйнування регуляції mTOR шляху передачі сигналів (Bernadi, *Nature*, 2006, 442, 779-785) і застосування інгібітора mTOR кінази при цих захворюваннях повинно бути терапевтично цінним. Ці останні приклади додатково до PTEN недостатності або PI3K мутації вказують на те, що цільовий підхід застосування інгібіторів mTOR може забезпечити кращу ефективність завдяки основоположному генетичному профілю, але не розглядаються як виняткові мішені.

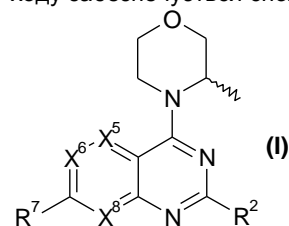
У недавніх дослідженнях була виявлена роль mTOR кінази при інших захворюваннях (Easton & Houghton, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2004, 8, 551-564). Показано, що рапаміцин є ефективним імунодепресантом шляхом інгібування антиген-індукованої проліферації Т-клітин, В-клітин і продукції антитіл (Sehgal, *Transplantation Proceedings*, 2003, 35, 7S-14S) і, отже, інгібітори mTOR кінази також можуть бути корисними як імунодепресанти. Інгібування активності кінази mTOR також може бути корисним для запобігання рестенозу, що контролює небажану проліферацію нормальних клітин у судинній мережі у відповідь на введення ендопротезів судин при лікуванні захворювання судинної мережі (Morice та ін., *New*

England Journal of Medicine, 2002, 346, 1773-1780). Крім того, аналог рапаміцину, еверолімус, може зменшувати тяжкість й число випадків патології судин серця при алотрансплантації (Eisen та ін., *New England Journal of Medicine*, 2003, 349, 847-858). Підвищена активність mTOR кінази пов'язана з гіпертрофією серця, що є клінічно важливою як основний фактор ризику серцевої недостатності і є наслідком підвищеного розміру клітин кардіоміоцитів (Tee & Blenis, *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2005, 16, 29-37). Таким чином, вважають, що інгібітори mTOR кінази є цінними для запобігання й лікування різних захворювань додатково до злоякісного новоутворення.

Переважаюча більшість mTOR фармакологій на сьогоднішній день сфокусовано на інгібуванні mTOR за допомогою рапаміцину або його аналогів. Проте, як обговорювалося вище, з нерепаміцинових засобів, які інгібують активність mTOR за допомогою механізму, націленого на кіназний домен, описана тільки невелика молекула LY294002 і натуральний продукт вортманін (посилання 21).

Винахідники даного винаходу ідентифікували сполуки, які є АТФ-конкурентними інгібіторами mTOR, і, отже, за своїм механізмом дії не подібні з рапаміцином.

Таким чином, у першому аспекті даного винаходу забезпечується сполука формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, у якій: один або два з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші являють собою CH;

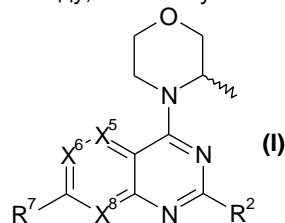
R^7 вибирають із галогену, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, або необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи,

де R^{O1} і R^{S1} вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи; R^{N1} і R^{N2} незалежно вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або R^{N1} і R^{N2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

R^{C1} вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи або $NR^{N8}R^{N9}$, де R^{N8} і R^{N9} незалежно вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або

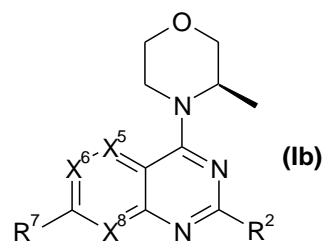
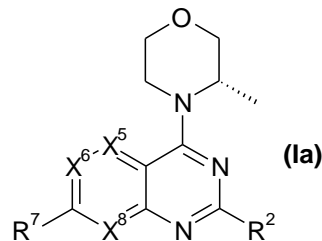
де R^{O1} і R^{S1} вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи; R^{N1} і R^{N2} незалежно вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або R^{N1} і R^{N2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

Відповідно до подальшого аспекту даного виваходу, забезпечується сполука формули І:



R^{C1} вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти

Відповідно до подальшого аспекту даного виваходу, забезпечується сполука формули Ia або Ib:



де R^{O1} і R^{S1} вибирають із H, необов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, або необов'язково заміщеної C₁₋₇ алкільної групи; R^{N1} і R^{N2} незалежно вибирають із H, необов'язково заміщеної C₁₋₇ алкільної групи, необов'язково за-

міщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або R^{N1} і R^{N2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

R^{C1} вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи або $NR^{N8}R^{N9}$, де R^{N8} і R^{N9} незалежно вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або R^{N8} і R^{N9} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

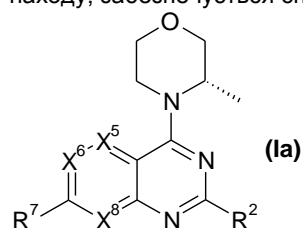
R^{S2a} вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи;

R^{N7a} і R^{N7b} вибирають із Н і C_{1-4} алкільної групи;

R^2 вибирають із Н, галогену, OR^{O2} , SR^{S2b} , $NR^{N5}R^{N6}$, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, і необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи,

де R^{O2} і R^{S2b} вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи; R^{N5} і R^{N6} незалежно вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, і необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, або R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів.

Відповідно до подальшого аспекту даного винаходу, забезпечується сполука формули (Ia):



або її фармацевтично прийнятна сіль, де: один або два з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші являють собою H;

R^7 вибирають із галогену, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, або необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи,

де R^{O1} і R^{S1} вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи; R^{N1} і R^{N2} незалежно вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або R^{N1} і R^{N2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке мі-

стить від 3 до 8 кільцевих атомів;

R^{C1} вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи або $NR^{N8}R^{N9}$, де R^{N8} і R^{N9} незалежно вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або R^{N8} і R^{N9} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

R^{S2a} вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи;

R^{N7a} і R^{N7b} вибирають із Н і C_{1-4} алкільної групи;

R^2 вибирають із Н, галогену, OR^{O2} , SR^{S2b} , $NR^{N5}R^{N6}$, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, і необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи,

де R^{O2} і R^{S2b} вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи; R^{N5} і R^{N6} незалежно вибирають із Н, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, і необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, або R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів.

Відповідно до подальшого аспекту даного винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Відповідно до подальшого аспекту даного винаходу, забезпечується сполука формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування в способі лікування людини або тварини.

Відповідно до подальшого аспекту даного винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, для приготування лікарського засобу для лікування захворювання, яке поліпшується шляхом інгібування mTOR.

Сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або їх фармацевтично прийнятна сіль, мають активність як лікарські засоби, особливо як модулятори або інгібітори активності mTOR, і можуть застосовуватися для лікування проліферативних і гіперпроліферативних захворювань /станів, прикладами яких є наступні злоякісні новоутворення:

(1) карцинома, включаючи карциному сечового міхура, головного мозку, молочної залози, ободової кишки, нирки, печінки, легені, яєчника, підшлункової залози, передміхурової залози, шлунка, шийки матки, ободової кишки, ендометрію, щитовидної залози й шкіри;

(2) гематопоетичні пухлини лімфоїдного походження, включаючи гострий лімфоблейкоз, В-клітинну лімфому й лімфому Бюркета;

(3)гематопоетичні пухлини мієлоїдного походження, включаючи гострий і хронічний мієлолейкози й промієлоцитарний лейкоз;

(4)пухлини мезенхімального походження, включаючи фібросаркому й рабдіоміосаркому; і

(5)інші пухлини, включаючи меланому, семіному, тератоканціному, нейробластому й гліому.

Подальші аспекти винаходу забезпечують застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, для приготування лікарського засобу для лікування: злоякісного новоутворення, імуносупресії, імунологічної толерантності, аутоімунного захворювання, запалення, втрати кісткової маси, кишкових захворювань, фіброзу печінки, некрозу печінки, ревматоїдного артриту, рестенозу, патології судин серця при ало-трансплантації, псоріазу, бета-таласемії, і захворювань очей, таких як сухий кератит. Інгібітори mTOR також можуть бути ефективними як протигрибкові засоби.

Подальший аспект винаходу забезпечує застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, для приготування лікарського засобу для застосування як допоміжної речовини при лікуванні злоякісного новоутворення або для потенціювання пухлинних клітин при лікуванні за допомогою променевої терапії або хіміотерапевтичних засобів.

Таким чином, сполуки згідно із даним винаходом забезпечують спосіб лікування злоякісного новоутворення, що характеризується інгібуванням mTOR, тобто сполуки можуть застосовуватися для одержання протиракової дії, опосередкованої повністю або частково інгібуванням mTOR.

Припускають, що така сполука за винаходом має широкий спектр протиракових дій, тому що активуючі мутації в mTOR спостерігаються при багатьох злоякісних новоутвореннях у людей, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, меланому, папілярні пухлини щитовидної залози, холангіокарциноми, рак ободової кишки, яєчників і легені. Отже, вважають, що сполука за винаходом буде мати протиракову дію по відношенню до цих злоякісних новоутворень. Додатково вважають, що сполука згідно із даним винаходом буде мати активність при багатьох лейкозах, лімфолейкозах і солідних пухлинах, таких як карциноми й саркоми в таких тканинах, як печінка, нирки, сечовий міхур, передміхурова залоза, ендометрій, молочна залоза й підшлункова залоза. Зокрема, вважають, що такі сполуки за винаходом сприятливо сповільнюють ріст первинних і рецидивних солідних пухлин, наприклад, шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів, ендометрію і яєчників. Більш переважно, вважають, що такі сполуки за винаходом або їх фармацевтично прийнятна сіль, інгібують ріст тих первинних і рецидивних солідних пухлин, які пов'язані з mTOR, особливо тих пухлин, ріст і поширення яких істотно залежить від mTOR, включаючи, наприклад, певні пухлини шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, ендометрію, легенів і яєчників. Кращі сполуки згідно із даним винаходом корисні для лікування меланоми гліом.

Таким чином, відповідно до цього аспекту здійснення винаходу, забезпечується сполука фо-

рмули I або 1(A), або її фармацевтично прийнятна сіль, як визначено в даній заявці, для застосування як лікарський засіб.

Відповідно до подальшого аспекту здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці, для приготування лікарського засобу для застосування для одержання інгібувальної дії по відношенню до mTOR у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до цього аспекту здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці, для приготування лікарського засобу для застосування для одержання протиракової дії в теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшої характерної риси винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці, для приготування лікарського засобу для застосування для лікування меланоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легені, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, молочній залозі й підшлунковій залозі, і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників.

Відповідно до подальшої характерної риси винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці, для приготування лікарського засобу для застосування для лікування меланоми, гліоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легені, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, ендометрії, молочній залозі й підшлунковій залозі, і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників.

Відповідно до подальшого аспекту здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці, для одержання інгібувальної дії по відношенню до mTOR у теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до цього аспекту здійснення винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці, для одержання протиракової дії в теплокровної тварини, такої як людина.

Відповідно до подальшої характерної риси винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці, для лікування меланоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легені, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, молочній

залозі й підшлунковій залозі, і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників.

Відповідно до подальшої характерної риси винаходу, забезпечується застосування сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці, для лікування меланоми, гліоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легенів, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, ендометрії, молочній залозі й підшлунковій залозі, і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників.

Відповідно до подальшої характерної риси цього аспекту винаходу, забезпечується спосіб одержання інгібувальної дії по відношенню до mTOR у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці.

Відповідно до подальшої характерної риси цього аспекту винаходу, забезпечується спосіб одержання протиракової дії в теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці.

Відповідно до додаткової характерної риси цього аспекту винаходу, забезпечується спосіб лікування меланоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легенів, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, молочній залозі й підшлунковій залозі, і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників, у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I), (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці.

Відповідно до додаткової характерної риси цього аспекту винаходу, забезпечується спосіб лікування меланоми, гліоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легенів, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, ендометрії, молочній залозі й підшлунковій залозі, і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників, у теплокровної тварини, такої як людина, яка потребує такого лікування, який включає введення вказаній тварині ефективної кількості сполуки формули (I), (Ia) або (Ib) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено в даній заявці.

В подальшому аспекті винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацев-

тично прийнятну сіль, як визначено в даній заявці, у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм для застосування для одержання інгібувальної дії по відношенню до mTOR у теплокровної тварини, такої як людина.

В подальшому аспекті винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено в даній заявці, у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм для застосування для одержання протиракової дії в теплокровної тварини, такої як людина.

В подальшому аспекті винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено в даній заявці, у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм для застосування для лікування меланоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легенів, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, молочній залозі й підшлунковій залозі, і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників у теплокровної тварини, такої як людина.

В подальшому аспекті винаходу, забезпечується фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено в даній заявці, у комбінації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм для застосування для лікування меланоми, гліоми, папілярних пухлин щитовидної залози, холангіокарцином, раку ободової кишки, раку яєчника, раку легенів, лейкозів, лімфолейкозів, карцином і сарком у печінці, нирках, сечовому міхурі, передміхуровій залозі, ендометрії, молочній залозі й підшлунковій залозі, і первинних і рецидивних солідних пухлин шкіри, ободової кишки, щитовидної залози, легенів і яєчників у теплокровної тварини, такої як людина.

Інші подальші аспекти винаходу забезпечують лікування захворювання, яке поліпшується шляхом інгібування mTOR, який включає введення суб'єктові, який потребує лікування, терапевтичні ефективної кількості сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, переважно у вигляді фармацевтичної композиції й лікування злоякісного новоутворення, який включає введення суб'єктові, який потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), (Ia) або (Ib), або її фармацевтично прийнятної солі, у комбінації, переважно у вигляді фармацевтичної композиції, одночасно або послідовно із променевою терапією або хіміотерапевтичними засобами.

Визначення

Термін "ароматичне кільце" використовується в даній заявці в загальноприйнятому значенні по відношенню до циклічної ароматичної структури, що являє собою структуру, яка має делокалізовані π -електронні орбіталі.

Азот-вмісне гетероциклічне кільце, яке містить

від 3 до 8 кільцевих атомів: Термін “азот-вмісне гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів”, як використовується в даному винаході, стосується 3 - 8 членного гетероциклічного кільця, яке містить принаймні один кільцевий атом азоту. Термін “разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів”, як використовується в даному винаході, стосується 3 - 8 членного гетероциклічного кільця, яке містить принаймні один кільцевий атом азоту. Приклади цих груп включають, але не обмежуючись тільки ними:

N_1 : азиридин (C_3 тобто 3-х членний), азети́дин (C_4 тобто 4-х членний), піролі́дин (тетрагідропіро́л) (C_5 тобто 5-ти членний), піро́лін (наприклад, 3-піро́лін, 2,5-дигідропіро́л) (C_5 тобто 5-ти членний), 2Н-піро́л або 3Н-піро́л (ізопіро́л, ізоазо́л) (C_5 тобто 5-ти членний), пі́перидин (C_6 тобто 6-ти членний), дигідропі́ридин (C_6), тетрагідропі́ридин (C_6), азе́пін (C_7 тобто 7-ми членний);

N_2 : імідазо́лідин (C_5 тобто 5-ти членний), піра́золідин (діазо́лідин) (C_5 тобто 5-ти членний), імі́дазолі́н (C_5 тобто 5-ти членний), пі́разолі́н (дигідропі́разол) (C_5 тобто 5-ти членний), пі́перазин (C_6 тобто 6-ти членний);

N_4O_1 : тетрагідроокса́зол (C_5 тобто 5-ти членний), дигідроокса́зол (C_5 тобто 5-ти членний), тетрагідроізо́кса́зол (C_5 тобто 5-ти членний), дигідроізо́кса́зол (C_5 тобто 5-ти членний), морфо́лін (C_6 тобто 6-ти членний), тетрагідроокса́зин (C_6 тобто 6-ти членний), дигідроокса́зин (C_6 тобто 6-ти членний), окса́зин (C_6 тобто 6-ти членний);

N_1S_1 : тіа́золі́н (C_5 тобто 5-ти членний), тіа́золі́дин (C_5 тобто 5-ти членний), тіоморфо́лін (C_6 тобто 6-ти членний);

N_2O_1 : окса́діазин (C_6 тобто 6-ти членний);

$N_1O_1S_1$: окса́тіазин (C_6 тобто 6-ти членний).

Алкі́л: Термін “алкі́л”, як використовується в даному винаході, стосується одновалентної структури, яку одержують шляхом видалення атома водню від атома вуглецю вуглеводневої сполуки, яка містить від 1 до 20 атомів вуглецю (якщо спеціально не вказано інакше), що може бути аліфатичною або аліциклічною, і яка може бути насиченою або ненасиченою (наприклад, частково ненасиченою, повністю ненасиченою). Таким чином, термін “алкі́л” включає підкласи насичений алкі́л, алкені́л, алкіні́л, насичений циклоалкі́л, циклоалкі́єні́л, циклоалкі́ні́л, та ін., які обговорюються нижче. Якщо спеціально не вказано інакше, то кращими “алкі́льними” групами є насичені алкі́льні або насичені циклоалкі́льні групи, більш переважно насичені алкі́льні групи.

У контексті алкі́льних груп, префікси (наприклад, C_{1-4} , C_{1-7} , C_{1-20} , C_{2-7} , C_{3-7} , і т.д.) означають кількість атомів вуглецю, або інтервал кількості атомів вуглецю. Наприклад, термін “ C_{1-4} алкі́л”, як використовується в даному винаході, стосується алкі́льної групи, яка містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Прикладами груп алкі́льних груп є C_{1-4} алкі́л (“нижчий алкі́л”), C_{1-7} алкі́л, і C_{1-20} алкі́л. Слід врахувати, що перший префікс може змінюватися відповідно до інших обмежень; наприклад, для ненасичених алкі́льних груп, перший префікс обов'язково повинен бути принаймні 2; для цикліч-

них алкі́льних груп, перший префікс обов'язково повинен бути принаймні 3; і т.д.

Термін насичені алкі́льні групи включає насичений лінійний алкі́л і насичений розгалужений алкі́л.

Прикладами (незаміщених) насичених алкі́льних груп є, але не обмежуючись тільки ними, метил (C_1), етил (C_2), пропіл (C_3), бутіл (C_4), пентил (C_5), гексил (C_6), гептил (C_7), октил (C_8), ноніл (C_9), децил (C_{10}), ундецил (C_{11}), додецил (C_{12}), тридецил (C_{13}), тетрадецил (C_{14}), пентадецил (C_{15}), і ейкодецил (C_{20}).

Прикладами (незаміщених) насичених лінійних алкі́льних груп є, але не обмежуючись тільки ними, метил (C_1), етил (C_2), н-пропіл (C_3), н-бутіл (C_4), н-пентил (аміл) (C_5), н-гексил (C_6), і н-гептил (C_7).

Прикладами (незаміщених) насичених розгалужених алкі́льних груп є ізо-пропіл (C_3), ізо-бутіл (C_4), втор-бутіл (C_4), трет-бутіл (C_4), ізо-пентил (C_5), і нео-пентил (C_5).

Алкені́л: Термін “алкені́л”, як використовується в даному винаході, стосується алкі́льної групи, яка містить один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Прикладами груп алкені́льних груп є C_{2-4} алкені́л, C_{2-7} алкені́л, C_{2-20} алкені́л.

Прикладами (незаміщених) ненасичених алкені́льних груп є, але не обмежуючись тільки ними, етені́л (віні́л, $-CH=CH_2$), 1-пропені́л ($-CH=CH-CH_3$), 2-пропені́л (алі́л, $-CH=CH_2$), ізопропені́л (1-метилвіні́л, $-C(CH_3)=CH_2$), бутені́л (C_4), пентені́л (C_5), і гексені́л (C_6).

Алкіні́л: Термін “алкіні́л”, як використовується в даному винаході, стосується алкі́льної групи, яка містить один або декілька вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків. Прикладами груп алкіні́льних груп є C_{2-4} алкіні́л, C_{2-7} алкіні́л, C_{2-20} алкіні́л.

Прикладами (незаміщених) ненасичених алкіні́льних груп є, але не обмежуючись тільки ними, етині́л (етині́л, $-C\equiv CH$) і 2-пропіні́л (пропаргі́л, $-CH_2-C\equiv CH$).

Циклоалкі́л: Термін “циклоалкі́л”, як використовується в даному винаході, стосується алкі́льної групи, яка також є циклічною групою, що представляє собою одновалентну структуру, яку одержують шляхом видалення атома водню від аліциклічного кільцевого атома карбоциклічного кільця карбоциклічної сполуки, де карбоциклічне кільце може бути насиченим або ненасиченим (наприклад, частково ненасиченим, повністю ненасиченим), ця структура має від 3 до 20 атомів вуглецю (якщо спеціально не вказано інакше), включаючи 3 від 20 кільцевих атомів. Таким чином, термін “циклоалкі́л” включає підкласи насиченого циклоалкі́лу, циклоалкені́лу й циклоалкіні́лу. Переважно, кожне кільце має від 3 до 7 кільцевих атомів. Прикладами груп циклоалкі́льних груп є C_{3-20} циклоалкі́л, C_{3-15} циклоалкі́л, C_{3-10} циклоалкі́л, C_{3-7} циклоалкі́л.

Прикладами циклоалкі́льних груп є, але не обмежуючись тільки ними, групи, похідні від:

насичені моноциклічні вуглеводневі сполуки: циклопропан (C_3), циклобутан (C_4), циклопентан (C_5), циклогексан (C_6), циклогептан (C_7), метилциклопропан (C_4), диметилциклопропан (C_5), метилциклобутан (C_5), диметилциклобутан (C_6), метил-

циклопентан (C₆), диметилциклопентан (C₇), метилциклогексан (C₇), диметилциклогексан (C₈), ментан (C₁₀);

ненасичені поліциклічні вуглеводневі сполуки: циклопропен (C₃), циклобутен (C₄), циклопентен (C₅), циклогексен (C₆), метилциклопропен (C₄), диметилциклопропен (C₅), метилциклобутен (C₅), диметилциклобутен (C₆), метилциклопентен (C₆), диметилциклопентен (C₇), метилциклогексен (C₇), диметилциклогексен (C₈);

насичені поліциклічні вуглеводневі сполуки: туйан (C₁₀), каран (C₁₀), пінан (C₁₀), борнан (C₁₀), норкаран (C₇), норпінан (C₇), норборнан (C₇), адамантан (C₁₀), декалін (декагідронафталін) (C₁₀);

ненасичені поліциклічні вуглеводневі сполуки: камфен (C₁₀), лімонен (C₁₀), пінен (C₁₀);

поліциклічні вуглеводневі сполуки, що мають ароматичне кільце: інден (C₉), індан (наприклад, 2,3-дигідро-1H-інден) (C₉), тетралін (1,2,3,4-тетрагідронафталін) (C₁₀), аценафтен (C₁₂), флуорен (C₁₃), фенален (C₁₃), ацефенантрен (C₁₅), ацеантрен (C₁₆), холантрен (C₂₀).

Гетероциклі: Термін "гетероциклі", як використовується в даному винаході, стосується одновалентної структури, яку одержують шляхом видалення атома водню з кільцевого атома гетероциклічної сполуки, ця структура має від 3 до 20 кільцевих атомів (якщо спеціально не вказано інакше), з яких від 1 до 10 є кільцевими гетероатомами. Переважно, кожне кільце має від 3 до 7 кільцевих атомів, з яких від 1 до 4 є кільцевими гетероатомами. Переважно кільцеві гетероатоми вибирають із O, N і S. Гетероциклічне кільці, якщо спеціально не вказано інакше, може бути зв'язане з вуглецем або азотом, і де -CH₂- група необов'язково може бути замінена -C(O)-, і кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений з утворенням S-оксидів.

У цьому контексті, префікси (наприклад, C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆, і т.д.) означають кількість кільцевих атомів, або інтервал кількості кільцевих атомів, або атомів вуглецю або гетероатомів. Наприклад, термін "C₅₋₆гетероциклі" або "5-ти – 6-ти членний гетероциклі", як використовується в даному винаході, стосується гетероциклічної групи, яка має 5 або 6 кільцевих атомів. Прикладами груп гетероциклічних груп є C₃₋₂₀ гетероциклі (тобто 3-х – 20-ти членний гетероциклі), C₅₋₂₀ гетероциклі (тобто 5-ти – 20-ти членний гетероциклі), C₃₋₁₅ гетероциклі (тобто 3-х – 15-ти членний гетероциклі), C₅₋₁₅ гетероциклі (тобто 5-ти 15-ти членний гетероциклі), C₃₋₁₂ гетероциклі (тобто 3-х - 12-ти членний гетероциклі), C₅₋₁₂ гетероциклі (тобто 5-ти – 12-ти членний гетероциклі), C₃₋₁₀ гетероциклі (тобто 3-х – 10-ти членний гетероциклі), C₅₋₁₀ гетероциклі (тобто 5-ти - 10-ти членний гетероциклі), C₃₋₇ гетероциклі (тобто 3-х – 7-ми членний гетероциклі), C₅₋₇ гетероциклі (тобто 5-ти – 7-ми членний гетероциклі), і C₅₋₆ гетероциклі (тобто 5-ти - 6-ти членний гетероциклі).

Прикладами моноциклічних гетероциклічних груп є, але не обмежуючись тільки ними, групи, похідні від:

N₁: азиридин (C₃ тобто 3-х членний), азетидин (C₄ тобто 4-х членний), піролідин (тетрагідропірол)

(C₅ тобто 5-ти членний), піролін (наприклад, 3-піролін, 2,5-дигідропірол) (C₅ тобто 5-ти членний), 2H-пірол або 3H-пірол (ізопірол, ізоазол) (C₅ тобто 5-ти членний), піперидин (C₆ тобто 6-ти членний), дигідропіридин (C₆ тобто 6-ти членний), тетрагідропіридин (C₆ тобто 6-ти членний), азе-пін (C₇ тобто 7-ми членний);

O₁: оксиран (C₃ тобто 3-х членний), оксетан (C₄ тобто 4-х членний), оксолан (тетрагідрофуран) (C₅ тобто 5-ти членний), оксол (дигідрофуран) (C₅ тобто 5-ти членний), оксан (тетрагідропіран) (C₆ тобто 6-ти членний), дигідропіран (C₆ тобто 6-ти членний), піран (C₆ тобто 6-ти членний), оксепин (C₇ тобто 7-ми членний);

S₁: тіїран (C₃ тобто 3-х членний), тіетан (C₄ тобто 4-х членний), тіолан (тетрагідротіофен) (C₅ тобто 5-ти членний), тіан (тетрагідротіопіран) (C₆ тобто 6-ти членний), тіспан (C₇ тобто 7-ми членний);

O₂: діоксолан (C₅ тобто 5-ти членний), діоксан (C₆ тобто 6-ти членний), і діоксепан (C₇ тобто 7-ми членний);

O₃: триоксан (C₆);

N₂: імідазолідин (C₅ тобто 5-ти членний), піразолідин (діазолідин) (C₅ тобто 5-ти членний), імідазолін (C₅ тобто 5-ти членний), піразолін (дигідропіразол) (C₅ тобто 5-ти членний), піперазин (C₆ тобто 6-ти членний);

N₁O₁: тетрагідрооксазол (C₅ тобто 5-ти членний), дигідрооксазол (C тобто 5-ти членний), тетрагідроізоксазол (C₅ тобто 5-ти членний), дигідроізоксазол (C₅ тобто 5-ти членний), морфолін (C₆ тобто 6-ти членний), тетрагідрооксазин (C₆ тобто 6-ти членний), дигідрооксазин (C₆ тобто 6-ти членний), оксазин (C₆ тобто 6-ти членний);

N₁S₁: тіазолін (C₅ тобто 5-ти членний), тіазолідин (C₅), тіоморфолін (C₆ тобто 6-ти членний);

N₂O₁: оксадіазин (C₆ тобто 6-ти членний);

O₁S₁: оксатіол (C₅ тобто 5-ти членний) і оксатіан (тіоксан) (C₆ тобто 6-ти членний); і,

N₁O₁S₁: оксатіазин (C₆ тобто 6-ти членний).

Прикладами заміщених (неароматичних) моноциклічних гетероциклічних груп є групи, похідні від сахаридів, у циклічній формі, наприклад, фуранози (C₅ тобто 5-ти членний), такі як арабінофураноза, ліксофураноза, рибозофураноза, і ксилофураноза, і піранози (C₆ тобто 6-ти членний), такі як алопіраноза, алтропіраноза, глюкопіраноза, манопіраноза, гулопіраноза, ідопіраноза, галактопіраноза, і талопіраноза.

Спіро-C₃₋₇ циклоалкіл або гетероциклі: Термін "спіро C₃₋₇ циклоалкіл або гетероциклі", як використовується в даному винаході, стосується C₃₋₇ циклоалкільного або C₃₋₇ гетероциклічного кільця (3-х – 7-ми членного), з'єднаного з іншим кільцем за допомогою одного атома, який є загальним для обох кілець.

C₅₋₂₀ арил: Термін "C₅₋₂₀ арил", як використовується в даному винаході, стосується одновалентної структури, яку одержують шляхом видалення атома водню з атома ароматичного кільця C₅₋₂₀ ароматичної сполуки, де вказана сполука, що має одне кільце, або два або більше кілець (наприклад, спряжених), і має від 5 до 20 кільцевих атомів, і де принаймні одне із вказаного (их) кілець

(кілець) являє собою ароматичне кільце. Переважно, кожне кільце має від 5 до 7 кільцевих атомів.

Кільцеві атоми всі можуть бути атомами вуглецю, як в "карбоарильних групах", у цьому випадку група підходяще може позначатися як "C₅₋₂₀ карбоарильна" група.

Прикладами C₅₋₂₀ арильних груп, які не мають кільцевих гетероатомів (тобто C₅₋₂₀ карбоарильних груп) є, але не обмежуючись тільки ними, групи, похідні від бензолу (тобто феніл) (C₆), нафталіну (C₁₀), антрацену (C₁₄), фенантрени (C₁₄), і пірену (C₁₆).

Альтернативно, кільцеві атоми можуть включати один або декілька гетероатомів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, кисень, азот і сірку, як в "гетероарильних групах". У цьому випадку, група підходяще може позначатися як "C₅₋₂₀ гетероарильна" група, де "C₅₋₂₀" означає кільцеві атоми, або атоми вуглецю або гетероатоми (або іншими словами позначається як 5-ти членна гетероарильна група). Переважно, кожне кільце має від 5 до 7 кільцевих атомів, з яких від 1 до 4 є кільцевими гетероатомами. У більшості випадків, гетероатоми вибирають із кисню, азоту або сірки.

Прикладами C₅₋₂₀ гетероарильних груп є, але не обмежуючись тільки ними, C₅ гетероарильні групи (5-ти членні гетероарильні групи), похідні від фурану (оксол), тіофену (тіол), піролу (азол), імідазолу (1,3-діазол), піразолу (1,2-діазол), триазолу, оксазолу, ізоксазолу, тіазолу, ізотіазолу, оксадіазолу, тетразолу й оксатриазолу; і C₆ гетероарильні групи (6-ти членні гетероарильні групи), похідні з ізоксазину, піридину (азин), піридазину (1,2-діазин), піримідину (1,3-діазин; наприклад, цитозин, тімін, урацил), піразину (1,4-діазин) і триазину.

Гетероарильна група може бути зв'язана з допомогою кільцевого атома вуглецю або гетероатома.

Прикладами C₅₋₂₀ гетероарильних груп, які містять спряжені кільця, є, але не обмежуючись тільки ними, C₉ гетероарильні групи (9-ти членні гетероарильні групи), похідні від бензофурану, ізобензофурану, бензтіофену, індолу, ізоіндолу; C₁₀ гетероарильні групи (10-ти членні гетероарильні групи), похідні від хіноліну, ізохіноліну, бензодіазину, піридопіридину; C₁₄ гетероарильні групи (14-ти членні гетероарильні групи), похідні від акридину й ксантену.

Вищеописані алкільні, гетероциклільні й арильні групи, окремо або у вигляді частини іншого замісника, самі необов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними із цих же груп і додаткових замісників, перерахованих нижче.

Галоген: -F, -Cl, -Br, і -I.

Гідрокси: -OH.

Простий ефір: -OR, де R являє собою замісник простого ефіру, наприклад, C₁₋₇ алкільну групу (також позначається як C₁₋₇ алкокси група), C₃₋₂₀ гетероциклільну групу (також позначається як C₃₋₂₀ гетероциклілокси група), або C₅₋₂₀ арильну групу (також позначається як C₅₋₂₀ арилокси група), переважно C₁₋₇ алкільну групу.

Нітро: -NO₂.

Ціано (нітрил, карбонітрил): -CN.

Ацил (кет): -C(=O)R, де R являє собою ацильний замісник, наприклад, H, C₁₋₇ алкільну групу (також позначається як C₁₋₇ алкілацил або C₁₋₇ алканоїл), C₃₋₂₀ гетероциклільну групу (також позначається як C₃₋₂₀ гетероциклілацил), або C₅₋₂₀ арильну групу (також позначається як C₅₋₂₀ арилацил), переважно C₁₋₇ алкільну групу. Прикладами ацильних груп є, але не обмежуючись тільки ними, -C(=O)CH₃ (ацетил), -C(=O)CH₂CH₃ (пропіоніл), -C(=O)C(CH₃)₃ (бутирил), і -C(=O)Ph (бензоїл, фенон).

Карбокси (карбонова кислота): -COOH.

Складний ефір (карбоксилат, складний ефір карбонової кислоти, оксикарбоніл): -C(=O)OR, де R являє собою складноефірний замісник, наприклад, C₁₋₇ алкільну групу, C₃₋₂₀ гетероциклільну групу, або C₅₋₂₀ арильну групу, переважно C₁₋₇ алкільну групу. Прикладами складноефірних груп є, але не обмежуючись тільки ними, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)OC(CH₃)₃, і -C(=O)OPh.

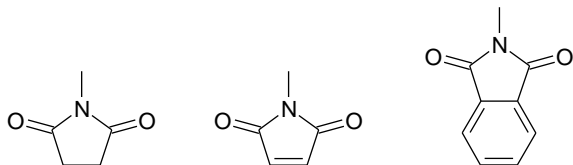
Амідо (карбамоїл, карбаміл, амінокарбоніл, карбоксамід): -C(=O)NR¹R², де R¹ і R² незалежно являють собою аміно замісники, як визначено для аміногруп. Прикладами амідо груп є, але не обмежуючись тільки ними, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)NHCH₂CH₃, і -C(=O)N(CH₂CH₃)₂, а також амідо групи, у яких R¹ і R², разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклільну структуру, наприклад, як у піперидинокарбонілі, морфолінокарбонілі, тіоморфолінокарбонілі, і піперазинікарбонілі.

Аміно: -NR¹R², де R¹ і R² незалежно являють собою аміно замісники, наприклад, водень, C₁₋₇ алкільну групу (також позначається як C₁₋₇ алкіламіно або ди-C₁₋₇ алкіламіно), C₃₋₂₀ гетероциклільну групу, або C₅₋₂₀ арильну групу, переважно H або C₁₋₇ алкільну групу, або, у випадку "циклічної" аміногрупи, R¹ і R², разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклільне кільце, яке має від 4 до 8 кільцевих атомів. Прикладами аміногруп є, але не обмежуючись тільки ними, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH(CH₃)₂, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, і -NHPh. Прикладами циклічних аміногруп є, але не обмежуючись тільки ними, азіридиніл, азетидиніл, піролідиніл, піперидино, піперазиніл, пергідродіазепініл, морфоліно, і тіоморфоліно. Циклічні аміногрупи можуть бути заміщені в кільці будь-якими замісниками, певними в даному винаході, наприклад карбокси, карбоксилатом і амідо.

Аміносультфоніл -S(=O)₂NR¹R², де R¹ і R² кожний незалежно являють собою аміно замісник, як визначено для аміно груп. Прикладами аміносультфоні груп є, але не обмежуючись тільки ними, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂NHCH₂CH₃ і -S(=O)₂N(CH₃)₂.

Ациламідо (ациламіно): -NR¹C(=O)R², де R¹ являє собою амідний замісник, наприклад, водень, C₁₋₇ алкільну групу, C₃₋₂₀ гетероциклільну групу, або C₅₋₂₀ арильну групу, переважно H або C₁₋₇ алкільну групу, найбільш переважно H, і R² являє собою ацильний замісник, наприклад, C₁₋₇ алкільну групу, C₃₋₂₀ гетероциклільну групу, або C₅₋₂₀ арильну групу, переважно C₁₋₇ алкільну групу. Прикладами

ациламідних груп є, але не обмежуючись тільки ними, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, і $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$. R^1 і R^2 разом можуть утворювати циклічну структуру, наприклад, як у сукциніміді, малеїміді й фталіміді:



сукцинімід

малеїмід

фталімід

Уреїдо: $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$, де R^2 і R^3 незалежно являють собою аміно замісники, як визначено для аміногруп, і R^1 являє собою уреїдо замісник, наприклад, водень, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно водень або C_{1-7} алкілну групу. Прикладами уреїдо груп є, але не обмежуючись тільки ними, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONHMe}$, $-\text{NHCONHEt}$, $-\text{NHCONMe}_2$, $-\text{NHCONEt}_2$, $-\text{NMeCONH}_2$, $-\text{NMeCONHMe}$, $-\text{NMeCONHEt}$, $-\text{NMeCONMe}_2$, $-\text{NMeCONEt}_2$ і $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NPh}$.

Ацилокси (зворотний складний ефір): $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$, де R являє собою ацилокси замісник, наприклад, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкілну групу. Прикладами ацилокси груп є, але не обмежуючись тільки ними, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ (ацетокси), $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$, і $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$.

Тиол: $-\text{SH}$.

Простий тіоефір (сульфід): $-\text{SR}$, де R являє собою простий тіоефірний замісник, наприклад, C_{1-7} алкілну групу (також позначається як C_{1-7} алкілтіо група), C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкілну групу. Прикладами C_{1-7} алкілтіо груп є, але не обмежуючись тільки ними, $-\text{SCH}_3$ і $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$.

Сульфоксид (сульфініл): $-\text{S}(=\text{O})\text{R}$, де R являє собою сульфоксидний замісник, наприклад, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкілну групу. Прикладами сульфоксидних груп є, але не обмежуючись тільки ними, $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ і $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Сульфоніл (сульфон): $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, де R являє собою сульфононий замісник, наприклад, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкілну групу. Прикладами сульфононових груп є, але не обмежуючись тільки ними, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ (метансульфоніл, мезил), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, і 4-метилфенілсульфоніл (тозил).

Тіоамідо (тіокарбаміл): $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$, де R^1 і R^2 незалежно являють собою аміно замісники, як визначено для аміногруп. Прикладами тіоамідо груп є, але не обмежуючись тільки ними, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, і $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$.

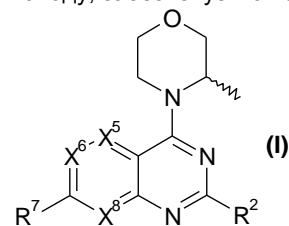
Сульфонаміно: $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$, де R^1 являє собою аміно замісник, як визначено для аміногруп, і R являє собою сульфонаміно замісник, наприклад, C_{1-7} алкілну групу, C_{3-20} гетероциклічну групу, або C_{5-20} арильну групу, переважно C_{1-7} алкілну групу. Прикладами сульфонаміно груп є, але не обмежу-

ючись тільки ними, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{Ph}$ і $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$.

Додатково, два або більше суміжних замісників можуть бути зв'язані таким чином, що разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють C_{3-7} циклоалкільне, C_{3-20} гетероциклічне або C_{5-20} арильне кільце.

Як вказувалося вище, групи, які утворюють вищеописані групи-замісники, наприклад, C_{1-7} алкіл, C_{3-20} гетероцикліл, і C_{5-20} арил, самі можуть бути заміщені. Отже, вищенаведені визначення охоплюють групи-замісники, які заміщені.

Відповідно до подальшого аспекту даного винаходу, забезпечується сполука формули I:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

один або два з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N , а інші являють собою CH ;

R^7 являє собою галоген, $\text{OR}^{\text{O}1}$, $\text{SR}^{\text{S}1}$, $\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, $\text{NR}^{\text{N}7a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C}1}$, $\text{NR}^{\text{N}7b}\text{SO}_2\text{R}^{\text{S}2a}$, C_{5-20} гетероарильну групу, необов'язково заміщену однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, і тіолу, або C_{1-7} алкілу, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-20} гетероциклілу, C_{5-20} арилу, C_{5-20} гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, аміно, ациламідю, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю й сульфонаміно (кожний необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, тіолу, C_{1-7} алкілу, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-20} гетероциклілу, C_{5-20} арилу, C_{5-20} гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, аміно, ациламідю, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю й сульфонаміно), або C_{5-20} арильну групу, необов'язково заміщену однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, і тіолу, або C_{1-7} алкілу, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-20} гетероциклілу, C_{5-20} арилу, C_{5-20} гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, аміно, ациламідю, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю й сульфонаміно (кожний необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, тіолу, C_{1-7} алкілу, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-20} гетероциклілу, C_{5-20} арилу, C_{5-20} гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, аміно, ациламідю, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю й сульфонаміно),

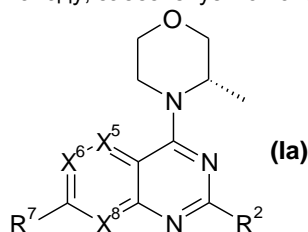
де $\text{R}^{\text{O}1}$ і $\text{R}^{\text{S}1}$ являють собою H , C_{5-20} арильну групу, C_{5-20} гетероарильну групу, або C_{1-7} алкілну групу, де кожний C_{1-7} алкіл, C_{5-20} гетероарил, або C_{5-}

де R^{O2} і R^{S2b} являють собою H, C_{5-20} арильну групу, C_{5-20} гетероарильну групу, або C_{1-7} алкільну

R^{N1} і R^{N2} незалежно являють собою H , C_{1-7} алкільну групу, C_{5-20} гетероарильну групу, C_{5-20} арильну групу або R^{N1} і R^{N2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів, де кожний C_{1-7} алкіль, C_{5-20} гетероарил, C_{5-20} арил або гетероцикл необов'язково заміщений одним або

гетероциклічне кільце необов'язково заміщений (е) однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, і тіолу, або C₁-галкілу, C₂-галкенілу, C₂-галкінілу, C₃-7циклоалкілу, C₃-7циклоалкенілу, C₃-20гетероциклілу, C₅-20арилу, C₅-20гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, ациламідо, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю й сульфонаміно (кожний необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, тіолу, C₁-галкілу, C₂-галкенілу, C₂-галкінілу, C₃-7циклоалкілу, C₃-7циклоалкенілу, C₃-20гетероциклілу, C₅-20арилу, C₅-20гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, ациламідо, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю й сульфонаміно).

Відповідно до подальшого аспекту даного виважу, забезпечується сполука формули Ia:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:
один або два з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші
являють собою CH ;

R^7 являє собою галоген, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$, $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, C_{5-20} гетероарильну групу, необов'язково заміщену однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, і тіолу, або C_{1-7} -алкілу, C_{2-7} -алкенілу, C_{2-7} -алкінілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{3-7} -циклоалкенілу, C_{3-20} -гетероциклілу, C_{5-20} -арили, C_{5-20} -гетероарили, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, аміно, ациламідю, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю й сульфонаміно (кожний необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, тіолу, C_{1-7} -алкілу, C_{2-7} -алкенілу, C_{2-7} -алкінілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{3-7} -циклоалкенілу, C_{3-20} -гетероциклілу, C_{5-20} -арили, C_{5-20} -гетероарили, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, аміно, ациламідю, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю й сульфонаміно), або C_{5-20} арильну групу, необов'язково заміщену однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, і тіолу, або C_{1-7} -алкілу, C_{2-7} -алкенілу, C_{2-7} -алкінілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{3-7} -циклоалкенілу, C_{3-20} -гетероциклілу, C_{5-20} -арили, C_{5-20} -гетероарили, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, аміно, ациламідю, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю і сульфонаміно (кожний необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, тіолу, C_{1-7} -алкілу, C_{2-7} -алкенілу, C_{2-7} -алкінілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{3-7} -циклоалкенілу, C_{3-20} -гетероциклілу, C_{5-20} -арили, C_{5-20} -гетероарили,

20гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідо, аміно, ациламідо, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідо й сульфонаміно),

де R^{O1} і R^{S1} являють собою Н, C_{5-20} арильну групу, C_{5-20} гетероарильну групу, або C_{1-7} алкільну групу, де кожний C_{1-7} -галкіл, C_{5-20} -гетероарил, або C_{5-20} -арил необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, і тіолу, або C_{1-7} -галкілу, C_{2-7} -галкенілу, C_{2-7} -галкінілу, C_{3-7} -циклоалкенілу, C_{3-7} -циклоалкєнілу, C_{3-20} -гетероциклілу, C_{5-20} -арилу, C_{5-20} -гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідо, аміно, ациламідо, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідо й сульфонаміно (кожний необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, тіолу, C_{1-7} -галкілу, C_{2-7} -галкенілу, C_{2-7} -галкінілу, C_{3-7} -циклоалкілу, C_{3-7} -циклоалкенілу, C_{3-20} -гетероциклілу, C_{5-20} -арилу, C_{5-20} -гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідо, аміно, ациламідо, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідо й сульфонаміно);

R^{N1} і R^{N2} незалежно являють собою H, C₁₋₇алкільну групу, C₅₋₂₀гетероарильну групу, C₅₋₂₀арильну групу або R^{N1} і R^{N2} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів, де кожний C₁₋₇алкіл, C₅₋₂₀гетероарил, C₅₋₂₀арил або гетероцикл необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, і тіолу, або C₁₋₇алкілу, C₂₋₇алкенілу, C₂₋₇алкінілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкенілу, C₃₋₂₀гетероциклілу, C₅₋₂₀арилу, C₅₋₂₀гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, аміно, ациламідю, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю й сульфонаміно (кожний необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, тіолу, C₁₋₇алкілу, C₂₋₇алкенілу, C₂₋₇алкінілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкенілу, C₃₋₂₀гетероциклілу, C₅₋₂₀арилу, C₅₋₂₀гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідю, аміно, ациламідю, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру, сульфоксиду, сульфонілу, тіоамідю й сульфонаміно);

R^{C1} являє собою Н, C_{5-20} арильну групу, C_{5-20} гетероарильну групу, C_{1-7} алкільну групу або $NR^{N8}R^{N9}$, де R^{N8} і R^{N9} незалежно вибирають із Н, C_{1-7} алкільної групи, C_{5-20} гетероарильної групи, C_{5-20} арильної групи або R^{N8} і R^{N9} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів, де кожний C_{1-7} алкіл, C_{5-20} гетероарил, C_{5-20} арил або гетероциклічне кільце необов'язково заміщений (е) однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, нітро, ціано, карбокси, і тіолу, або C_{1-7} алкілу, C_{2-7} алкенілу, C_{2-7} алкінілу, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкенілу, C_{3-20} гетероциклілу, C_{5-20} арилу, C_{5-20} гетероарилу, простого ефіру, ацилу, складного ефіру, амідо, аміно, ациламідом, уреїдо, ацилокси, простого тіоефіру,

міщеної C_{5-20} арильної групи, OR^{O1} , SR^{S1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$ і $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, де R^{O1} , R^{S1} , R^{N1} , R^{N2} , R^{N7a} , R^{N7b} , R^{C1} і R^{S2a} мають значення, як було визначено раніше. Крім того, кращим є, коли R^7 переважно вибирають із неонов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, OR^{O1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$ і $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$.

Якщо R^7 являє собою OR^{O1} , то переважно R^{O1} являє собою C_{1-7} алкільну групу, яка може бути заміщена.

Якщо R^7 являє собою $NR^{N1}R^{N2}$, то переважно R^{N2} вибирають із H і C_{1-4} алкілу (наприклад, метилу) і більш переважно являє собою H. Якщо R^{N1} являє собою C_{1-7} алкіл, то його переважно вибирають із C_{3-7} циклоалкілу. Якщо R^{N1} являє собою C_{5-20} арил, то його переважно вибирають із C_{5-10} арилу (наприклад, фенілу, піролілу, піридилу, піразолілу, фуранілу, тіофенілу, піразинілу, піримідинілу, тетразолілу, тіазолілу, індазолілу, імідазолілу, триазолілу, оксадіазолілу) і більш переважно C_{5-6} арилу (наприклад, фенілу, піролілу, піридилу, піразолілу, фуранілу, тіофенілу, піразинілу, піримідинілу, тетразолілу, тіазолілу, імідазолілу, триазолілу, оксадіазолілу). Особливо кращі групи включають фурил, феніл, піридил, піроліл, піразоліл і тіофеніл. Вищевказані групи неонов'язково заміщені, і в деяких варіантах здійснення переважно заміщені. Заміщувальні групи можуть включати, але не обмежуючись тільки ними, C_{1-7} алкіл, C_{3-20} гетероцикліл, C_{5-20} арил, карбокси, складний ефір, простий ефір (наприклад, C_{1-7} алкокси), гідрокси, арилокси, ціано, галоген, нітро, амід, сульфоніл, сульфоніламіно, аміно сульфоніл і аміно.

Якщо R^7 являє собою $NR^{N7a}C(O)R^{C1}$, то R^{N7a} переважно являє собою H. R^{C1} може являти собою неонов'язково заміщену C_{5-20} арильну групу (наприклад, феніл, імідазоліл, хіноксалініл), C_{3-20} гетероцикліл, C_{1-7} алкіл (наприклад, пропеніл, метил (заміщений тіофенілом)) або $NR^{N8}R^{N9}$. R^{N8} переважно являє собою водень і R^{N9} переважно являє собою C_{1-7} алкіл (наприклад, етил).

Якщо R^7 являє собою $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$, то R^{N7b} переважно являє собою H. R^{S2a} переважно являє собою C_{1-7} алкіл (наприклад, метил).

Якщо R^7 являє собою C_{5-20} арильну групу, то він переважно являє собою неонов'язково заміщену C_{5-10} арильну і більш переважно неонов'язково заміщену C_{5-6} арильну групу. Найбільш переважно він являє собою неонов'язково заміщену фенільну групу, де неонов'язкові замісники переважно вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{5-6} ариламіно й C_{1-7} алкіламіно й де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи неонов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{5-6} арилу, C_{5-6} ариламіно й C_{1-7} алкіламіно.

Якщо R^7 являє собою 5-ти – 20-ти членну гетероарильну групу, то він переважно являє собою неонов'язково заміщений 5-ти – 10-ти членний гетероарил і більш переважно неонов'язково заміщену 5-ти або 6-ти членну гетероарильну групу.

В одному варіанті здійснення, R^7 являє собою неонов'язково заміщену C_{5-20} арильну групу або неонов'язково заміщену 5-ти – 20-ти членну гете-

роарильну групу, де неонов'язкові замісники переважно вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, сульфонаміно (наприклад – $NHS(=O)_2C_{1-7}$ алкіл) аміно (наприклад – NH_2 , C_{5-6} ариламіно, C_{1-7} алкіламіно, і ди- $(C_{1-7}$ алкіл) аміно), і амід (наприклад – $CONH_2$, – $CONHC_{1-7}$ алкіл, – $CON(C_{1-7}$ алкіл) $_2$ і – $CONH$ гетероцикліл) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи неонов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{5-6} арилу, – $NHS(=O)_2C_{1-7}$ алкілу, C_{5-6} ариламіно, ди- $(C_{1-7}$ алкіл) аміно й C_{1-7} алкіламіно.

В одному варіанті здійснення, R^7 являє собою неонов'язково заміщену фенільну групу, де неонов'язкові замісники переважно вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, сульфонаміно (наприклад – $NHS(=O)_2C_{1-7}$ алкіл) аміно (наприклад – NH_2 , C_{5-6} ариламіно, C_{1-7} алкіламіно, і ди- $(C_{1-7}$ алкіл) аміно), і амід (наприклад – $CONH_2$, – $CONHC_{1-7}$ алкіл, – $CON(C_{1-7}$ алкіл) $_2$ і – $CONH$ гетероцикліл) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи неонов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{5-6} арилу, – $NHS(=O)_2C_{1-7}$ алкілу, C_{5-6} ариламіно, ди- $(C_{1-7}$ алкіл) аміно й C_{1-7} алкіламіно.

В одному варіанті здійснення, R^7 являє собою неонов'язково заміщену фенільну групу, де неонов'язкові замісники переважно вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, аміно (наприклад – NH_2 , C_{5-6} ариламіно, C_{1-7} алкіламіно, і ди- $(C_{1-7}$ алкіл) аміно), і амід (наприклад – $CONH_2$, – $CONHC_{1-7}$ алкіл, – $CON(C_{1-7}$ алкіл) $_2$ і – $CONH$ гетероцикліл) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи неонов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{5-6} арилу, C_{5-6} ариламіно, ди- $(C_{1-7}$ алкіл) аміно й C_{1-7} алкіламіно.

В одному варіанті здійснення, R^7 являє собою неонов'язково заміщену фенільну групу, де неонов'язкові замісники переважно вибирають із фтору, гідроксилу, ціано, нітро, метилу, метокси, – OCH_2CH_3 , – NH_2 , – $NHSO_2CH_3$, – $CH_2NHSO_2CH_3$, – $OCHF_2$, – CH_2OH , – CO_2H , – $CONH_2$, – $CONHMe$, – $CONHEt$, – $CONHCH(CH_3)_2$, – $CONHCH_2CH_2F$, – $CONHCH_2CHF_2$, – $CONHCH_2CH_2OH$, – $CONMeEt$, – $CONMe_2$, N-метилпіперазинілкарбонілу й 4-гідроксипіперидинілкарбонілу.

В одному варіанті здійснення, R^7 являє собою неонов'язково заміщену фенільну групу, де неонов'язкові замісники переважно вибирають із фтору, гідроксилу, ціано, нітро, метилу, метокси, – CH_2OH , – CO_2H , – $CONH_2$, – $CONHMe$, – $CONHEt$, – $CONHCH_2CH_2F$, – $CONHCH_2CHF_2$, – $CONHCH_2CH_2OH$, – $CONMeEt$, – $CONMe_2$, N-метилпіперазинілкарбонілу й 4-гідроксипіперидинілкарбонілу.

В одному варіанті здійснення, R^7 являє собою неонов'язково заміщену фенільну групу, де неонов'язкові замісники переважно вибирають із метокси, – OCH_2CH_3 , – NH_2 , – $NHSO_2CH_3$, – $CH_2NHSO_2CH_3$, – $OCHF_2$, – CH_2OH , – $CONH_2$, – $CONHMe$ і –

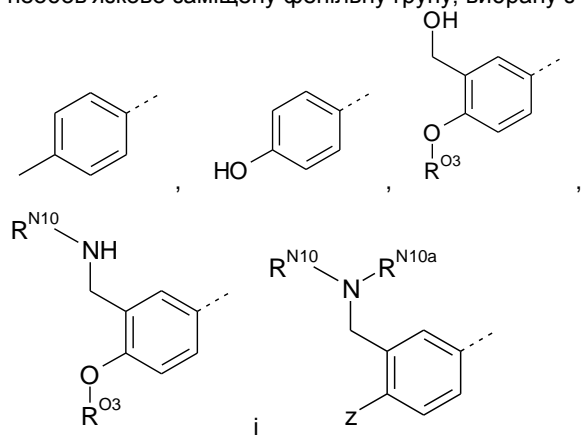
CONHCH(CH₃)₂.

В одному варіанті здійснення R⁷ являє собою неонов'язково заміщену 5-ти або 6-ти членну азотвмісну гетероарильну групу, таку як піридинова група, де неонов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C₁₋₇ алкілу, C₁₋₇ алкокси, аміно (наприклад -NH₂, C₅₋₆ариламіно, C₁₋₇алкіламіно, і ди-(C₁₋₇алкіл)аміно), і амідо (наприклад -CO₂NH₂, -CO₂NHC₁₋₇алкіл, -CO₂N(C₁₋₇алкіл)₂ і -CONHгетероциклілі) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи неонов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁₋₇ алкілу, C₁₋₇ алкокси, C₅₋₆арилу, C₅₋₆ариламіно, ди-(C₁₋₇алкіл)аміно й C₁₋₇алкіламіно.

В одному варіанті здійснення, R⁷ являє собою піридинільну групу, неонов'язково заміщену галогеном, гідроксильною, ціано, C₁₋₇ алкілом, C₁₋₇ алкокси, аміно (наприклад -NH₂, C₅₋₆ариламіно, C₁₋₇алкіламіно, і ди-(C₁₋₇алкіл)аміно), і амідо (наприклад -CO₂NH₂, -CO₂NHC₁₋₇алкіл, -CO₂N(C₁₋₇алкіл)₂ і -CONHгетероциклілі) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи неонов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁₋₇ алкілу, C₁₋₇ алкокси, C₅₋₆арилу, C₅₋₆ариламіно, ди-(C₁₋₇алкіл)аміно й C₁₋₇алкіламіно.

В одному варіанті здійснення, R⁷ являє собою піридинільну групу, неонов'язково заміщену NH₂.

В одному варіанті здійснення, R⁷ являє собою неонов'язково заміщену фенільну групу, вибрану з



де

Z представляє собою H, F або OR^{O3};

R^{O3} вибирають із водню або неонов'язково заміщеної C₁₋₆ алкільної групи;

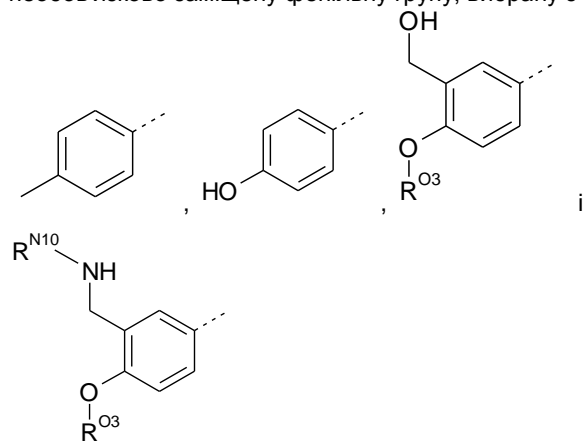
R^{N10} вибирають із водню, C(O)R^{C2}, C(S)R^{C3}, SO₂R^{S3}, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ гетероциклільної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи, або неонов'язково заміщеної C₁₋₁₀ алкільної групи, де R^{C2} і R^{C3} вибирають із H, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ гетероциклільної групи, неонов'язково заміщеної C₁₋₇ алкільної групи або NR^{N11}R^{N12}, де R^{N11} і R^{N12} незалежно вибирають із H, неонов'язково заміщеної C₁₋₇ алкільної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ гетероциклільної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи або R^{N11} і R^{N12} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклільне кільце,

яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів; і R^{S3} вибирають із H, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ гетероарильної групи, або неонов'язково заміщеної C₁₋₇ алкільної групи;

R^{N10a} вибирають із водню або неонов'язково заміщеної C₁₋₁₀ алкільної групи; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщене гетероциклільне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів.

В одному варіанті здійснення, R⁷ являє собою неонов'язково заміщену фенільну групу, вибрану з

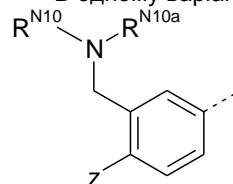


де

R^{O3} вибирають із водню або неонов'язково заміщеної C₁₋₆ алкільної групи; і

R^{N10} вибирають із C(O)R^{C2}, C(S)R^{C3}, SO₂R^{S3}, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ гетероарильної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи, або неонов'язково заміщеної C₁₋₁₀ алкільної групи, де R^{C2} і R^{C3} вибирають із H, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ гетероарильної групи, неонов'язково заміщеної C₁₋₇ алкільної групи або NR^{N11}R^{N12}, де R^{N11} і R^{N12} незалежно вибирають із H, неонов'язково заміщеної C₁₋₇ алкільної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ гетероарильної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи або R^{N11} і R^{N12} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклільне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів; і R^{S3} вибирають із H, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ гетероарильної групи, або неонов'язково заміщеної C₁₋₇ алкільної групи.

В одному варіанті здійснення, R⁷ являє собою



де

Z представляє собою H, F або OR^{O3};

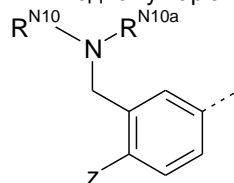
R^{N10} вибирають із водню, C(O)R^{C2}, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ гетероарильної групи, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи, або неонов'язково заміщеної C₁₋₁₀ алкільної групи, де R^{C2} вибирають із H, неонов'язково заміщеної C₅₋₂₀

арильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи або $NR^{N11}R^{N12}$, де R^{N11} і R^{N12} незалежно вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або R^{N11} і R^{N12} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

R^{N10a} вибирають із водню або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів.

В одному варіанті здійснення, R^7 являє собою



де

Z представляє собою H, F або OR^{O3} ;

R^{N10} вибирають із водню, $C(O)R^{C2}$, необов'язково заміщеної C_{5-6} гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_6 арильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи, де R^{C2} вибирають із CH_3 або CH_2OH ;

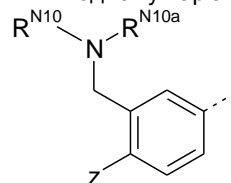
R^{N10a} вибирають із водню або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого во-

ни приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

і де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси, C_{1-7} алкіламіно й ди- C_{1-7} алкіламіно.

В одному варіанті здійснення, R^7 являє собою



де

Z представляє собою H, F або OR^{O3} ;

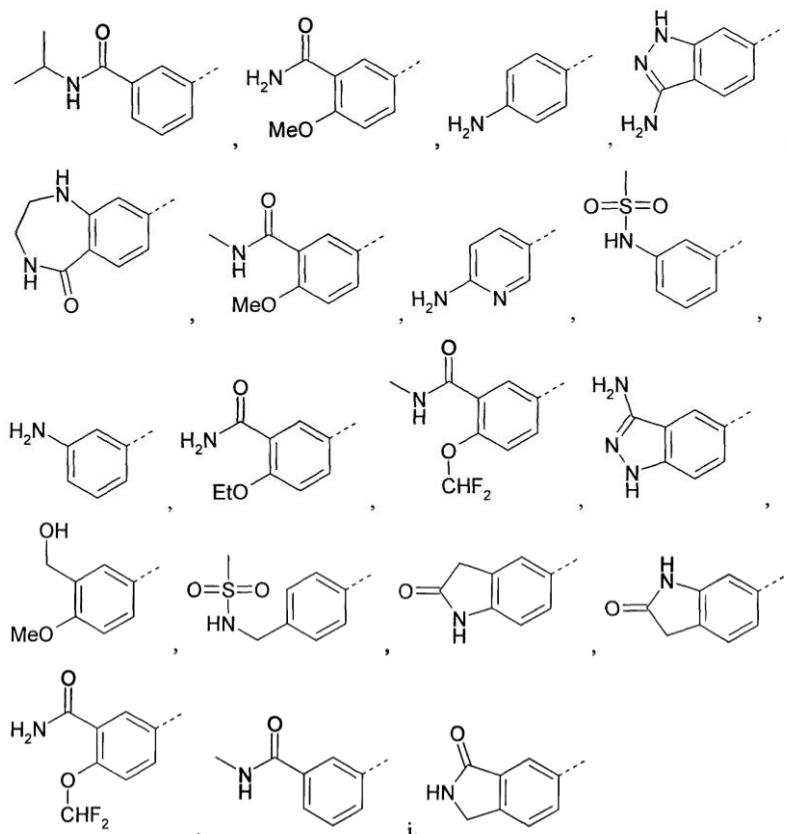
R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептил, $-CH_2$ циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідінілу, $-CH_2$ імідазолу;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів;

і де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, R^7 вибирають із



i.

R^2

В одному варіанті здійснення R^2 являє собою OR^{O2} , де R^{O2} являє собою необов'язково заміщену C_{1-7} алкільну групу.

В одному варіанті здійснення R^2 являє собою OR^{O2} , де R^{O2} являє собою $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, або $-CH(CH_3)CH_2N(CH_3)_2$.

Переважно R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} мають значення, як було визначено раніше, і більш переважно R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів, яке може бути необов'язково заміщене. Кільце переважно має від 5 до 7 кільцевих атомів. Кращі необов'язково заміщені групи включають, але не обмежуючись тільки ними, імідазоліл, морфоліно, тіоморфоліно, піперадиніл, гомопіперадиніл, піперазиніл (переважно N-заміщений), гомопіперазиніл (переважно N-заміщений) і піролідініл.

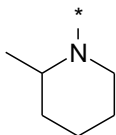
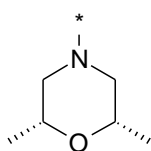
Кращими N-замісниками для піперазинільних і гомопіперазинільних груп є складні ефіри, особливо, складні ефіри, що несуть C_{1-7} алкільну групу як замісник складного ефіру, наприклад, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ і $-C(=O)OC(CH_3)_3$.

Переважними N-замісниками для піперазинільних і гомопіперазинільних груп є C_{1-7} алкільні групи або складні ефіри, особливо, складні ефіри, що несуть C_{1-7} алкільну групу як замісник складного ефіру, наприклад, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ і $-C(=O)OC(CH_3)_3$.

Кращими C-замісниками для груп є C_{1-4} алкіл, переважно метил. Групи можуть мати один або декілька замісників, наприклад, один або два замісники.

Кращими C-замісниками для груп є феніл, складний ефір, амід і C_{1-4} алкіл, переважно метил, амінометил, гідроксиметил або гідроксietил. Групи можуть мати один або декілька замісників, наприклад, один або два замісники.

В одному варіанті здійснення R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить 5 - 7 кільцевих атомів, яке необов'язково може бути заміщене, де необов'язкові



Більш кращими групами є морфоліно й піперадиніл. Вони переважно заміщені одним або декількома алкільними замісниками, наприклад, метильними або етильними замісниками. Більш переважно вони заміщені одним або двома метильними замісниками. Якщо ці групи мають два

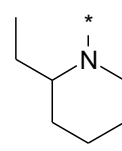
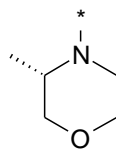
замісники вибирають із аміно, ціано, галогену, гідроксиду, складного ефіру, C_{3-7} циклоалкільного кільця, C_6 карбоарильного кільця, гетероциклічного кільця, що містить 5 - 7 кільцевих атомів, і C_{1-7} насиченого алкілу й C_{1-7} насиченого алкокси (де гетероциклічне кільце, циклоалкільне кільце, карбоарильне кільце, насичені алкільні й алкокси групи необов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксиду, C_{1-7} алкокси, аміно й C_{5-6} арилу).

В одному варіанті здійснення R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 5 до 7 кільцевих атомів, яке необов'язково може бути заміщене, де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксиду, і C_{1-7} насиченого алкілу й C_{1-7} насиченого алкокси (де насичені алкільні й алкокси групи необов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксиду, C_{1-7} алкокси, аміно й C_{5-6} арилу).

В одному варіанті здійснення R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} являє собою необов'язково заміщену C_{1-7} алкільну групу або необов'язково заміщену фенільну групу й R^{N6} являє собою водень.

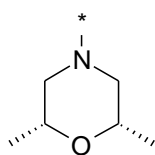
В одному варіанті здійснення R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} являє собою $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$, циклопентильну або фенільну групу й R^{N6} являє собою водень.

Кращими R^2 групами є піролідинільні, морфоліно, піперадинільні й гомопіперадинільні групи. Більш кращими групами є морфоліно й піперадиніл. Вони переважно заміщені одним або декількома алкільними замісниками, наприклад, метильними або етильними замісниками. Більш переважно вони заміщені одним або двома метильними замісниками. Якщо ці групи мають два метильні замісники, то вони переважно знаходяться на різних атомах вуглецю. Алкільні замісники також можуть бути необов'язково заміщені. Прикладами необов'язкових замісників алкільних замісників є галоген, гідрокси, простий ефір або аміно. Особливо кращі групи включають метилморфоліно групи, диметилморфоліно групи й метил піперидинільні групи, наприклад:

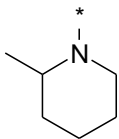


метильні замісники, то вони переважно знаходяться на різних атомах вуглецю. Особливо кращі групи включають метилморфоліно групи, диметилморфоліно групи й метил піперидинільні групи, наприклад:

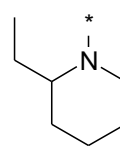
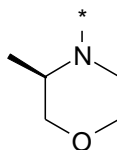
57



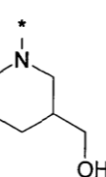
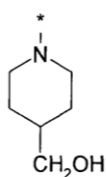
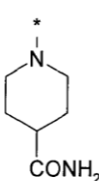
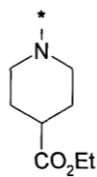
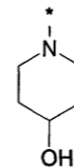
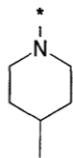
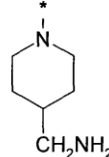
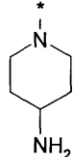
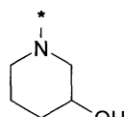
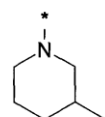
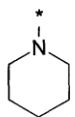
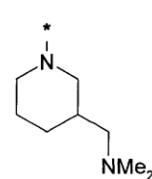
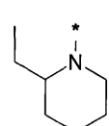
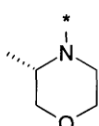
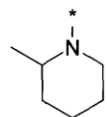
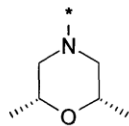
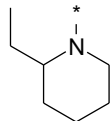
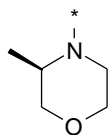
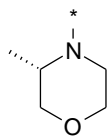
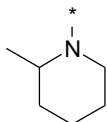
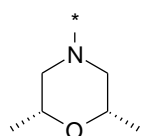
96304



58

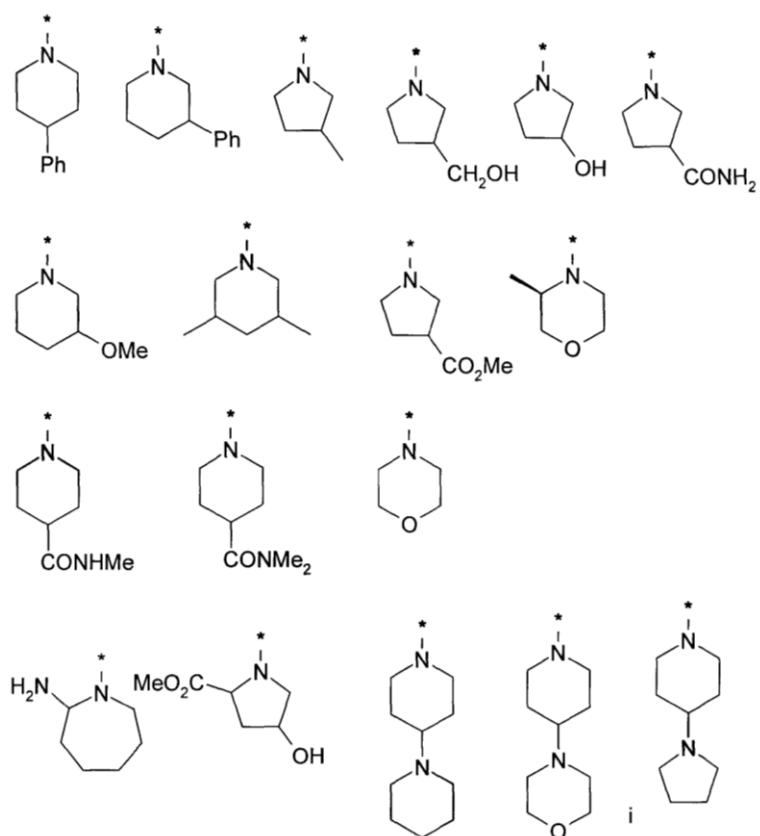


Кращими R^2 групами є піролідиніл, морфоліно, піперадинільні й гомопіперадинільні групи. Більш кращими групами є морфоліно й піперадиніл. Вони переважно заміщені одним або декількома алкільними замісниками, наприклад, метильними або етильними замісниками. Більш переважно вони заміщені одним або двома метильними замісниками. Якщо ці групи мають два метильні замісники, то вони переважно знаходяться на різних атомах вуглецю. Алкільні замісники також можуть бути необов'язково заміщені. Прикладами необов'язкових замісників алкільних замісників є галоген, гідрокси, простий ефір або аміно. Особливо кращі групи включають метилморфоліно групи, диметилморфоліно групи й метил піперидинільні групи, наприклад:



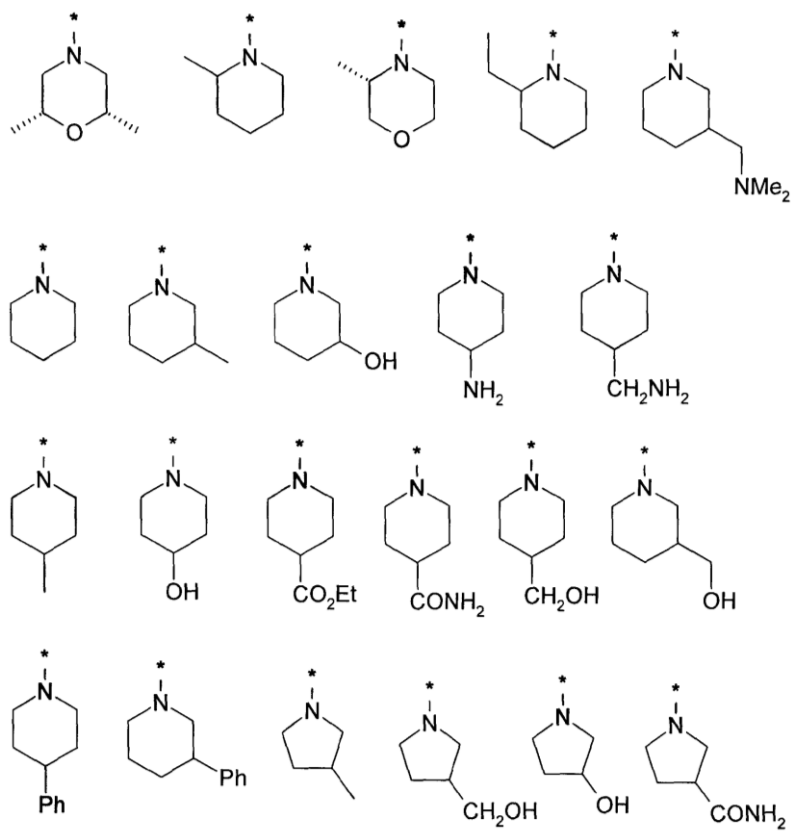
Подальшими кращими R^2 групами є необов'язково заміщений піролідиніл, морфоліно, піперадиніл і гомопіперадиніл, де необов'язкові замісники вибирають із гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, аміно (наприклад $-NH_2$, C_{5-6} ариламіно, C_{1-7} алкіламіно, і ди- $(C_{1-7}$ алкіл)аміно), амідно (наприклад $-CONH_2$, $-CONHC_{1-7}$ алкіл, $-CON(C_{1-7}$ алкіл) $_2$), складного ефіру (наприклад $-CO_2C_{1-7}$ алкіл), C_6 арилу й 3-х – 7-ми членної гетероциклільної групи й де заміщувальні алкільні, алкокси, арильні або гетероциклільні групи можуть бути додатково необов'язково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, $-NH_2$, ди- $(C_{1-7}$ алкіл)аміно й C_{1-7} алкіламіно. Більш кращими групами є морфоліно, піперадиніл і гомопіперадиніл, який необов'язково може бути заміщений однією або декількома групами, вибраними з гідроксилу, метилу, етилу, $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CH_2OH$, $-CH_2Ome$, $-CH_2NMe_2$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONMe_2$, фенілу, піролідинілу, морфоліно й піперадинілу.

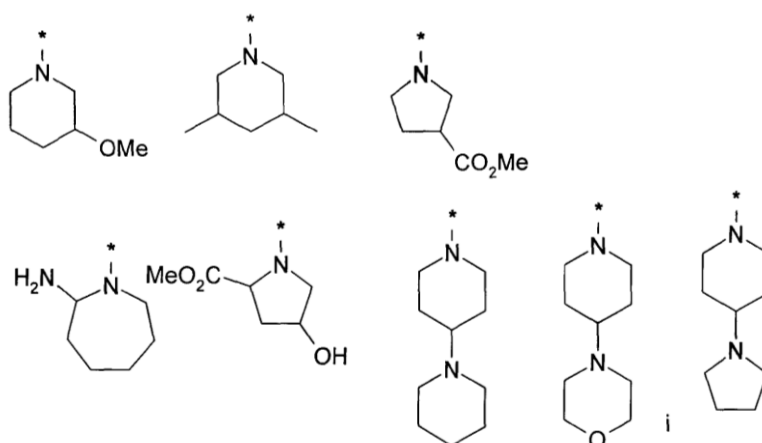
В подальшому варіанті здійснення винаходу, R^2 вибирають із



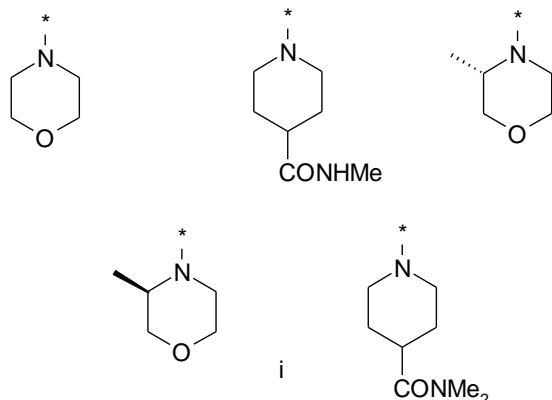
В подальшому варіанті здійснення винаходу,

R^2 вибирають із





В подальшому варіанті здійснення винаходу, R^2 вибирають із



В одному варіанті здійснення винаходу, забезпечується підгрупа сполук формули (I) або (Ia), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N;

R^7 вибирають із необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, OR^{O1} , $NR^{N1}R^{N2}$, $NR^{N7a}C(=O)R^{C1}$ і $NR^{N7b}SO_2R^{S2a}$; і

R^2 вибирають із OR^{O2} , $NR^{N5}R^{N6}$, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероарильної групи, і необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи.

В іншому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I) або (Ia), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N;

R^7 являє собою необов'язково заміщену C_{5-6} арильну групу або необов'язково заміщену 5-ти або 6-ти членну гетероарильну групу, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, аміно (наприклад - NH_2 , C_{5-6} ариламіно, C_{1-7} алкіламіно, і ди- $(C_{1-7}$ алкіл)аміно), і амідно (наприклад - $CONH_2$, - $CONHC_{1-7}$ алкіл, - $CON(C_{1-7}$ алкіл) $_2$ і - $CONH$ гетероциклі) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи необов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{5-6} арилу, C_{5-6} ариламіно, ди- $(C_{1-7}$ алкіл)аміно й C_{1-7} алкіламіно; і

R^2 вибирають із OR^{O2} , $NR^{N5}R^{N6}$, необов'язково заміщеної C_{5-6} гетероарильної групи, і необов'яз-

ково заміщеної C_6 арильної групи.

В іншому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I) або (Ia), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N;

R^7 являє собою необов'язково заміщену C_{5-6} арильну групу або необов'язково заміщену 5-ти або 6-ти членну гетероарильну групу, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, аміно (наприклад - NH_2 , C_{5-6} ариламіно, C_{1-7} алкіламіно, і ди- $(C_{1-7}$ алкіл)аміно), і амідно (наприклад - $CONH_2$, - $CONHC_{1-7}$ алкіл, - $CON(C_{1-7}$ алкіл) $_2$ і - $CONH$ гетероциклі) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи необов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{5-6} арилу, C_{5-6} ариламіно, ди- $(C_{1-7}$ алкіл)аміно й C_{1-7} алкіламіно; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 5 до 7 кільцевих атомів, яке необов'язково може бути заміщене, де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, і C_{1-7} насиченого алкілу й C_{1-7} насиченого алкокси (де насичені алкільні й алкокси групи необов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкокси, аміно й C_{5-6} арилу).

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I) або (Ia), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N;

R^7 являє собою необов'язково заміщену C_{5-6} арильну групу або необов'язково заміщену 5-ти або 6-ти членну гетероарильну групу, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, аміно (наприклад - NH_2 , C_{5-6} ариламіно, C_{1-7} алкіламіно, і ди- $(C_{1-7}$ алкіл)аміно), і амідно (наприклад - $CONH_2$, - $CONHC_{1-7}$ алкіл, - $CON(C_{1-7}$ алкіл) $_2$ і - $CONH$ гетероциклі) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи необов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілу, C_{1-7} алкокси, C_{5-6} арилу, C_{5-6} ариламіно, ди- $(C_{1-7}$ алкіл)аміно й C_{1-7} алкіламіно; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з

атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений імідазоліл, морфоліно, тіоморфоліно, піперадиніл, гомопіперадиніл, піперазиніл (переважно N-заміщений), гомопіперазиніл (переважно N-заміщений) або піролідініл, де не-обов'язкові N-замісники на піперазинільній і гомопіперазинільній групах включають C₁₋₇-алкільні групи або складні ефіри, особливо, складні ефіри, що несуть C₁₋₇ алкільну групу як замісник складного ефіру, наприклад, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ і -C(=O)OC(CH₃)₃, і неов'язкові C-замісники для імідазолільної, морфоліно, тіоморфоліно, піперадинільної, гомопіперадинільної, піперазинільної, гомопіперазинільної або піролідінільної груп включають фенол, складний ефір, амід і C₁₋₄ алкіл, переважно метил, амінометил, гідроксиметил або гідроксietил.

В одному варіанті здійснення винаходу, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X⁵, X⁶ і X⁸ являє собою N;

R⁷ вибирають із неов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи, неов'язково заміщеної 5-ти - 20-ти членної гетероарильної групи, OR^{O1}, NR^{N1}R^{N2}, NR^{N7a}C(=O)R^{C1} і NR^{N7b}SO₂R^{S2a}, і

R² вибирають із OR^{O2}, NR^{N5}R^{N6}, неов'язково заміщеної C₅₋₂₀ гетероарильної групи, і неов'язково заміщеної C₅₋₂₀ арильної групи.

В іншому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X⁵, X⁶ і X⁸ являє собою N;

R⁷ являє собою неов'язково заміщену C₅₋₆ арильну групу або неов'язково заміщену 5-ти або 6-ти членну гетероарильну групу, де неов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C₁₋₇ алкілу, C₁₋₇-алкокси, аміно (наприклад -NH₂, C₅₋₆ариламіно, C₁₋₇-алкіламіно, і ди-(C₁₋₇-алкіл)аміно), і амід (наприклад -CONH₂, -CONHC₁₋₇-алкіл, -CON(C₁₋₇-алкіл)₂ і -CONHгетероциклі) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи неов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁₋₇ алкілу, C₁₋₇ алкокси, C₅₋₆арилу, C₅₋₆ариламіно, ди-(C₁₋₇-алкіл)аміно й C₁₋₇-алкіламіно; і

R² вибирають із OR^{O2}, NR^{N5}R^{N6}, неов'язково заміщеної C₅₋₆ гетероарильної групи, і неов'язково заміщеної C₆ арильної групи.

В іншому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X⁵, X⁶ і X⁸ являє собою N;

R⁷ являє собою неов'язково заміщену C₅₋₆ арильну групу або неов'язково заміщену 5-ти або 6-ти членну гетероарильну групу, де неов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C₁₋₇ алкілу, C₁₋₇-алкокси, аміно (наприклад -NH₂, C₅₋₆ариламіно, C₁₋₇-алкіламіно, і ди-(C₁₋₇-алкіл)аміно), і амід (наприклад -CONH₂, -CONHC₁₋₇-алкіл, -CON(C₁₋₇-алкіл)₂ і -CONHгетероциклі) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи неов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁₋₇

алкілу, C₁₋₇ алкокси, C₅₋₆арилу, C₅₋₆ариламіно, ди-(C₁₋₇-алкіл)аміно й C₁₋₇-алкіламіно; і

R² являє собою NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 5 до 7 кільцевих атомів, яке неов'язково може бути заміщене, де неов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, і C₁₋₇ насиченого алкілу й C₁₋₇ насиченого алкокси (де насичені алкільні й алкокси групи неов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁₋₇ алкокси, аміно й C₅₋₆ арилу).

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X⁵, X⁶ і X⁸ являє собою N;

R⁷ являє собою неов'язково заміщену C₅₋₆ арильну групу або неов'язково заміщену 5-ти або 6-ти членну гетероарильну групу, де неов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, ціано, C₁₋₇ алкілу, C₁₋₇-алкокси, аміно (наприклад -NH₂, C₅₋₆ариламіно, C₁₋₇-алкіламіно, і ди-(C₁₋₇-алкіл)аміно), і амід (наприклад -CONH₂, -CONHC₁₋₇-алкіл, -CON(C₁₋₇-алкіл)₂ і -CONHгетероциклі) і де заміщувальні алкільні, алкокси, або арильні групи неов'язково можуть бути додатково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C₁₋₇ алкілу, C₁₋₇ алкокси, C₅₋₆арилу, C₅₋₆ариламіно, ди-(C₁₋₇-алкіл)аміно й C₁₋₇-алкіламіно; і

R² являє собою NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неов'язково заміщений імідазоліл, морфоліно, тіоморфоліно, піперадиніл, гомопіперадиніл, піперазиніл (переважно N-заміщений), гомопіперазиніл (переважно N-заміщений) або піролідініл, де не-обов'язкові N-замісники на піперазинільній і гомопіперазинільній групах включають C₁₋₇-алкільні групи або складні ефіри, особливо, складні ефіри, що несуть C₁₋₇ алкільну групу як замісник складного ефіру, наприклад, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ і -C(=O)OC(CH₃)₃, і неов'язкові C-замісники для імідазолільної, морфоліно, тіоморфоліно, піперадинільної, гомопіперадинільної, піперазинільної, гомопіперазинільної або піролідінільної груп включають фенол, складний ефір, амід і C₁₋₄ алкіл, переважно метил, амінометил, гідроксиметил або гідроксietил.

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X⁵ і X⁶ кожний являє собою CH;

X⁸ являє собою N;

R⁷ являє собою неов'язково заміщену фенільну піридинільну групу, де неов'язкові замісники переважно вибирають із фтору, гідроксилу, ціано, нітро, метилу, метокси, -OCH₂CH₃, -NH₂, -NH₂SO₂CH₃, -CH₂NH₂SO₂CH₃, -OCHF₂, -CH₂OH, -CO₂H, -CONH₂, -CONHMe, -CONHEt, -CONHCH(CH₃)₂, -CONHCH₂CH₂F, -CONHCH₂CHF₂, -CONHCH₂CH₂OH, -CONMeEt, -CONMe₂, N-метилпіперазинілкарбонілу й 4-гідроксипіридинілкарбонілу; і

R² являє собою NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють

гетероциклічне кільце, яке містить 5 - 7 кільцевих атомів, яке необов'язково може бути заміщене, де необов'язкові замісники вибирають із аміно, ціано, галогену, гідроксилу, складного ефіру, C_{3-7} циклоалкільного кільця, C_6 карбоарильного кільця, гетероциклічного кільця, що містить 5 - 7 кільцевих атомів, і C_{1-7} насиченого алкілу й C_{1-7} насиченого алкокси (де гетероциклічне кільце, циклоалкільне кільце, карбоарильне кільце, насичені алкільні й алкокси групи необов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкокси, аміно й C_{5-6} арилу).

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH; X^8 являє собою N;

R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну піридинільну групу, де необов'язкові замісники переважно вибирають із фтору, гідроксилу, ціано, нітро, метилу, метокси, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CONHCH_2CH_2F$, $-CONHCH_2CHF_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONMeEt$, $-CONMe_2$, N-метилпіперазинілкарбонілу й 4-гідроксипіперазинілкарбонілу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений імідазоліл, морфоліно, тіоморфоліно, піперадиніл, гомопіперадиніл, піперазиніл (переважно N-заміщений), гомопіперазиніл (переважно N-заміщений) або піролідініл, де необов'язкові N-замісники на піперазинільній і гомопіперазинільній групах включають C_{1-7} алкільні групи або складні ефіри, особливо, складні ефіри, що несуть C_{1-7} алкільну групу як замісник складного ефіру, наприклад, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ і $-C(=O)OC(CH_3)_3$, і необов'язкові C-замісники для імідазолільної, морфоліно, тіоморфоліно, піперадинільної, гомопіперадинільної, піперазинільної, гомопіперазинільної або піролідінільної груп включають феніл, складний ефір, амід і C_{1-4} алкіл, переважно метил, амінометил, гідроксиметил або гідроксietил.

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I) або (Ia), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну піридинільну групу, де необов'язкові замісники переважно вибирають із фтору, гідроксилу, ціано, нітро, метилу, метокси, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHCH_2CH_2F$, $-CONHCH_2CHF_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONMeEt$, $-CONMe_2$, N-метилпіперазинілкарбонілу й 4-гідроксипіперазинілкарбонілу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений імідазоліл, морфоліно, тіоморфоліно, піперадиніл, гомопіперадиніл, піпе-

разиніл (переважно N-заміщений), гомопіперазиніл (переважно N-заміщений) або піролідініл, де необов'язкові N-замісники на піперазинільній і гомопіперазинільній групах включають C_{1-7} алкільні групи або складні ефіри, особливо, складні ефіри, що несуть C_{1-7} алкільну групу як замісник складного ефіру, наприклад, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ і $-C(=O)OC(CH_3)_3$, і необов'язкові C-замісники для імідазолільної, морфоліно, тіоморфоліно, піперадинільної, гомопіперадинільної, піперазинільної, гомопіперазинільної або піролідінільної груп включають феніл, складний ефір, амід і C_{1-4} алкіл, переважно метил, амінометил, гідроксиметил або гідроксietил.

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну піридинільну групу, де необов'язкові замісники переважно вибирають із $-NH_2$, фтору, гідроксилу, ціано, нітро, метилу, метокси, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHCH_2CH_2F$, $-CONHCH_2CHF_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONMeEt$, $-CONMe_2$, N-метилпіперазинілкарбонілу й 4-гідроксипіперазинілкарбонілу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений імідазоліл, морфоліно, тіоморфоліно, піперадиніл, гомопіперадиніл, піперазиніл (переважно N-заміщений), гомопіперазиніл (переважно N-заміщений) або піролідініл, де необов'язкові N-замісники на піперазинільній і гомопіперазинільній групах включають C_{1-7} алкільні групи або складні ефіри, особливо, складні ефіри, що несуть C_{1-7} алкільну групу як замісник складного ефіру, наприклад, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ і $-C(=O)OC(CH_3)_3$, і необов'язкові C-замісники для імідазолільної, морфоліно, тіоморфоліно, піперадинільної, гомопіперадинільної, піперазинільної, гомопіперазинільної або піролідінільної груп включають феніл, складний ефір, амід і C_{1-4} алкіл, переважно метил, амінометил, гідроксиметил або гідроксietил.

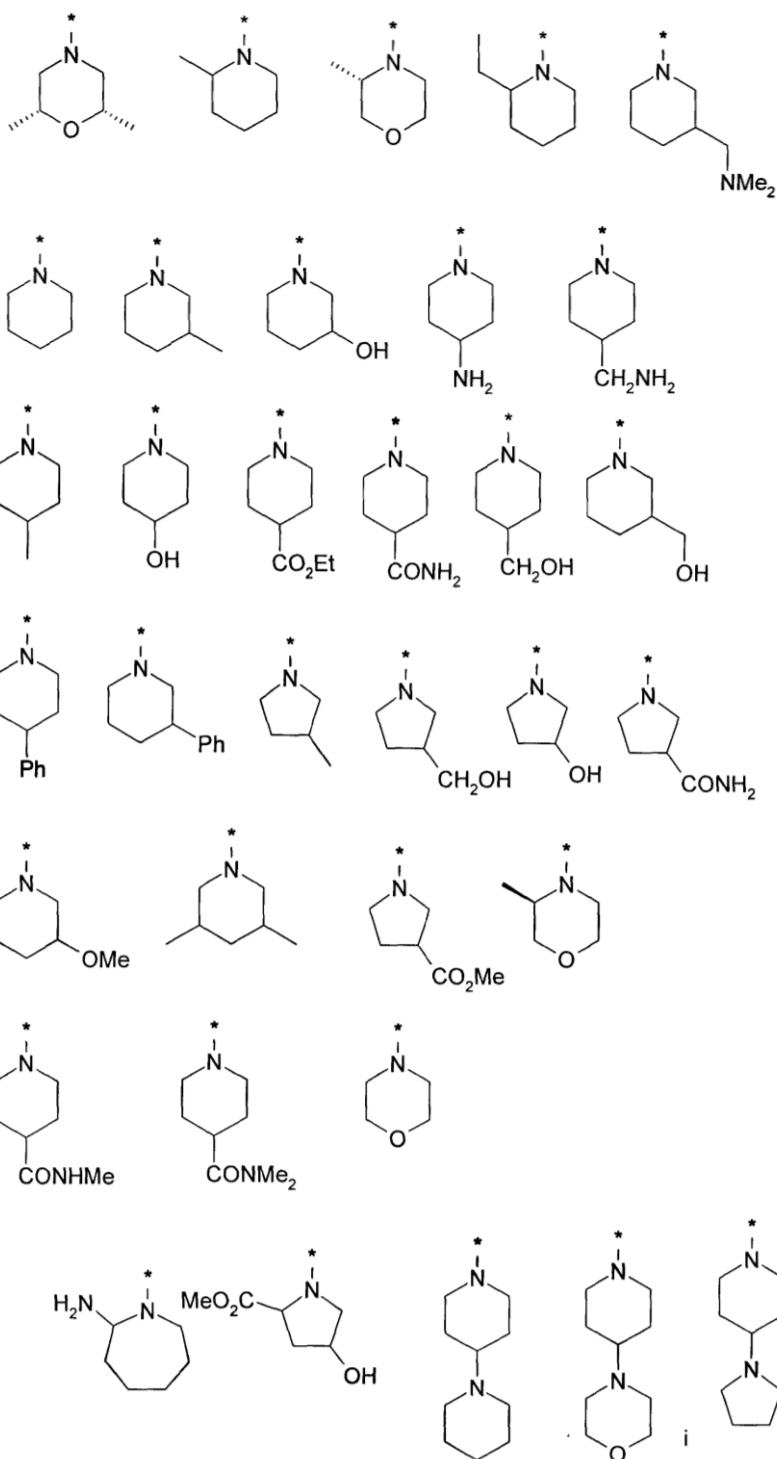
В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну піридинільну групу, де необов'язкові замісники переважно вибирають із фтору, гідроксилу, ціано, нітро, метилу, метокси, $-OCH_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-CH_2NHSO_2CH_3$, $-OCHF_2$, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHCH(CH_3)_2$, $-CONHCH_2CH_2F$, $-CONHCH_2CHF_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONMeEt$, $-CONMe_2$, N-метилпіперазинілкарбонілу й 4-гідроксипіперазинілкарбонілу; і

R^2 являє собою групу, вибрану з



В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I) або (Ia), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

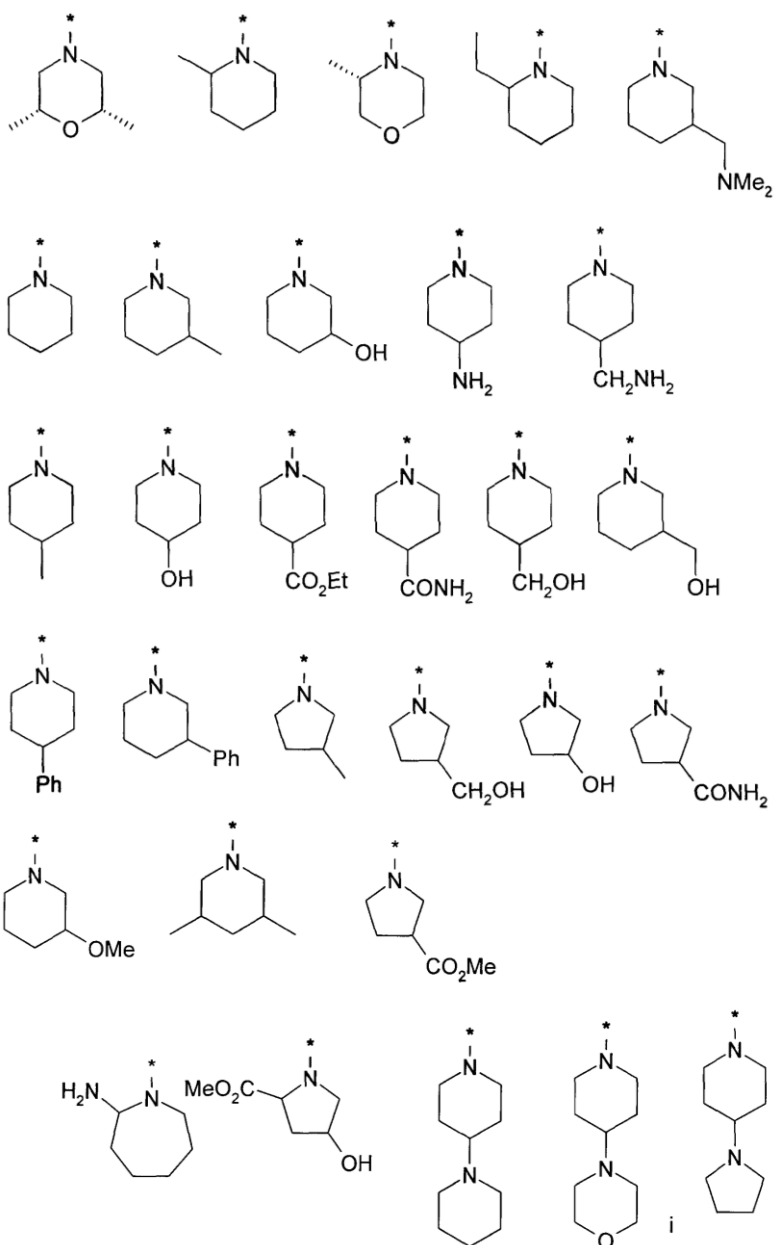
X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну піридинільну групу, де необов'язкові замісники

переважно вибирають із $-NH_2$, фтору, гідроксиду, ціано, нітро, метилу, метокси, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHCH_2CH_2F$, $-CONHCH_2CHF_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONMeEt$, $-CONMe_2$, N-метилпіперазинілкарбонілу й 4-гідроксипіридинілкарбонілу; і

R^2 являє собою групу, вибрану з



В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

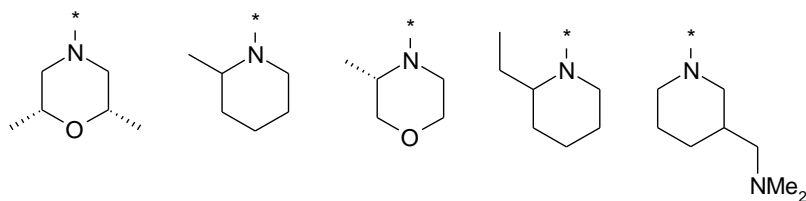
X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

R^7 являє собою необов'язково заміщену фенільну піридинільну групу, де необов'язкові замісники

переважно вибирають із $-NH_2$, фтору, гідроксиду, ціано, нітро, метилу, метокси, $-CH_2OH$, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHCH_2CH_2F$, $-CONHCH_2CHF_2$, $-CONHCH_2CH_2OH$, $-CONMeEt$, $-CONMe_2$, N-метилпіперазинілкарбонілу й 4-гідроксипіперазинілкарбонілу; і

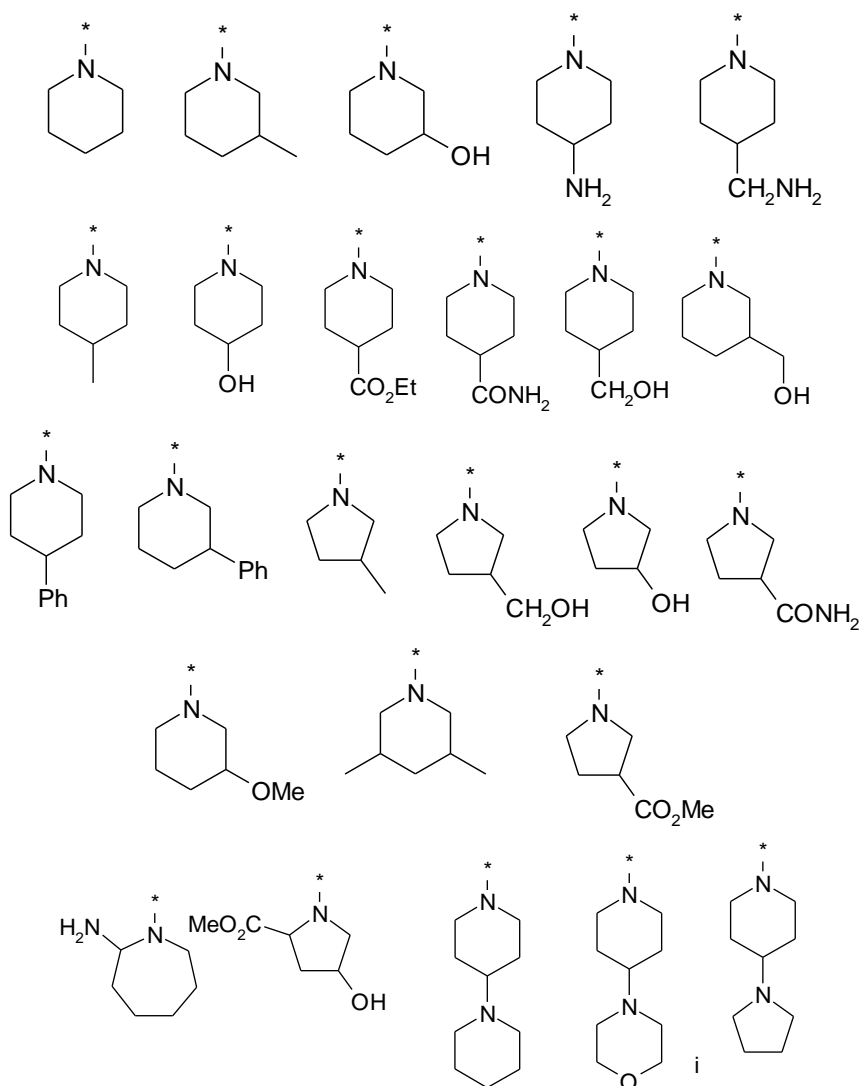
R^2 являє собою групу, вибрану з



71

96304

72

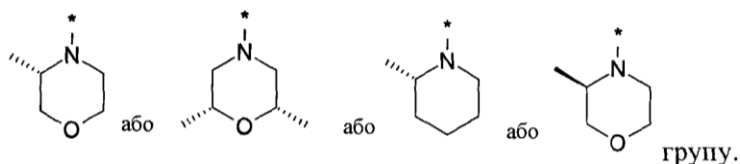


В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;
 X^8 являє собою N;
 R^7 являє собою 4-хлорфенільну, 4-метилфенільну, 4-метоксифенільну, 3-

гідроксиметил-4-метокси-фенільну, 3,5-диметокси-4-гідроксифенільну, 4-гідроксифенільну, 3-гідроксифенільну або 3-гідроксиметилфенільну групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють

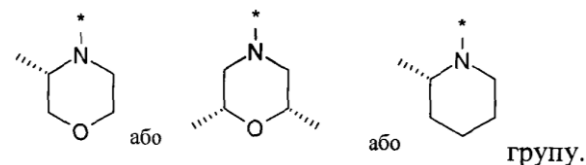


В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I) або (Ia), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;
 X^8 являє собою N;
 R^7 являє собою 4-хлорфенільну, 4-метилфенільну, 4-метоксифенільну, 3-гідроксиметил-4-метокси-фенільну, 3,5-диметокси-4-гідроксифенільну, 4-гідроксифенільну, 3-гідроксифенільну або 3-гідроксиметилфенільну

групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють



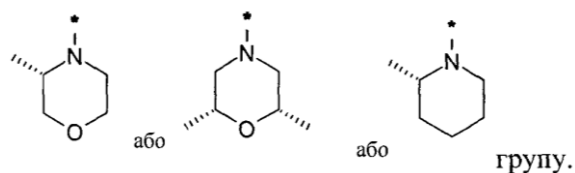
В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

R^7 являє собою 4-хлорфенільну, 4-метилфенільну, 4-метоксифенільну, 3-гідроксиметил-4-метокси-фенільну, 3,5-диметокси-4-гідроксифенільну, 4-гідроксифенільну, 3-гідроксифенільну або 3-гідроксиметилфенільну групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють

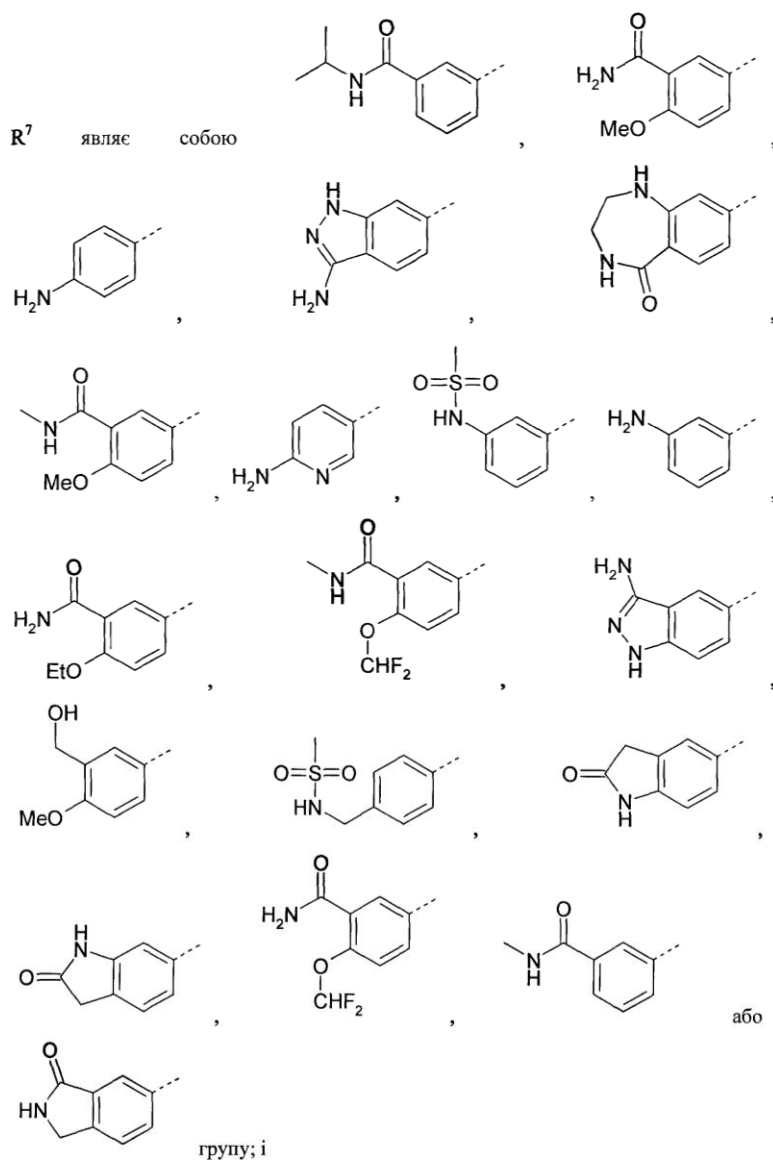


В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

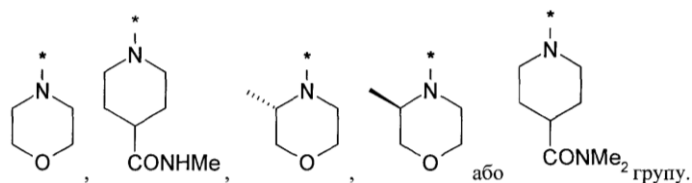
X^8 являє собою N;

R^7 являє собою

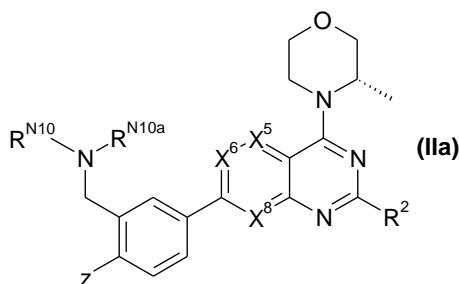
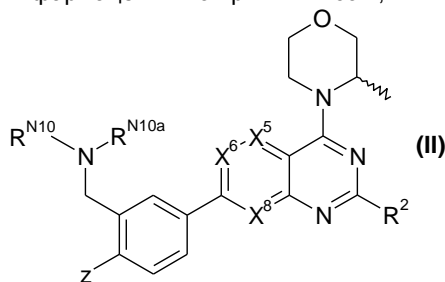


R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з

атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють



В одному варіанті здійснення винаходу, забезпечується підгрупа сполук формули (II) або (IIa), і їх фармацевтично прийнятні солі,



де:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші являють собою CH;

Z являє собою H, F або OR^{O3} ;

R^{N10} вибирають із водню, $C(O)R^{C2}$, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи, де R^{C2} вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи або $NR^{N11}R^{N12}$, де R^{N11} і R^{N12} незалежно вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або R^{N11} і R^{N12} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

R^{N10a} вибирають із водню або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

R^{O3} являє собою необов'язково заміщену C_{1-6} алкільну групу; і

R^2 вибирають із $NR^{N5}R^{N6}$, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероарильної групи, і необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи.

В іншому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II) або (IIa), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші являють собою CH;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

R^{N10} являє собою R^{N10} вибирають із водню, $C(O)R^{C2}$, необов'язково заміщеної C_{5-6} гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_6 арильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи, де R^{C2} вибирають із CH_3 або CH_2OH , де

необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси, C_{1-7} алкіламіно й ди- C_{1-7} алкіламіно;

R^{N10a} вибирають із водню або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи, де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси, C_{1-7} алкіламіно й ди- C_{1-7} алкіламіно; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси, C_{1-7} алкіламіно й ди- C_{1-7} алкіламіно;

R^{O3} являє собою незаміщену C_{1-3} алкільну групу; і

R^2 вибирають із $NR^{N5}R^{N6}$, необов'язково заміщеної C_{5-6} гетероарильної групи, і необов'язково заміщеної C_6 арильної групи.

В іншому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II) або (IIa), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші являють собою CH;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, $-CH_2$ циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси;

R^{O3} являє собою метильну групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 5 до 7 кільцевих атомів, яке необов'язково може бути заміщене, де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, і C_{1-7} насиченого алкілу й C_{1-7} насиченого алкокси (де насичені алкільні й алкокси групи необов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкокси, аміно й C_{5-6} арилу).

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II) або (IIa), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші являють собою CH;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, $-CH_2$ циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси;

R^{O3} являє собою метильну групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений імідазоліл, морфоліно, тіоморфоліно, піперадиніл, гомопіперадиніл, піперазиніл (переважно N-заміщений), гомопіперазиніл (переважно N-заміщений) або піролідиніл, де необов'язкові N-замісники на піперазинільній і гомопіперазинільній групах включають C_{1-7} алкільні групи або складні ефіри, особливо, складні ефіри, що несуть C_{1-7} алкільну групу як замісник складного ефіру, наприклад, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$ і $-C(=O)OC(CH_3)_3$, і необов'язкові C-замісники для імідазолільної, морфоліно, тіоморфоліно, піперадинільної, гомопіперадинільної, піперазинільної, гомопіперазинільної або піролідинільної груп включають феніл, складний ефір, амід і C_{1-4} алкіл, переважно метил, амінометил, гідроксиметил або гідроксіетил.

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II) або (IIa), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH ;

X^8 являє собою N ;

Z представляє собою H , F або OR^{O3}

R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, $-CH_2$ циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу ;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого во-

ни приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси;

R^{O3} являє собою метильну групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщену морфоліно, тіоморфоліно, піперадинільну, гомопіперадинільну, піперазинільну (переважно N-заміщену), гомопіперазинільну (переважно N-заміщену) або піролідинільну групу, де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, і C_{1-7} насиченого алкілу й C_{1-7} насиченого алкокси (де насичені алкільні й алкокси групи необов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкокси, аміно й C_{5-6} арилу).

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II) або (IIa), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH ;

X^8 являє собою N ;

Z представляє собою H , F або OR^{O3}

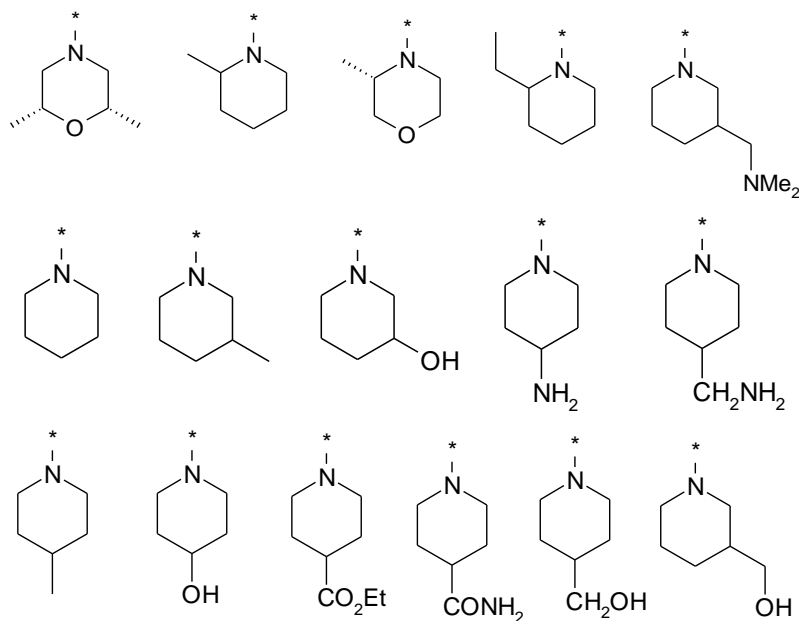
R^{N10} являє собою R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, $-CH_2$ циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу ;

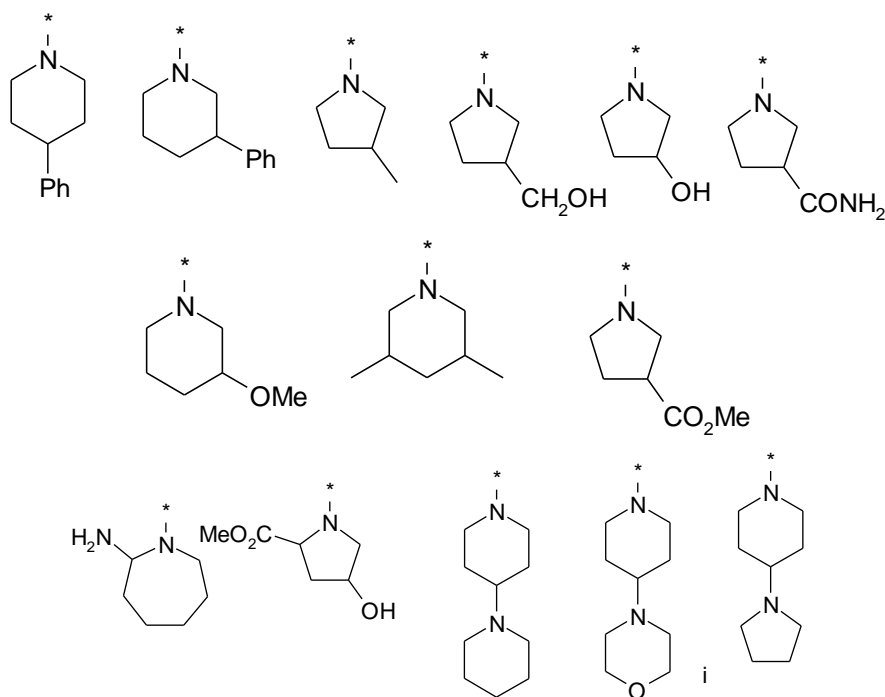
R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси;

R^{O3} являє собою метильну групу; і

R^2 являє собою групу, вибрану з





В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II) або (IIa), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$,

$-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$,

$-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, цикlopентилу,

циклогексилу, циклогептил, $-CH_2$ циклопропілу,

метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу,

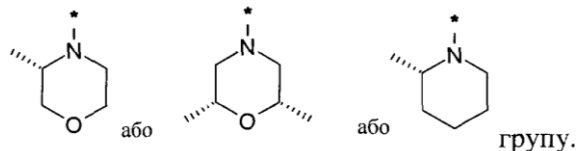
гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу ;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси;

R^{O3} являє собою метильну групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють



В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II) або (IIa), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$,

$-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$,

$-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, цикlopентилу,

циклогексилу, циклогептил, $-CH_2$ циклопропілу,

метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу,

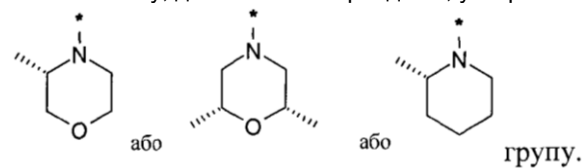
гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу ;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси;

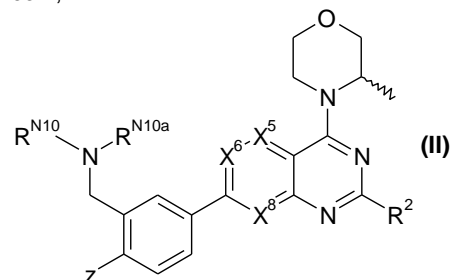
R^{O3} являє собою метильну групу; і

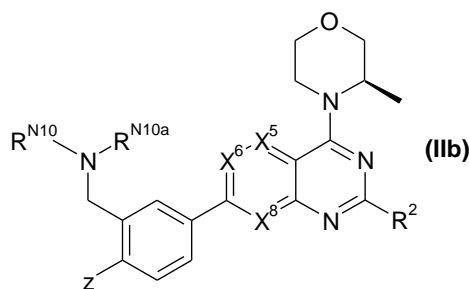
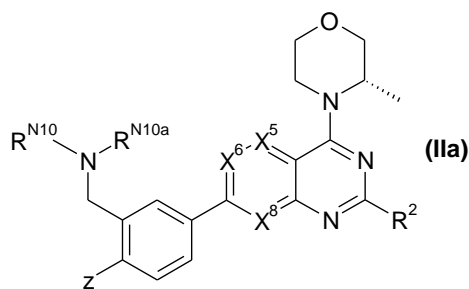
R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють



групу.

В одному варіанті здійснення винаходу, забезпечується підгрупа сполук формули (I), (Ia) або (Ib), у якій сполука являє собою сполуку формули (II), (IIa) або (IIb), і їх фармацевтично прийнятні солі,





де:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші являють собою CH;

Z представляє собою H, F або OR^{O3} ;

R^{N10} вибирають із водню, $C(O)R^{C2}$, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи, де R^{C2} вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи або $NR^{N11}R^{N12}$, де R^{N11} і R^{N12} незалежно вибирають із H, необов'язково заміщеної C_{1-7} алкільної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи або R^{N11} і R^{N12} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

R^{N10a} вибирають із водню або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів;

R^{O3} являє собою необов'язково заміщену C_{1-6} алкільну групу; і

R^2 вибирають із $NR^{N5}R^{N6}$, необов'язково заміщеної C_{5-20} гетероарильної групи, і необов'язково заміщеної C_{5-20} арильної групи.

В іншому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II), (IIa) або (IIb), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші являють собою CH;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

R^{N10} являє собою R^{N10} вибирають із водню, $C(O)R^{C2}$, необов'язково заміщеної C_{5-6} гетероарильної групи, необов'язково заміщеної C_6 арильної групи, або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи, де R^{C2} вибирають із CH_3 або CH_2OH , де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси, C_{1-7} алкіламіно й ди- C_{1-7} алкіламіно;

R^{N10a} вибирають із водню або необов'язково заміщеної C_{1-10} алкільної групи, де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси, C_{1-7} алкіламіно й ди- C_{1-7} алкіламіно; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить від 3 до 8 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси, C_{1-7} алкіламіно й ди- C_{1-7} алкіламіно;

R^{O3} являє собою незаміщену C_{1-3} алкільну групу; і

R^2 вибирають із $NR^{N5}R^{N6}$, необов'язково заміщеної C_{5-6} гетероарильної групи, і необов'язково заміщеної C_6 арильної групи.

В іншому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II), (IIa) або (IIb), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші являють собою CH;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, цикlopентилу, циклогексилу, циклогептил, $-CH_2$ циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси;

R^{O3} являє собою метильну групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, яке містить від 5 до 7 кільцевих атомів, де необов'язково може бути заміщене, де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, і C_{1-7} насиченого алкілу й C_{1-7} насиченого алкокси (де насичені алкільні й алкокси групи необов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкокси, аміно й C_{5-6} арилу).

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II), (IIa) або (IIb), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

тільки один з X^5 , X^6 і X^8 являє собою N, а інші являють собою CH;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, цикlopентилу, циклогексилу, циклогептил, $-CH_2$ циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси, C_{1-7} алкіламіно й ди- C_{1-7} алкіламіно;

вих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, С₁₋₇алкілокси;

R⁰³ являє собою метильну групу; і

R² являє собою NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщений імідазоліл, морфоліно, тіоморфоліно, піперадиніл, гомопіперадиніл, піперазиніл (переважно N-заміщений), гомопіперазиніл (переважно N-заміщений) або піролідиніл, де необов'язкові N-замісники на піперазинільній і гомопіперазинільній групах включають С₁₋₇алкільні групи або складні ефіри, особливо, складні ефіри, що несуть С₁₋₇ алкільну групу як замісник складного ефіру, наприклад, -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃ і -C(=O)OC(CH₃)₃, і необов'язкові С-замісники для імідазолільної, морфоліно, тіоморфоліно, піперадинільної, гомопіперадинільної, піперазинільної, гомопіперазинільної або піролідинільної груп включають феніл, складний ефір, амід і С₁₋₄ алкіл, переважно метил, амінометил, гідроксиметил або гідроксietил.

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II), (IIa) або (IIb), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X⁵ і X⁶ кожний являє собою CH;

X⁸ являє собою N;

Z представляє собою H, F або OR⁰³

R^{N10} вибирають із водню, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OMe, -CH₂C(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂C(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептил, -CH₂циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, -CH₂імідазолу ;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене

гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, С₁₋₇алкілокси;

R⁰³ являє собою метильну групу; і

R² являє собою NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщену морфоліно, тіоморфоліно, піперидинільну, гомопіперидинільну, піперазинільну (переважно N-заміщену), гомопіперазинільну (переважно N-заміщену) або піролідинільну групу, де необов'язкові замісники вибирають із ціано, галогену, гідроксилу, і С₁₋₇ насиченого алкілу й С₁₋₇ насиченого алкокси (де насичені алкільні й алкокси групи необов'язково можуть бути заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, гідроксилу, С₁₋₇ алкокси, аміно й С₅₋₆ арилу).

В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II), (IIa) або (IIb), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X⁵ і X⁶ кожний являє собою CH;

X⁸ являє собою N;

Z представляє собою H, F або OR⁰³

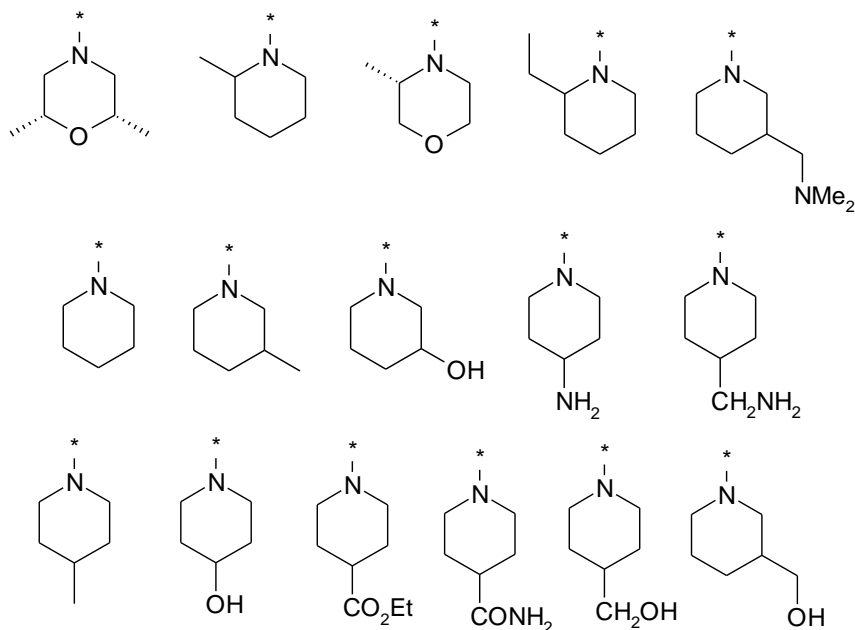
R^{N10} являє собою R^{N10} вибирають із водню, -C(O)CH₃, -C(O)CH₂OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂OMe, -CH₂C(CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂C(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептил, -CH₂циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, -CH₂імідазолу ;

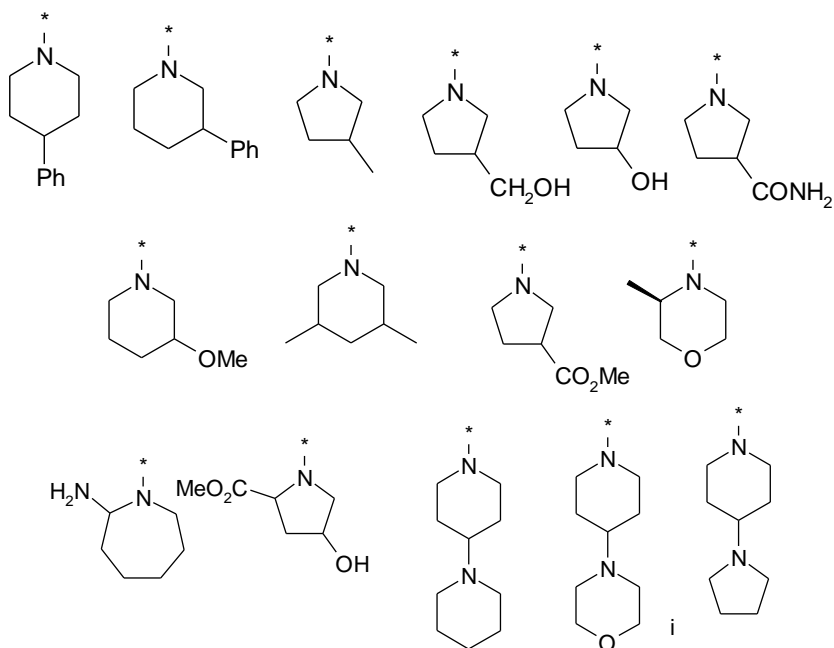
R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, С₁₋₇алкілокси;

R⁰³ являє собою метильну групу; і

R² являє собою групу, вибрану з





В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II), (IIa) або (IIb), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, $-CH_2$ циклопропілу,

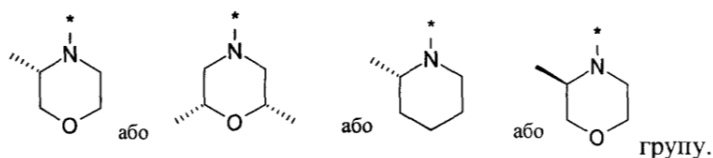
метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу ;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси;

R^{O3} являє собою метильну групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють



В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II), (IIa) або (IIb), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, $-CH_2$ циклопропілу,

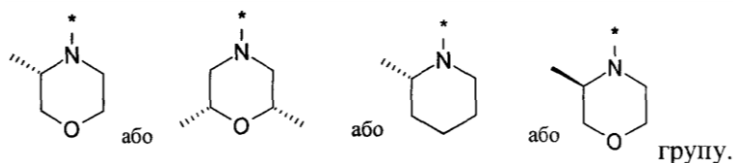
метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідинілу, $-CH_2$ імідазолу ;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси;

R^{O3} являє собою метильну групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють



В подальшому варіанті здійснення, забезпечується підгрупа сполук формули (II), (IIa) або (IIb), і їх фармацевтично прийнятні солі, у якій:

X^5 і X^6 кожний являє собою CH;

X^8 являє собою N;

Z представляє собою H, F або OR^{O3}

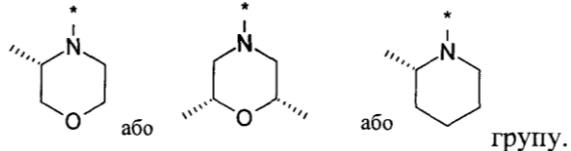
R^{N10} вибирають із водню, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OMe$, $-CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2C(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, циклопроїлу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу, $-CH_2$ циклопроїлу, метилциклогексилу, ціаноциклогексилу, піразолілу, гідроксипіролідінілу, $-CH_2$ імідазолу;

R^{N10a} являє собою водень; або

R^{N10} і R^{N10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, де необов'язкові замісники вибирають із галогену, гідроксилу, C_{1-7} алкілокси;

R^{O3} являє собою метильну групу; і

R^2 являє собою $NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} і R^{N6} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють



В іншому аспекті здійснення винаходу, забезпечується сполука або її фармацевтично прийнята сіль, вибрана з будь-якої зі сполук, описаних у Прикладах.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується сполука або її фармацевтично прийнята сіль, вибрана із Прикладів 1bu, 1ce, 12b, 18de, 18dg, 18j, 1ar, 19e, 19h, 19i, 19l, 19m, 19n, 19o, 18n, 18o, 18z, 18aa, 18ag, 18ai, 18al, 1v, 18az, 1ah, 7e, 7i, 7j, 5d, 5f, 4v, 4ab, 4aj, 5t, 5u, 5w, 5x, 5y, 5z, 3f, 3g, 18bp, 18bs, 18bv, 18by, 18cb, 18cv, 1aw, 3u, 1bf, 18ct, 19q, 19s, 19u, 19v, 19w, 1au, 5r, 4t, 18dj, 1cl, 2d, 2e, 1cs, 2h, 2j, 1cw, 1bo, 1bp, 1j, 1bx, 1by, 1cf, 1ci, 1cj, 4an, 4ap, 4av, 12d, 18dh, 18di, 6a, 1n, 1p, 1q, 18e, 18h, 19b, 19c, 19f, 19k, 18p, 1bd, 18w, 18ab, 18af, 18aj, 18aq, 18as, 18av, 18ay, 18bb, 18bc, 18bf, 18bl, 1ab, 4p, 9a, 1av, 3a, 5b, 5c, 5e, 5g, 4aa, 4ad, 4ah, 5v, 3e, 18bq, 18bt, 18bz, 18ca, 18cd, 18cg, 18ci, 18bx, 5n, 1am, 1ao, 18cn, 18cx, 1bk, 13b, 4g, 5s, 4q, 18dd, 1cp, 1cq, 2f, 2g, 13g, 1cv, 1ct, 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 1e, 1bz, 1cc, 1k, 1cg, 1l, 4al, 4am, 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4au, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 18l, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18z, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw, 18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 19p, 3l, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co, 3ad, 1cj, 1ck, 1ct, 1cu, 1cz, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dt, 1du, 1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ec, 1ed, 1ee, 18dm, 18dn і 18do.

1dc, 1dd, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dt, 1du, 1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ec, 1ed, 1ee, 18dm, 18dn і 18do.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується сполука або її фармацевтично прийнята сіль, вибрана із Прикладів 1bo, 1bp, 1j, 1bx, 1by, 1cf, 1ci, 1cj, 4an, 4ap, 4av, 12d, 18dh, 18di, 6a, 1n, 1p, 1q, 18e, 18h, 19b, 19c, 19f, 19k, 18p, 1bd, 18w, 18ab, 18af, 18aj, 18aq, 18as, 18av, 18ay, 18bb, 18bc, 18bf, 18bl, 1ab, 4p, 9a, 1av, 3a, 5b, 5c, 5e, 5g, 4aa, 4ad, 4ah, 5v, 3e, 18bq, 18bt, 18bz, 18ca, 18cd, 18cg, 18ci, 18bx, 5n, 1am, 1ao, 18cn, 18cx, 1bk, 13b, 4g, 5s, 4q, 18dd, 1cp, 1cq, 2f, 2g, 13g, 1cv, 1ct, 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 1e, 1bz, 1cc, 1k, 1cg, 1l, 4al, 4am, 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4au, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 19j, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18z, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw, 18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 19p, 3l, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co, 3ad, 1cj, 1ck, 1ct, 1cu, 1cz, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dt, 1du, 1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ec, 1ed, 1ee, 18dm, 18dn і 18do.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується сполука або її фармацевтично прийнята сіль, вибрана із Прикладів 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 1e, 1bz, 1cc, 1k, 1cg, 1l, 4al, 4am, 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4au, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 19j, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18z, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw, 18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 19p, 3l, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co, 3ad, 1cj, 1ck, 1ct, 1cu, 1cz, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dt, 1du, 1dw, 1dy, 1dz, 1ea, 1ec, 1ed, 1ee, 18dm, 18dn і 18do.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, забезпечується сполука або її фармацевтично прийнята сіль, вибрана із Прикладів 1a, 1u, 1al, 1ap, 1at, 1az, 1co, 1de, 1dg, 1dh, 1dk, 1dl, 1dp, 1dq, 1dr, 1ds, 1dt, 1du, 1dy, 1ec, 1ee, 12d, 14b, 18dn і 18do.

Охоплені інші форми

Вищенаведені значення також охоплюють добре відомі іонні, сольові, сольватні, захищені форми цих замісників. Наприклад, термін «карбонова кислота» ($-COOH$) також включає аніонну (карбоксилат) форму ($-COO^-$), її сіль або сольват, а також загальновідомі захищені форми. Подібно до цього, термін «аміногрупа» охоплює протоновану форму

($-N^+HR^1R^2$), сіль або сольват аміногрупи, наприклад, гідрохлорид, а також загальновідомі захищені форми аміногрупи. Подібно до цього, термін «гідроксильна група» також включає аніонну форму ($-O^-$), її сіль або сольват, а також загальновідомі захищені форми гідроксильної групи.

Ізомери, солі, сольвати, захищені форми й проліки

Деякі сполуки можуть існувати в одній або більше конкретних геометричних, оптичних, енантіомерних, діастереомерних, епімерних, стереоізомерних, таутомерних, конформаційних або аномерних формах, включаючи, але не обмежуючись цим, цис- і транс-форми; E- і Z-форми; c-, t-, і g-форми; ендо- і екзо-форми; R-, S-, і мезо-форми; D- і L-форми; d- і l-форми; (+) і (-) форми; кето-, енол- і енолят-форми; син- і анти-форми; синклінальні й антиклінальні форми; α - і β -форми; аксіальні й екваторіальні форми; форми «ванни», «крісла», «твіст-», «конверту» і «напівкрісла»; і їх комбінації, які тут і далі спільно називають «ізомерами» (або «ізомерними формами»).

Якщо сполука знаходиться в кристалічній формі, то вона може існувати у вигляді різних полімерних форм. Наприклад, Приклад 1а виділяють у вигляді форми А: 2-Тета° 6,9 (46%), 8,53 (100%), 10,1 (21%), 10,86 (24%), 11,65 (11%), 13,31 (14%), 13,75 (7%), 14,37 (54%), 15,21 (5%), 16,19 (13%), 16,81 (39%), 17,19 (40%), 17,97 (21%), 18,41 (65%), 18,78 (80%), 20,66 (8%), 21,07 (89%), 22,05 (19%), 22,36 (42%), 24 (7%), 24,36 (33%), 25,25 (31%), 25,54 (16%), 26,92 (18%), 27,26 (8%), 28,03 (8%), 28,39 (21%), 29 (8%), 29,91 (13%), 30,62 (23%), 31,48 (9%), 32,72 (5%), 33,27 (11%), 34,88 (4%), 35,48 (5%), 36,16 (4%), 36,88 (4%), 37,37 (4%), 37,91 (6%), 38,65 (4%) і 39,83 (4%). Менш стабільна форма, Форма В, також може бути виділена з води / ТГФ: 2-Тета° 3,67 (7%), 7,28 (7%), 8,52 (7%), 9,22 (30%), 11,42 (78%), 12,69 (24%), 13 (15%), 13,41 (44%), 13,6 (26%), 14,51 (19%), 15,56 (13%), 16,25 (9%), 17,11 (13%), 17,55 (18%), 18,24 (64%), 18,59 (56%), 19,51 (33%), 19,85 (26%), 20,32 (13%), 21,49 (17%), 21,79 (13%), 22,23 (18%), 22,84 (26%), 23,72 (23%), 25,46 (74%), 26,1 (100%), 26,72 (43%), 27,94 (16%), 28,35 (8%), 34,74 (10%), 35,34 (6%), 36,72 (9%) і 38,55 (4%).

Помітимо, що крім обговорюваних нижче таутомерних форм, спеціально виключених із застосуваного в даному описі терміну «ізомери», вони являють собою структурні ізомери (або ізомери положення) (тобто такі ізомери, які відрізняються порядком з'єднання атомів, а не розташуванням атомів у просторі). Наприклад, посилання на метоксигрупу $-OCH_3$, не можна розглядати як посилання на її структурний ізомер, гідроксиметильну групу $-CH_2OH$. Подібно до цього посилання на орто-хлорфеніл не можна розглядати як посилання на його структурний ізомер, мета-хлорфеніл. Однак, посилання на клас структур цілком можуть включати структурно ізомерні форми, що потрапляють у вказаний клас (наприклад, C₁₋₇ алкіл включає n-пропіл і ізо-пропіл; бутил включає n-, ізо-, втор- і трет-бутил; метоксифеніл включає орто-, мета- і пара-метоксифеніл).

Описане вище виключення не стосується таутомерних форм, наприклад, кето-, енол- і енолят-форм, як наприклад, таких таутомерних пар: кето/енол, імін/енамін, амід/іміновий спирт, амідин/амідин, нітрит/оксим, тіокетон/енетіол, N-нітрит/гідроксіязо й нітро/аци-нітро.

Помітимо, що спеціально включені в термін «ізомер» сполуки з одним або більше ізотопним заміщенням. Наприклад, Н може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи 1H , 2H (D), і 3H (T); С може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи ^{12}C , ^{13}C , і ^{14}C ; О може знаходитися в будь-якій ізотопній формі, включаючи ^{16}O і ^{18}O ; тощо.

Якщо не обговорено інакше, посилання на конкретну сполуку включає всі її ізомерні форми, включаючи (повністю або частково) рацемічні й інші їх суміші. Способи одержання (наприклад, асиметричний синтез) і розділення (наприклад, дробова кристалізація й хроматографічні засоби) вказаних ізомерних форм або відомі фахівцям, або легко одержувані шляхом пристосування наведених у даному описі способів або відомих способів, відомим способом.

Якщо не обговорено інакше, посилання на конкретну сполуку також включає іонні, сольові, сольватні й захищені її форми, наприклад, обговорювані нижче, а також її різні полімерні форми.

Може бути зручно або переважно одержувати, очищати та/або обробляти відповідну сіль вказаної активної сполуки, наприклад, фармацевтично прийнятну сіль. Приклади фармацевтично прийнятних солей обговорюються в посиланні 25.

Наприклад, якщо сполука являє собою аніон або містить функціональну групу, яка може бути аніоною (наприклад, $-COOH$ може являти собою $-COO^-$), то сіль може бути утворена підходящим катіоном. Приклади підходящих неорганічних катіонів без обмеження включають: іони лужних металів, такі як Na^+ і K^+ , лужноземельні катіони, такі як Ca^{2+} і Mg^{2+} , і інші катіони, такі як Al^{3+} . Приклади підходящих органічних катіонів без обмеження включають: іон амонію (тобто, NH_4^+) і заміщені іони амонію (наприклад, NH_3R^+ , $NH_2R_2^+$, NHR_3^+ , NR_4^+). Прикладами деяких підходящих заміщених іонів амонію є похідні: етиламіну, діетиламіну, дициклогексиламіну, триетиламіну, бутиламіну, етилендіаміну, етаноламіну, діетаноламіну, піперазину, бензиламіну, фенілбензиламіну, холіну, меглуміну й трометаміну, а також амінокислот, таких як лізін і аргінін. Прикладом четвертинного амонієвого іона є $N(CH_3)_4^+$.

Якщо сполука є катіоною або містить функціональну групу, яка може являти собою катіон (наприклад, $-NH_2$ може являти собою $-NH_3^+$), то сіль може бути утворена підходящим аніоном. Приклади підходящих неорганічних аніонів без обмеження включають: похідні наступних неорганічних кислот: соляної, бромоводневої, йодоводневої, сірчаної, сірчистої, азотної, азотистої, фосфорної й фосфористої. Приклади підходящих органічних аніонів без обмеження включають: похідні наступних органічних кислот: оцтової, пропіонової, янтарної, гліколевої, стеаринової, пальмітинової, молочної, яблучної, памової, винної, лимонної,

глюконової, аскорбінової, малеїнової, гідроксима-
леїнової, фенілоцтової, глутамінової, аспарагіно-
вої, бензойної, коричної, піровиноградної, саліци-
лової, сульфанілової, 2-ацетоксibenзойної,
фумарової, толуолсульфонової, метансульфоно-
вої, етансульфонової, етандисульфанонової, щавле-
вої, ізетіонової, валеріанової й глюконової. При-
клади підходящих полімерних аніонів без
обмеження включають: похідні наступних полімер-
них кислот: дубильної кислоти, карбоксиметилце-
люлози.

Може бути зручно або переважно одержувати,
очищати та/або обробляти відповідний сольват
вказаної активної сполуки. Термін «сольват», при
використанні в даному описі в загальноприйнято-
му розумінні, стосується комплексу розчиненої ре-
човини (наприклад, активної сполуки, солі активної
сполуки) і розчинника. Якщо розчинник являє со-
бою воду, сольват легко можна називати гідратом,
наприклад, моногідрат, дигідрат, тригідрат і т.д.

Може бути зручно або переважно одержувати,
очищати й/або обробляти вказану активну сполуку
в хімічно захищеній формі. Термін «хімічно захи-
щена форма», при використанні в даному описі,
стосується сполуки, у якій одна або більше з реак-
ційноздатних функціональних груп захищені від
небажаних хімічних реакцій, тобто, знаходяться у
формі захищеної або захисної групи (також відо-
мої як замаскована або група, що маскує, або за-
блокована або група, що блокує). Завдяки захисту
реакційноздатної функціональної групи можна
проводити реакції, у які зачіпають інші незахищені
реакційноздатні функціональні групи, істотно не
впливаючи на захищену групу; захисні групи мож-
на видалити, звичайно на наступній стадії, істотно
не впливаючи на частину молекули, що залиши-
лася. Див., наприклад, посилання 26.

Наприклад, гідроксильна група може бути за-
хищена у вигляді простого ефіру ($-OR$) або у ви-
гляді складного ефіру ($-OC(=O)R$), наприклад,
трет-бутиловий простий ефір; бензиловий, бензгі-
дриловий (дифенілметиловий) або тритиловий
(трифенілметиловий) простий ефір; триметилсилі-
ловий або трет-бутилдиметилсиліловий простий
ефір; або складний ефір оцтової кислоти ($-OC(=O)CH_3$, $-OAc$).

Наприклад, альдегідна або кетона група може
бути захищена у вигляді ацеталу або кеталу від-
повідно, у яких карбонільна група ($>C=O$) перетво-
рена в дієфір ($>C(OR)_2$), шляхом реакції, напри-
клад, з первинним спиртом. Альдегідна або кетона
група легко відновлюється шляхом гідролізу з ви-
користанням великого надлишку води в присутно-
сті кислоти.

Наприклад, аміногрупа може бути захищена,
наприклад, у вигляді амідів або уретану, напри-
клад, у вигляді: метиламідів ($-NHCO-CH_3$); бензи-
локсамідів ($-NHCO-OCH_2C_6H_5$, $-NH-Cbz$); у ви-
гляді трет-бутоксамідів ($-NHCO-OC(CH_3)_3$, $-NH-$
 Boc); 2-біфеніл-2-пропоксамідів ($-NHCO-$
 $OC(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$, $-NH-Bpoc$), у вигляді 9-
флуоренілметоксамідів ($-NH-Fmoc$), в виді 6-
нітровератрилоксамідів ($-NH-Nvoc$), у вигляді 2-
триметилсилітетилоксамідів ($-NH-Teoc$), у вигляді
2,2,2-трихлоретилоксамідів ($-NH-TrOc$), у вигляді

ді алілоксамідів ($-NH-Alloc$), у вигляді 2-(
фенілсульфоніл)етилоксамідів ($-NH-Psec$); або, у
підходящих випадках, у вигляді N-оксиду ($>NO\cdot$).

Наприклад, група карбонової кислоти може
бути захищена у вигляді складного ефіру, напри-
клад: у вигляді C_{1-7} алкілового складного ефіру
(наприклад, метиловий складний ефір, трет-
бутиловий складний ефір); C_{1-7} галоалкілового
складного ефіру (наприклад, C_{1-7} тригалоалкіловий
складний ефір); три- C_{1-7} алкілсиліл- C_{1-7} алкілового
складного ефіру; або C_{5-20} арил- C_{1-7} алкілового
складного ефіру (наприклад, бензиловий складний
ефір, нітробензиловий складний ефір); або у ви-
гляді амідів, наприклад, у вигляді метиламідів.

Наприклад, тіольна група може бути захищена
у вигляді тіоефіру ($-SR$), наприклад, у вигляді:
бензилового тіоефіру, ацетамідометилового тіо-
ефіру ($-S-CH_2NHC(=O)CH_3$).

Може бути легко або переважно одержувати,
очищати та/або обробляти активну сполуку у фо-
рмі проліків. Термін «проліки», який використову-
ється у даному описі, стосується сполуки, яка, під-
даючись метаболізму (наприклад, *in vivo*), дає
бажану активну сполуку. Як правило, проліки є
неактивними, або менш активними, ніж активна
сполука, але може забезпечувати поліпшену об-
робку, введення або метаболічні властивості.

Наприклад, деякі проліки являють собою
складні ефіри вказаної активної сполуки (напри-
клад, фізіологічно прийнятний метаболічно лабіль-
ний складний ефір) у процесі метаболізму скла-
дної ефірної групи ($-C(=O)OR$) розщеплюється, з
утворенням активних ліків. Такі складні ефіри мож-
уть бути утворені шляхом етерифікації, напри-
клад, будь-якої з карбоксильних груп ($-C(=O)OH$) у
вихідній сполуці, при необхідності, з попереднім
захистом інших реакційноздатних груп у вихідній
сполуці, а потім зняттям захисту, якщо потрібно.
Приклад таких метаболічно лабільних складних
ефірів включають такі, у яких R являє собою C_{1-20}
алкіл (наприклад, $-Me$, $-Et$); C_{1-7} аміноалкіл (на-
приклад, аміноетил; 2-(N,N-діетиламіно)етил;
2-(4-морфоліно)етил); і ацилокси- C_{1-7} алкіл (напри-
клад, ацилоксиметил, ацилоксіетил; наприклад
півалоїлоксиметил; ацетоксиметил; 1- ацетоксі-
етил; 1-(1-метокси-1-метил)етил-карбоксилкетил;
1-(бензоїлокси)етил; ізопропокси-
карбонілоксиметил; 1-ізопропокси-
карбонілоксіетил; циклогексил-карбонілоксиметил;
1-циклогексил-карбонілоксіетил; циклогексилокси-
карбонілоксиметил; 1-циклогексилокси-
карбонілоксіетил; (4-тетрагідропіранілокси)-
карбонілоксиметил; 1-(4-тетрагідропіранілокси)-
карбонілоксіетил; (4-тетрагідропіраніл)-
карбонілоксиметил; і 1- (4- тетрагідропіраніл)-
карбонілоксіетил).

Подальшими підходящими пролікарськими
формами є фосфонатні й гліколатні солі. Зокрема,
гідрокси групи ($-OH$), можуть бути перетворені у
фосфонатні проліки шляхом взаємодії із хлорди-
бензилфосфітом, з наступним гідруванням, з утво-
ренням фосфонатної групи $-O-P(=O)(OH)_2$. Така
група може бути відщеплена за допомогою фер-
ментів фосфотаз при метаболізмі з утворенням
активного лікарського засобу з гідрокси групою.

Також, деякі проліки активуються ферментами, з утворенням активної сполуки, або такої сполуки, яка, піддаючись подальшій хімічній реакції, дає активну сполуку. Наприклад, проліки може являти собою похідне цукру або інший кон'югат глікозиду, або може являти собою похідне складного ефіру амінокислоти.

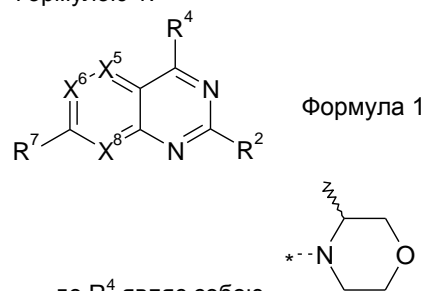
Скорочення

Для зручності, багато хімічних залишків представлені з використанням добре відомих скорочень, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, метил (Me), етил (Et), н-пропіл (nPr), ізо-пропіл (iPr), н-бутил (nBu), трет-бутил (tBu), н-гексил (nHex), циклогексил (cHex), феніл (Ph), біфеніл (biPh), бензил (Bn), нафтил (naph), метокси (Me), етокс (Et), бензоїл (Bz), і ацетил (Ac).

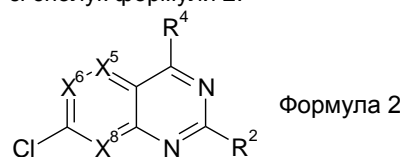
Для зручності, багато хімічних сполук представлені з використанням добре відомих скорочень, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, метанол (MeOH), етанол (EtOH), ізо-пропанол (i-PrOH), метилетилкетон (MEK), простий ефір або простий діетиловий ефір (Et₂O), оцтова кислота (AcOH), дихлорметан (метиленхлорид, ДХМ), трифтороцтова кислота (ТФО), диметилформамід (ДМФА), тетрагідрофуран (ТГФ), і диметилсульфоксид (ДМСО).

Загальний синтез

Сполуки формули 1 можуть бути представлені Формулою 1:



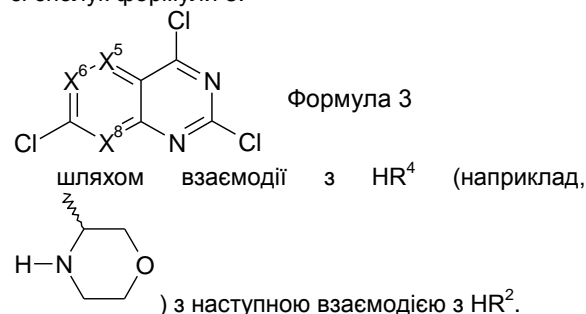
де R⁴ являє собою
Сполуки формули 1 можуть бути синтезовані зі сполук формули 2:



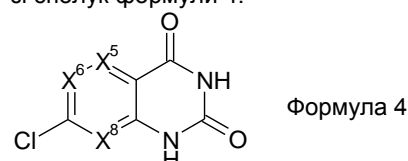
Якщо R⁷ являє собою NR^{N1}R^{N2}, то це здійснюють шляхом взаємодії з R⁷H. Якщо R⁷ являє собою амід, сечовину або сульфонамідну групу, то це здійснюють шляхом взаємодії з аміаком з наступною реакцією утвореного первинного аміду з підходящим хлорангідридом, ізоціанатом або сульфонілхлоридом. Якщо R⁷ являє собою OR^{O1} або SR^{S1}, то це здійснюють шляхом взаємодії з карбонатом калію в підходящому спирті або тиольному розчиннику. Якщо R⁷ являє собою необов'язково заміщену C₃₋₂₀ гетероциклічну групу або C₅₋₂₀ арильну групу, то це здійснюють шляхом взаємодії з R⁷B(OAlk)₂, де кожний Alk незалежно являє собою C₁₋₇ алкіл або разом з атомом кисню, до якого вони приєднані, утворюють C₅₋₇ гетероциклічну групу.

Сполуки формули 2 можуть бути синтезовані

зі сполук формули 3:

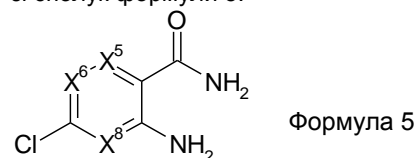


) з наступною взаємодією з HR².
Сполуки формули 3 можуть бути синтезовані зі сполук формули 4:



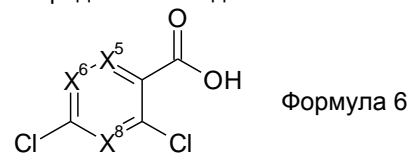
шляхом обробки з POCl₃ і, наприклад, N,N-діізопропіламіном.

Сполуки формули 4 можуть бути синтезовані зі сполук формули 5:

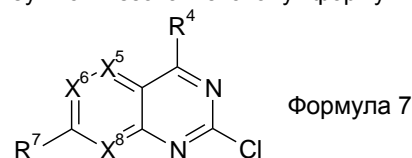


шляхом обробки, наприклад, з оксалілхлоридом.

Сполуки формули 5 можуть бути синтезовані зі сполук формули 6, наприклад, шляхом взаємодії з рідким аміаком з наступною взаємодією з тіонілхлоридом і газоподібним аміаком:

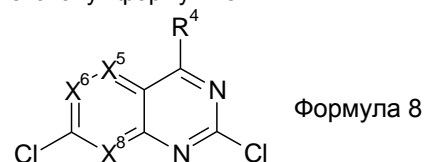


Альтернативно, сполуки формули 1 можуть бути синтезовані зі сполук формули 7:



шляхом взаємодії з HR².

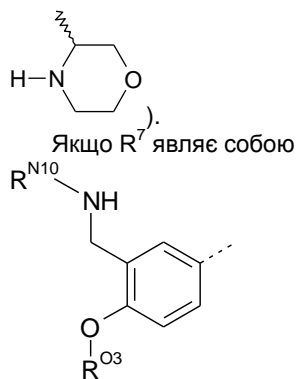
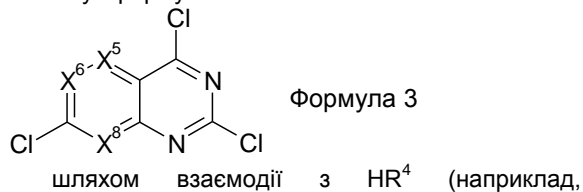
Сполуки формули 7 можуть бути синтезовані зі сполук формули 8:



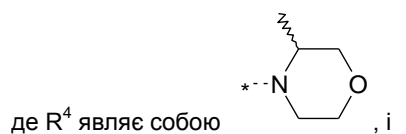
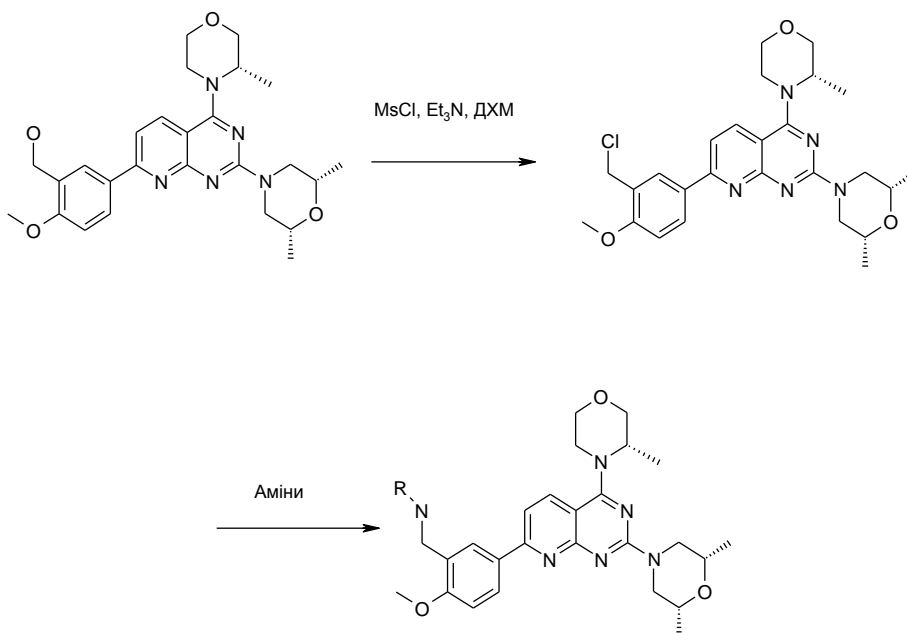
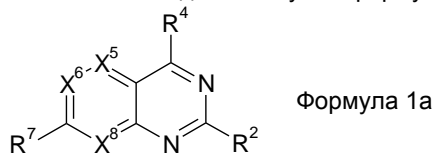
Якщо R⁷ являє собою NR^{N1}R^{N2}, то це здійснюють шляхом взаємодії з R⁷H. Якщо R⁷ являє собою амід, сечовину або сульфонамідну групу, то це здійснюють шляхом взаємодії з аміаком з наступною взаємодією утвореного первинного аміду з підходящим хлорангідридом, ізоціанатом або су-

сульфонілхлоридом. Якщо R^7 являє собою OR^{O1} або SR^{S1} , то це здійснюють шляхом взаємодії з карбонат калію в підходящому спирті або тільному розчиннику. Якщо R^7 являє собою необов'язково заміщену C_{3-20} гетероциклічну групу або C_{5-20} арильну групу, то це здійснюють шляхом взаємодії з $R^7B(OAlk)_2$, де кожний Alk незалежно являє собою C_{1-7} алкіл або разом з атомом кисню, до якого вони приєднані, утворюють C_{5-7} гетероциклічну групу.

Сполуки формули 8 можуть бути синтезовані зі сполук формули 3:

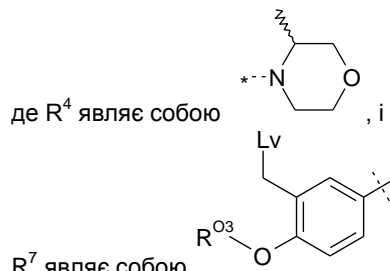
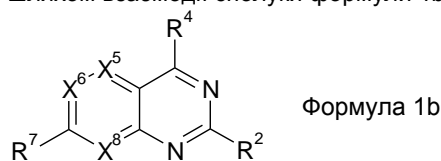


та сполука формули 1 може бути отримана шляхом взаємодії зі сполукою формули 1a:



R^7 являє собою , де Lv являє собою групу, яка вилучається, таку як галоген, наприклад хлор, або OSO_2 групу, де R являє собою алкіл або арил, такий як метил, шляхом взаємодії з $R^{N10}NH_2$.

Сполуки формули 1a можуть бути синтезовані шляхом взаємодії сполуки формули 1b



R^7 являє собою з алкіл або арил сульфонілхлоридом у присутності основи.

Наприклад:

Сполуки формули 1b можуть бути отримані шляхом взаємодії з $R^7B(OAlk)_2$, де кожний Alk незалежно являє собою C_{1-7} алкіл або разом з атомом кисню, до якого вони приєднані, утворюють C_{5-7} гетероциклічну групу.

Застосування

Даний винахід забезпечує активні сполуки, особливо, активні для інгібування активності mTOR.

Термін "активні", як використовується в даному винаході, стосується сполук, які здатні інгібувати активність mTOR, і зокрема, включає як сполуки із власною активністю (ліки), так і проліки вказаних сполук, причому самі вказані проліки можуть проявляти незначну або не проявляти власної активності.

Один зі способів аналізу, який зручно можна використовувати для вимірювання інгібування mTOR, що здійснюється конкретною сполукою, описаний у прикладах нижче.

Даний винахід також забезпечує спосіб інгібування активності mTOR у клітині, який включає приведення в контакт вказаної клітини з ефективною кількістю активної сполуки, переважно у формі фармацевтично прийнятної композиції. Вказаний спосіб можна застосовувати в умовах *in vitro* або *in vivo*.

Наприклад, зразок клітин можна вирощувати в умовах *in vitro* і привести в контакт із вказаними клітинами активну сполуку, і спостерігати за дією сполуки на ці клітини. Прикладами "дії" можуть бути інгібування клітинного росту протягом певного проміжку часу або нагромадження клітин в G1-фазі при здійсненні клітинного циклу протягом певного проміжку часу. Якщо виявлено, що активна сполука впливає на клітини, то це можна використовувати як прогностичний або діагностичний маркер ефективності сполуки в способах лікування пацієнта, що несе клітини такого ж типу клітин.

Термін "лікування", як використовується в даному винаході в контексті лікування стану, стосується, загалом, лікування й терапії, як людини, так і тварини (наприклад, у ветеринарних застосуваннях), при яких одержують якийсь бажаний терапевтичний ефект, наприклад, інгібування прогресії стану, і викликає зменшення швидкості розвитку, зупинку швидкості розвитку, поліпшення стану, і лікування стану. Також у даний термін включене лікування як міра профілактики (тобто попередження захворювання).

Термін "допоміжний засіб", як використовується в даному винаході, стосується застосування активних сполук у сполученні з відомими терапевтичними підходами. Такі підходи включають цитотоксичні схеми введення лікарських засобів та/або променевої терапії, як використовується для лікування злоякісних новоутворень різних типів. Приклади допоміжних протипракових засобів, які можна комбінувати зі сполуками за винаходом включають, але не обмежуючись тільки ними, такі засоби: алкілгуанідинні засоби: азотні іприти, мехлоретамін, циклофосфамід, іфосфамід, мельфалан, хлорамбуцил; нітрозосечовини: кармустин (BCNU), ломустиін (CCNU), семустин (метил-CCNU), етиленмін/метилмеламін, триетилмеламін (TEM),

триетилен тіофосфорамід (тіотепа), гексаметилмеламін (HMM, алтретамін): алкілсульфонати; бусульфан; триазини, дакарбазин (DTIC): антиметаболіти; аналоги фолієвої кислоти, метотрексат, триметрексат, аналоги піримідину, 5-фторурацил, фтордезоксіуридин, гемцитабін, арабінозид цитозину (AraC, цитарабін), 5-азацитидин, 2,2'-дифтордезоксцитидин: аналоги пурину; 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, азатіоприн, 2'-дезоксиформіцин (пентостатин, еритрогідроксиніладенін (EHNA), фосфат флударабіну, 2-хлордезоксіаденозин (кладрибін, 2-CdA): інгібітори топоізомерази I; камптотецин, топотекан, іринотекан, рубітекан: природні продукти; антимітотичні засоби, паклітаксел, алкалоїди барвінку, вінбластин (VLB), вінкрестин, вінорелбін, Taxotere™ (доцетаксел), естрамустин, фосфат естрамустину; епіподофілотоксини, етопозид, теніпозид: антибіотики; актиномицин D, дауномицин (рубідоміцин), доксорубіцин (адриаміцин), мітоксантрон, ідарубіцин, блеоміцини, плікаміцин (мітраміцин), мітоміцин C, дактиномицин: ферменти; L-аспарагіназа, РНКаза А: модифікатори біологічної реакції-відповіді; інтерферон-альфа, IL-2, G-CSF, GM-CSF: засоби, які впливають на диференціацію; похідні ретиноевої кислоти: радіосенсибілізуючі засоби; метронідазол, мізонідазол, дезметилмізонідазол, пімонідазол, етанідазол, німоразол, RSU 1069, EO9, RB 6145, SR4233, нікотинамід, 5-бромдеозіуридин, 5-йоддезоксіуридин, бромдезоксцитидин: координаційні комплекси платини; цисплатин, карбоплатин: антрацендіон; мітоксантрон, AQ4N заміщена сечовина, гідроксисечовина; похідні метилгідразину, N-метилгідразин (MHN), прокабазин; препарати для пригнічення кори надниркових залоз, мітотан (o.p'-DDD), аміноглутетимід: цитокіни; інтерферон (α , β , γ), інтерлейкін; гормони й антагоністи; адренкортикостероїди/антагоністи, преднізон і еквіваленти, дексаметазон, аміноглутетимід; прогестини, гідроксипрогестерон капроат, медроксипрогестерон ацетат, мегестрол ацетат; естрогени, діетилstilbестрол, етинілестрадіол/еквіваленти; антиестроген, тамоксифен; андрогени, тестостерон пропіонат, флуоксиместерон/еквіваленти; антиандрогени, флутамід, аналоги гонадоліберину, лейпролід; нестероїдні антиандрогени, флутамід; EGFR інгібітори, VEGF інгібітори; інгібітори протеасоми.

Активні сполуки також можна використовувати як добавки в культуру клітин для інгібування mTOR, наприклад, для підвищення чутливості клітин до відомих хіміотерапевтичних засобів або променевої терапії в умовах *in vitro*.

Активні сполуки також можна використовувати як компонент дослідження в умовах *in vitro*, наприклад, для визначення можливості одержання переваг при лікуванні кандидата-хазяїна даною сполукою.

Злоякісне новоутворення

Даний винахід забезпечує активні сполуки, які є протипраковими засобами або допоміжними засобами для лікування злоякісного новоутворення. Фахівець у даній галузі легко може визначити, чи можна піддавати лікуванню злоякісні новоутворення даною сполукою для конкретного типу клі-

тин, окремо або в комбінації.

Прикладами злоякісних новоутворень є, але не обмежуючись тільки ними, рак легені, дрібноклітинний рак легені, рак шлунково-кишкового тракту, рак кишечника, рак ободової кишки, рак молочної залози, рак яєчників, рак передміхурової залози, рак яєчок, рак печінки, рак нирки, рак сечового міхура, рак підшлункової залози, рак головного мозку, саркома, остеосаркома, саркома Капоши, меланома й лейкози.

Можна піддавати лікуванню клітини будь-якого типу, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, легені, шлунково-кишкового тракту (включаючи, наприклад, кишечник, ободову кишку), молочної залози (груди), яєчника, передміхурової залози, печінки (гепатоцити), нирки (ренальні), сечового міхура, підшлункової залози, головного мозку й шкіри.

Протиракове лікування, описане вище, може застосовуватися у вигляді монотерапії, або, додатково до сполуки за винаходом, можна також застосовувати звичайні хірургічні методи або радіотерапію або хіміотерапію. Така хіміотерапія може включати один або декілька наступних класів протипухлинних засобів:

(i)антипроліферативні/протипухлинні лікарські засоби і їх комбінації, які застосовуються в онкології, такі як алкілувальні засоби (наприклад, цисплатин, оксаліплатин, карбоплатин, циклофосфамід, азотний іприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфат, темозоломід і нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад, гемцитабін і антифолати, такі як фторпіримідини, такі як 5-фторурацил і тегафур, ралтітрексед, метотрексат, арабінозид цитозину й гідроксисечовина); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацікліни, такі як адриаміцин, блеомицин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиноміцин і мітраміцин); антимітотичні засоби (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як вінкристин, вінбластин, віндезин і вінорелбін і таксоїди, такі як таксол і таксотер і інгібітори ролю-кінази); і інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан і камптотексин);

(ii)цитостатичні засоби, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, фульвестрант, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід і ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гозерелін, лейпрорелін і бузерелін), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол і ексеместан) і інгібітори 5 α -редуктази, такі як фінастерид;

(iii)антиінвазивні засоби (наприклад, інгібітори сімейства c-Src кінази, такі як 4-(6-хлор-2,3-метилендіоксіаніліно)-7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-5-тетрагідропіран-4-ілоксихіназолін (AZD0530; міжнародна патентна заявка WO 01/94341) і N-(2-хлор-6-метилфеніл)-2-{6-[4-(2-гідроксietил)піперазин-1-іл]-2-метилпіримідин-4-іламіно}тіазол-5-карбоксамід (дазатиніб, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661), і інгібітори металопротеїнази, такі як маримастат, інгібітори функції рецептора урокіназного активатора

плазміногену або антитіла до гепаранази);

(iv)інгібітори дії фактора росту: наприклад, такі інгібітори включають антитіла до фактора росту й антитіла до рецептора фактора росту (наприклад, анти-erbB2 антитіло трастузумаб [Herceptin™] і анти-EGFR антитіло панітумумаб, анти-erbB1 антитіло цетуксимаб [Erbix, C225] і антитіла до будь-яких інших факторів росту або рецепторів фактора росту, описані Stern та ін.. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, том 54, стор. 11-29); такі інгібітори також включають інгібітори тирозинкінази, наприклад, інгібітори сімейства фактора росту епідермісу (наприклад, інгібітори EGFR сімейства тирозинкінази, такі як N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітініб, ZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксietокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033), інгібітори erbB2 тирозинкінази, такі як лапатиніб, інгібітори сімейства фактора росту гепатоцитів, інгібітори сімейства фактора росту похідних тромбоцитів, такі як іматиніб, інгібітори серин/треонін кіназ (наприклад, інгібітори Ras/Raf передачі сигналу, такі як інгібітори фарнезилтрансферази, наприклад, сорафеніб (BAY 43-9006)), інгібітори передачі сигналів у клітинах за допомогою MEK і/або AKT кіназ, інгібітори сімейства фактора росту гепатоцитів, c-kit інгібітори, інгібітори abl кінази, інгібітори кінази рецептора IGF (інсулін-подібний фактор росту); інгібітори аутокінази (наприклад AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 AND AX39459) і інгібітори циклін-залежної кінази, такі як CDK2 і/або CDK4 інгібітори;

(v)антиангіогенні речовини, такі як ті, які інгібують дію фактора росту ендотелію судин, [наприклад, антитіло до фактора росту клітин ендотелію судин бевацизумаб (Avastin™) і інгібітори VEGF рецепторної тирозинкінази, такі як 4-(4-бром-2-фтораніліно)-6-метокси-7-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)хіназолін (ZD6474; приклад 2 у заявці WO 01/32651), 4-(4-фтор-2-метиліндол-5-ілокси)-6-метокси-7-(3-піролідин-1-ілпропокси)хіназолін (AZD2171; приклад 240 у заявці WO 00/47212), ваталаніб (PTK787; WO 98/35985) і SU11248 (сунітиніб; WO 01/60814), сполуки, які описані в міжнародних патентних заявках WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 і WO 98/13354 і сполуки, які діють за іншим механізмом (наприклад ліномід, інгібітори дії інтегрину avb3 і ангіостатин)];

(vi)речовини, які пошкоджують судини, такі як комбретастатин A4 і сполуки, описані в міжнародних заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 і WO 02/08213;

(vii)способи генної терапії, включаючи, наприклад, способи заміни абераційних генів, такі як способи аберації p53 або аберації BRCA1 або BRCA2, GDEPT (пролікарська терапія, спрямована на ген ферменту), способи з використанням деамінази цитозину, тімідинкінази або бактеріальної нітроредуктази й способи підвищення стійкості пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, такі як генна те-

рапія резистентності до багатьох лікарських засобів; і

(ix) способи імунотерапії, включаючи, наприклад, способи підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта в умовах *ex vivo* і *in vivo*, такі як трансфекція цитокінами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів, способи зниження активності Т-клітин, способи з використанням трансфетованих імунних клітин, таких як цитокін-трансфетовані дендритні клітини, способи з використанням цитокін-трансфетованих ліній пухлинних клітин і способи з використанням анти-ідіотипових антитіл.

Введення

Активну сполуку або фармацевтичну композицію, що містить активну сполуку, можна вводити суб'єктові будь-яким загальновідомим шляхом введення, як системно/периферично, так і в місце бажаної дії, без обмеження включаючи, введення: перорально (наприклад, шляхом проковтування); місцево (включаючи, наприклад, трансдермально, інтраназально, внутрішньочно, трансбукально й сублінгвально); легенево (наприклад, шляхом інгаляційної або інсуфляційної терапії, з використанням, наприклад, аерозолі, наприклад, через рот або ніс); ректально; вагінально; парентерально, наприклад, шляхом ін'єкції, включаючи підшкірну, внутрішньошкірну, внутрішньом'язову, внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, внутрішньосерцеву, інтратекальну, спінальну, внутрішньокапсульну, внутрішньоочноюмкову, внутрішньоочеревинну, внутрішньотрахеальну, підшкірну, внутрішньосуглобову, субарахноїдальну й надчревну; шляхом імплантації депо, наприклад, підшкірно або внутрішньом'язево.

Суб'єкт може являти собою еукаріота, тварину, хребетну тварину, ссавця, гризуна (такого як, наприклад, морська свинка, хом'як, щур, миша), представника сімейства мишачих (наприклад, миша), собачих (наприклад, собака), котятих (наприклад, кішка), кінських (наприклад, кінь), приматів, мавпоподібних (наприклад, мавпа або людиноподібна мавпа), мавп (наприклад, мавпочка, павіан), людиноподібних мавп (наприклад, горіла, шимпанзе, орангутанг, гібон), або людину.

Препарати

Незважаючи на те, що можна вводити активну сполуку саму по собі, переважно представити її у вигляді фармацевтичної композиції (наприклад, препарату), що містить принаймні одну активну сполуку, як визначено вище, разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, допоміжними речовинами, ексципієнтами, розріджувачами, наповнювачами, буферами, стабілізаторами, консервантами, змашувальними речовинами або іншими речовинами, добре відомими фахівцям у даній галузі й, можливо, іншими терапевтичними або профілактичними агентами.

Таким чином, даний винахід далі представляє фармацевтичні композиції, як описано вище, і способи приготування фармацевтичних композицій, що включають змішування принаймні однієї активної сполуки, як визначено вище, з одним або більше з фармацевтично прийнятними носіями, напо-

внювачами, буферами, допоміжними речовинами, стабілізаторами або іншими речовинами, як описано в даній заявці.

Термін "фармацевтично прийнятний", використовуваний у даному описі, стосується сполук, матеріалів, композицій та/або дозувальних форм, які з медичної точки зору придатні для використання в контакт з тканинами суб'єкта, (наприклад, людини), без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції, або інших проблем або ускладнень, відповідно до розумного співвідношення користі й ризику. Усякий носій, наповнювач і т.д. повинен також бути "прийнятним" у тому розумінні, щоб бути сумісним з іншими компонентами композиції.

Підходящі носії, розріджувачі, наповнювачі й т.д. можна знайти в стандартних фармацевтичних прописках. Див., наприклад, посилання 27-29.

Композиції легко можуть бути представлені у формі одиничного дозування, і можуть бути приготовлені будь-якими способами, добре відомими у фармакології. Вказані способи включають стадію зв'язування активної сполуки з носієм, що складається з одного або більше допоміжних компонентів. У цілому, композиції готують шляхом однорідного й ретельного зв'язування активної сполуки з рідкими носіями або ретельно подрібненими твердими носіями, або з ними обома, і потім при необхідності, надання продукту форми.

Композиції можуть існувати у формі рідин, розчинів, суспензій, емульсій, еліксирів, сиропів, таблеток, льодяників, гранул, порошків, капсул, облаток, пігулок, ампул, супозиторіїв, песаріїв, мазей, гелів, паст, кремів, спреїв, туманів, пін, лосьйонів, масел, кульок, електуаріїв, або аерозолів.

Композиції, що підходять для перорального введення (наприклад, шляхом проковтування) можуть бути представлені у вигляді окремих одиниць, таких як капсули, облатки або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активної сполуки; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії у водній або неводній рідині; у вигляді рідкої емульсії типу масло-у-воді або рідкої емульсії типу вода-у-маслі; у вигляді кульки; у вигляді електуарію; або у вигляді паст.

Таблетка може бути виготовлена загальновідомими методами, наприклад, пресуванням або відливанням, можливо, з одним або більше допоміжними компонентами. Пресовані таблетки можуть бути виготовлені шляхом пресування в підходящому апараті активної сполуки в сипучій формі, такий як порошок або гранули, можливо, змішаної з одним або більше сполучних (наприклад, повідон, желатин, гуміарабік, сорбіт, трагакант, гідроксипропілметилцелюлоза) наповнювачів або розріджувачів (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, кислий фосфат кальцію); змашувальних речовин (наприклад, стеарат магнію, тальк, діоксид кремнію); дезінтегруючих агентів (наприклад, натрієва сіль гліколяту крохмалю, кросповідон, кроскарбоксиметилцелюлоза натрію); поверхнево-активних або диспергуючих або змочувальних агентів (наприклад, лаурилсульфат натрію); і консервантів (наприклад, метил-п-

гідроксибензоат, пропіл-п-гідроксибензоат, сорбінова кислота). Відлиті таблетки можуть бути виготовлені шляхом відливання на підходящому апараті суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Таблетки можуть, можливо, бути покриті оболонкою або мати борозенку, і можуть бути розроблені таким чином, щоб забезпечити повільне або контрольоване вивільнення активної сполуки, для чого використовують, наприклад, гідроксипропілметилцелюлозу в різних співвідношеннях, щоб забезпечити бажаний профіль вивільнення. Таблетки за бажанням можна постачати кишковорозчинним покриттям, щоб забезпечити вивільнення не в шлунку, а в інших відділах травного тракту.

Композиції, придатні для місцевого введення, (наприклад, трансдермального, інтраназального, очного, трансбуккального або сублінгвального) можуть бути виготовлені у вигляді мазі, крему, суспензії, лосьйону, порошку, розчину, пасти, гелю, спрею, аерозолу або масла. Як варіант, композиція може являти собою пластр або перев'язувальний матеріал, такий як бинт або лейкопластр, просочений активними сполуками й, можливо, одним або більше носіями або розріджувачами.

Композиції, які підходять для місцевого введення через рот, включають льодяники, що містять активну сполуку в ароматизованій основі, звичайно сахарозі й гуміарабіку або трагаканті; пастилки, що містять активну сполуку в інертній основі, такий як желатин або гліцерин, або сахароза й гуміарабік; і рідини для полоскання, що містять активну сполуку в підходящому рідкому носії.

Композиції, які підходять для місцевого внутрішньоочного введення також включають очні краплі, у яких активна речовина розчинена або суспендована в підходящому носії, особливо у водному розчиннику активної сполуки.

Композиції, придатні для назального введення, якщо носій являє собою тверду речовину, включають великий порошок, що має розмір частинок, наприклад, у межах від близько 20 до близько 500 мікронів, які вводять при вдиханні, тобто, шляхом швидкого вдихання через носовий хід з контейнера з порошком, що утримується близько до носа. Підходящими композиціями, у яких носій являє собою рідину для введення, є, наприклад, назальний спрей, краплі в ніс, або аерозоль для введення за допомогою розпилювача, включаючи водні або масляні розчини активної речовини.

Композиції, придатні для введення за допомогою інгаляцій, включають такі, які представлені у вигляді аерозольного спрею в упаковці під тиском, з використанням підходящого пропеленту, такого як дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, діоксид вуглецю, або інші підходящі гази.

Композиції, придатні для місцевого введення через шкіру, включають мазі, креми й емульсії. Якщо композиція являє собою мазь, то активну сполуку можна за бажанням застосовувати або з парафіновою, або змішуваною з водою основою мазі. Як варіант, активна сполука може бути приготовлена у вигляді крему з основою крему типу масло-у-воді. За бажанням, водна фаза основи

крему може включати, наприклад, принаймні приблизно 30% за вагою багатоатомного спирту, тобто, спирту, що містить дві або більше гідроксильні групи, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, маніт, сорбіт, гліцерин, поліетиленгліколь і їх суміші. Місцеві композиції можуть за бажанням включати сполуку, яка поліпшує усмоктування або проникнення активної сполуки через шкіру або інші ділянки впливу. Приклади таких речовин, які поліпшують проникнення через шкіру, включають диметилсульфоксид і споріднені до нього аналоги.

У випадку, якщо композиція отримана у вигляді емульсії для місцевого застосування, масляна фаза може, можливо, містити тільки емульгатор (інакше відомий як емульгувальний агент), або може містити суміш принаймні одного емульгатора з жиром або маслом, або з жиром і маслом разом. Переважно, разом з гідрофільним емульгатором до складу входить і ліпофільний емульгатор, який діє як стабілізатор. Також переважно включити до складу, як жир, так і масло. Емульгатор(и) разом зі стабілізатором (ами) або без них, утворюють так званий емульгувальний віск, а вказаний віск разом з маслом і/або жиром утворює так звану емульгувальну основу мазі, що створює масляну дисперговану фазу в кремоподібних композиціях.

Підходящі емульгатори й стабілізатори емульсій включають Твін 60, Спан 80, цетостеариловий спирт, міристиловий спирт, гліцерилмоностеарат і лаурилсульфат натрію. Вибір підходящих масел або жирів для композиції заснований на одержанні бажаних косметичних властивостей, тому що розчинність активної сполуки в більшості масел, що підходять для використання у фармацевтичних емульсійних композиціях, може бути дуже низькою. Тому крем повинен бути переважно нежирним, який не забруднює і продуктом, який легко змивається, підходящої консистенції, щоб уникнути протікання з тюбиків або інших контейнерів. Можна використовувати одно- або двоосновні алкільні складні ефіри, із прямим або розгалуженим ланцюгом, такі як діізоадипінат, ізоцетилстеарат, пропіленгліколевий діефір жирних кислот кокосової олії, ізопропілміристан, децилолеат, ізопропілпальмітат, бутілстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш складних ефірів з розгалуженим ланцюгом, відомому як Crodamol CAP, причому три останні складні ефіри є кращими. Їх можна використовувати окремо або в сполученні, залежно від необхідних властивостей. Як варіант, можна використовувати ліпіди з високою температурою плавлення, такі як м'який парафін і/або рідкий парафін, або інші мінеральні масла.

Композиції, які підходять для ректального введення, можуть являти собою супозиторій з підходящою основою, що містить, наприклад, какаову олію або саліцилат.

Композиції, які підходять для вагінального введення, можуть являти собою песарії, тампони, креми, гелі, пасти, піни або спреї, що містять, крім активної сполуки, такі носії, які відомі в даній галузі як підходящі.

Композиції, які підходять для парентерального введення (наприклад, шляхом ін'єкції, включаючи шкірну, підшкірну, внутрішньом'язову, внутрішньо-

венну й внутрішньошкірну), включають водні й неводні ізотонічні, апірогенні, стерильні розчини для ін'єкцій, які можуть містити антиоксиданти, буфери, консерванти, стабілізатори, бактеріостатичні речовини, і розчинені речовини, які роблять композицію ізотонічною відносно крові передбачуваного реципієнта; а також водні й неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі агенти й загусники, а також ліпосоми або інші системи мікрочастинок, розроблені для доставки активної сполуки до компонентів крові або до одного або більше органів. Приклади підходящих ізотонічних носіїв для використання в вказаних композиціях включають хлорид натрію для ін'єкцій, розчин Рінгера або лактований розчин Рінгера для ін'єкцій. Як правило, концентрація активної сполуки в розчині становить від приблизно 1 нг/мл до приблизно 10 мкг/мл, наприклад, від приблизно 10 нг/мл до приблизно 1 мкг/мл. Композиції можуть знаходитися в запечатаних контейнерах на одну дозу або багато доз, наприклад, ампулах або флаконах, і можуть зберігатися у висушеному сублімацією (ліофілізованому) вигляді, так що безпосередньо перед використанням потрібно тільки додати стерильний рідкий носій, наприклад, воду для ін'єкцій. Ін'єкційні розчини й суспензії, призначені для негайного використання, можна готувати з порошків, гранул і таблеток. Композиції можуть існувати у формі ліпосом або інших мікрочастинкових систем, які розроблені, щоб доставити активну сполуку до компонентів крові або до одного або більше органів.

Дозування

Слід взяти до уваги, що підходящі дозування активних сполук і композицій, які містять активні сполуки, можуть змінюватися для різних пацієнтів. Визначення оптимального дозування може, загалом, включати зрівноважування рівня терапевтичної користі відносно якого-небудь ризику або небезпечних побічних ефектів лікування згідно із даним винаходом. Вибраний рівень дозування може залежати від безлічі факторів, включаючи, але не обмежуючись цим, активність конкретної сполуки, спосіб введення, час введення, швидкість виведення сполуки, тривалість лікування, інші ліки, сполуки та/або речовини, які використовують спільно, а також вік, стать, вага, стан, загальний стан здоров'я, і попередню історію хвороби пацієнта. Кількість сполуки й шлях введення можуть, в остаточному підсумку, бути залишені на розсуд терапевта, хоча в загальному дозування повинне бути таким, щоб домогтися такої місцевої концентрації в ділянці впливу, що дає бажаний ефект, не викликаючи істотних шкідливих або небезпечних побічних ефектів.

Введення *in vivo* можна здійснювати однією дозою, постійно або періодично (наприклад, окремими дозами через відповідні інтервали) протягом курсу лікування. Способи визначення найбільш ефективних способів і дозування введення добре відомі фахівцям у даній галузі й можуть змінюватися залежно від композиції, яку використовують для лікування, мети лікування, цільових клітин, що підлягають лікуванню, і суб'єкта, який підлягає лікуванню. Одиначне або багаторазове введення

можна проводити відповідно до рівня дози й схеми, які вибирає лікуючий терапевт.

Загалом, підходяща доза активної сполуки знаходиться в інтервалі від близько 100 мкг до близько 250 мг на кілограм ваги тіла суб'єкта на добу. Якщо активною сполукою є сіль, складний ефір, проліки тощо, то кількість, яку вводять, розраховують на основі вихідної сполуки, і таким чином, фактичну вагу, якому слід використовувати, пропорційно збільшують.

Додатково до їх застосування в терапевтичній медицині, сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі також придатні як фармацевтичні засоби для розвитку й стандартизації тест-систем в умовах *vitro* і *in vivo* для оцінки дій інгібіторів mTog на лабораторних тваринах, таких як коти, собаки, кролики, мавпи, щури й миші, як компонент для пошуку нових терапевтичних засобів.

В вищеописаних характерних особливостях фармацевтичної композиції, процесу, способу, застосування та приготування лікарських засобів, також можуть застосовуватися альтернативні й кращі варіанти здійснення сполук за винаходом, розкритих у даній заявці.

Приклади

Загальні експериментальні методи

Тонкошарову хроматографію здійснювали за допомогою Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ пластин на скляній основі. Планшети проявляли з використанням УФ-лампи (254 нм). Для флеш-хроматографії використовували силікагель 60 (розмір частинок 40-63 мкм), що поставляє E.M.Merck. ¹H ЯМР спектри записували при 300 МГц на приладі Bruker DPX-300. Хімічні зсуви встановлювали відносно тетраметилсилану.

Очищення зразків

Зразки очищали на пристроях Gilson LC. Рухома фаза А – 0,1 % водна ТФО, рухома фаза В – Ацетонітрил; швидкість потоку 6 мл/хв.; Градієнт – звичайно починали з 90 % А/10 % В протягом 1 хвилини, підвищували до 97 % через 15 хвилин, витримували протягом 2 хвилин, потім повертали до початкових умов. Колонка: Jones Chromatography Genesis 4 μ m, C18 колонка, 10 мм X 250 мм. Виявлення піків ґрунтувалося на УФ-визначенні при 254 нм.

Ідентифікація зразків

QC Метод QC2-AQ

Мас-спектри записували на приладі Waters ZQ у режимі електророзпилювальної іонізації. Рухома фаза А – 0,1 % водна мурашина кислота. Рухома фаза В – 0,1 % мурашина кислота в ацетонітрилі; Швидкість потоку 2 мл/хв.; Градієнт – починали при 100 % А/0 % В протягом 1 хвилини, підвищували до 95 % В через 7 хвилин і витримували протягом 2 хвилин, потім повертали до початкових умов. Колонка: різні, звичайно Genesis AQ 120A 4 μ 50мм X 4,6мм, Hichrom Ltd. PDA визначення Waters 996, сканований діапазон 210-400 нм.

QC Метод QC2-Long

Мас-спектри записували на приладі Waters ZQ у режимі електророзпилювальної іонізації. Рухома фаза А – 0,1 % водна мурашина кислота. Рухома фаза В – 0,1 % мурашина кислота в ацетонітрилі; Швидкість потоку 2 мл/хв.; Градієнт – починали при

95 % A/5 % B, підвищували до 95 % B через 20 хвилин і витримували протягом 3 хвилин, потім поверталися до початкових умов. Колонка: різні, але в кожному разі C18 50 мм X 4,6 мм (звичайно Genesis C18 4u 50мм X 4,6мм, Hichrom Ltd). PDA визначення Waters 996, сканований діапазон 210-400 нм.

QC Метод QC2-QC

Мас-спектри записували на приладі Waters ZQ у режимі електророзпилювальної іонізації. Рухома фаза А - 0,1 % водна мурашина кислота. Рухома фаза В - 0,1 % мурашина кислота в ацетонітрилі; Швидкість потоку 2 мл/хв.; Градієнт - починали при 95 % A/5 % B, підвищували до 95 % B через 5 хвилин і витримували протягом 5 хвилин, потім поверталися до початкових умов. Колонка: різні, але в кожному разі C18 50 мм X 4,6 мм (звичайно Genesis C18 4μm 50 X 4,6 мм, Hichrom Ltd). PDA визначення Waters 996, сканований діапазон 210-400 нм.

QC Метод QC3-AQ-Long

Мас-спектри записували на приладі Waters ZQ у режимі електророзпилювальної іонізації. Рухома фаза А - 0,1 % водна мурашина кислота. Рухома фаза В - 0,1 % мурашина кислота в ацетонітрилі; Швидкість потоку 2 мл/хв.; Градієнт - починали при 100 % A/0 % B протягом 1 хвилини, підвищували до 95 % B через 20 хвилин і витримували протягом 5 хвилин, потім поверталися до початкових умов. Колонка: різні, звичайно Genesis AQ 4μm 50мм X 4,6мм, Hichrom Ltd. PDA визначення Waters 996, сканований діапазон 210-400 нм.

Приклади 1u, 9a, 18bs, 18bv, 18bw, 18bx, 18by, 18bz, 18ca, 18cb, 18cc, 18cd, 18ce, 18cf, 18cg, 18ch, 18ci, 18cj, 18ck, 18cl, 18cm, 18dk, 18dl і 18dm аналізували за допомогою QC методу QC2-AQ.

Приклади 12c, 12d, 13c, 13e, 13g, 14b, 15b, 18aa, 18ab, 18ac, 18ad, 18ae, 18af, 18ag, 18ah, 18ai, 18aj, 18ak, 18al, 18am, 18an, 18ao, 18ap, 18aq, 18ar, 18as, 18at, 18au, 18az, 18bc, 18bl, 18bm, 18bt, 18bu, 18cn, 18co, 18cp, 18cq, 18cr, 18cs, 18ct, 18cu, 18cv, 18cw, 18cx, 18cy, 18cz, 18da, 18db, 18dc, 18df, 18dj, 18l, 18o, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18w, 18x, 18y, 18z, 19a, 19b, 19c, 19d, 19e, 19f, 19g, 19h, 19i, 19j, 19k, 19l, 19m, 19n, 19o, 1a, 1aa, 1ab, 1ac, 1ad, 1ae, 1af, 1ag, 1ah, 1ai, 1ak,

1as, 1au, 1az, 1bb, 1cq, 1ct, 1dg, 1ec, 1g, 1i, 1m, 1w, 1x, 1y, 1z, 21a, 3a, 3ac, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 3v, 3w, 3x, 3y, 3z, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 4p, 6a, Порівняльний Приклад 1c, Порівняльний Приклад 1j і Порівняльний Приклад 1k аналізували за допомогою QC методу QC2-Long.

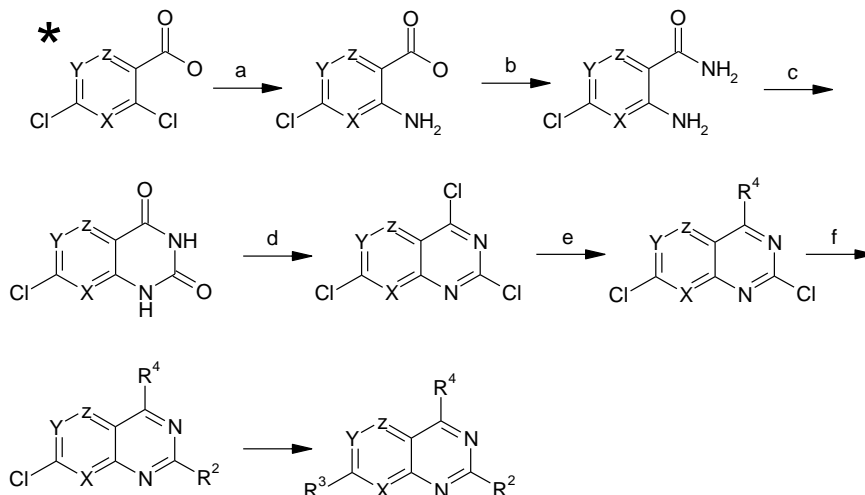
Приклади 10a, 11a, 12a, 12b, 12e, 13a, 13b, 13d, 13f, 14a, 15a, 15c, 16a, 17a, 18a, 18av, 18aw, 18ax, 18ay, 18b, 18ba, 18bb, 18bd, 18be, 18bf, 18bg, 18bh, 18bi, 18bj, 18bk, 18bn, 18bo, 18bp, 18bq, 18br, 18c, 18d, 18dd, 18de, 18dg, 18dh, 18di, 18dn, 18do, 18e, 18f, 18g, 18h, 18i, 18j, 18k, 18m, 18n, 19p, 19q, 19r, 19s, 19t, 19u, 19v, 19w, 19x, 1aj, 1al, 1am, 1an, 1ao, 1ap, 1aq, 1ar, 1at, 1av, 1aw, 1ax, 1ay, 1b, 1ba, 1bc, 1be, 1bf, 1bg, 1bh, 1bi, 1bj, 1bk, 1bl, 1bm, 1bn, 1bo, 1bp, 1bq, 1br, 1bs, 1bt, 1bu, 1bv, 1bw, 1bx, 1by, 1bz, 1c, 1ca, 1cb, 1cc, 1cd, 1ce, 1cf, 1cg, 1ch, 1ci, 1cj, 1ck, 1cl, 1cm, 1cn, 1co, 1cp, 1cr, 1cs, 1cu, 1cv, 1cw, 1cx, 1cy, 1cz, 1d, 1da, 1db, 1dc, 1dd, 1de, 1df, 1dh, 1di, 1dj, 1dk, 1dl, 1dm, 1dn, 1do, 1dp, 1dq, 1dr, 1ds, 1dt, 1du, 1dv, 1dw, 1dx, 1dy, 1dz, 1e, 1ea, 1eb, 1ed, 1ee, 1f, 1h, 1j, 1k, 1l, 1n, 1o, 1p, 1q, 1r, 1s, 1t, 1v, 20a, 20b, 20c, 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i, 2j, 3aa, 3ab, 3ad, 3k, 3l, 3m, 3n, 3o, 3p, 3q, 3r, 3s, 3t, 3u, 4a, 4aa, 4ab, 4ac, 4ad, 4ae, 4af, 4ag, 4ah, 4ai, 4aj, 4ak, 4al, 4am, 4an, 4ao, 4ap, 4aq, 4ar, 4as, 4at, 4au, 4av, 4aw, 4ax, 4ay, 4az, 4b, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i, 4q, 4r, 4s, 4t, 4u, 4v, 4w, 4x, 4y, 4z, 5a, 5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i, 5j, 5k, 5l, 5m, 5n, 5o, 5p, 5q, 5r, 5s, 5t, 5u, 5v, 5w, 5x, 5y, 5z, 7a, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f, 7g, 7h, 7i, 7j, 7k, 8a, 8b, 8c, 8d, Порівняльний Приклад 1a і Порівняльний Приклад 1b, аналізували за допомогою QC методу QC2-QC.

Приклади 18p і 1bd аналізували за допомогою QC методу QC3-AQ-Long.

Мікрохвильовий синтез

Реакції здійснювали за допомогою роботизованого приладу для мікрохвильового синтезу Personal Chemistry™ Emrys Optimiser. Діапазон потужності . 0-300 Вт при 2,45 ГГц. Діапазон тиску 0-20 бар; температуру підвищували в діапазоні 2-5°C/сек; температурний інтервал 60-250°C.

Загальна методика синтезу 2,4,7-заміщених похідних піридопіримідину:

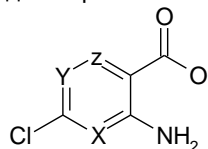


*2-аміно-6-хлорнікотинава кислота - $X=N$, $Y=C$, $Z=C$

*3-аміно-хлорізонікотинава кислота - $X=C$, $Y=N$, $Z=C$

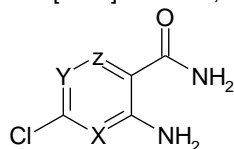
*3-аміно-хлорпіридин-2-карбонова кислота - $X=C$, $Y=C$, $Z=N$

a) NH_3 , 14 бар; b) (i) $SOCl_2$, ТГФ, к.т., (ii) NH_3 c) Оксалілхлорид, Толуол, □; d) DIPEA, $POCl_3$, Толуол або Анізол, □; e) Підходящий амін, діізопропілетиламін, CH_2Cl_2 або Анізол; f) Підходящий амін, діізопропілетиламін, DMA, 70 °C;



До підходящої амінокислоти (1 екв.) додавали рідкий аміак (у кількості, достатній для одержання 0,6М розчину субстрату в аміаку). Суспензію герметизували в посудині під тиском, яку потім повільно нагрівали до 130 °C. Слід зазначити, що при цій температурі спостерігали тиск 18 бар. Цю температуру й тиск підтримували додатково протягом 16 годин, після цього суміш охолоджували до кімнатної температури. Посудину під тиском відкривали й реакцію вливали в льодяну воду (1 реакційний об'єм). Отриманий розчин підкисляли до pH 1-2, використовуючи концентровану HCl , що викликало утворення осаду. Кислий суміш дозволяли нагрітися до кімнатної температури й перемішували в такий спосіб додатково протягом 30 хвилин. Після цього суспензію екстрагували простим діетиловим ефіром (3 X 400 мл). Потім об'єднані органічні екстракти фільтрували й фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи білу тверду речовину, яку додатково висушували над P_2O_5 , одержуючи вказану в заголовку сполуку (звичайно вихід 80-90 % і чистота 90 %+) у підходяще чистій формі для застосування без будь-якого додаткового очищення.

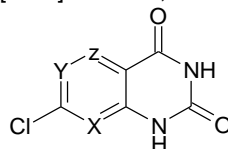
2-аміно-6-хлорнікотинава кислота - $X=N$, $Y=C$, $Z=C$: (вихід 90 %, чистота 96 %) m/z (PX-MC, ESP): 173 $[M+H]^+$ $R/T = 3,63$ хв



До 0,3 М розчину амінокислоти (1 екв.) у безводному ТГФ, в інертній атмосфері, додавали тіонілхлорид (3,3 екв.) по краплях. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений жовтий твердий залишок. Неочищену тверду речовину розчиняли в ТГФ (рівному початковому об'єму реакції) і знову концентрували у вакуумі, одержуючи жовтий твердий залишок. Залишок розчиняли ще один раз у ТГФ і концентрували, як описано вище, одержуючи твердий залишок, який потім розчиняли в ТГФ (одержуючи розчин 0,3М) і через розчин барботували аміачний газ протягом 1 години. Отриманий осад видаляли шляхом фільтрації й фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи жовтий

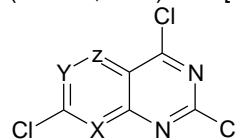
осад, який розтирали в порошок з водою при 50 °C, потім висушували, одержуючи вказану в заголовку сполуку (звичайно з виходом 90-95 %) і підходяще чисту, достатню для використання без будь-якого додаткового очищення.

2-Аміно-6-хлорнікотинамід - $X=N$, $Y=C$, $Z=C$: (92 % вихід, 93 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 172 $[M+H]^+$ $R/T = 3,19$ хв.



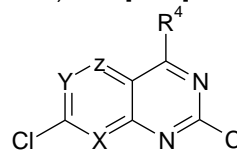
До перемішаного розчину (0,06 М) субстрату (1 екв.) у безводному толуолі в інертній атмосфері додавали оксалілхлорид (1,2 екв.) по краплях. Потім отриману суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником (115 °C) протягом 4 годин, після цього її охолоджували й перемішували додатково протягом 16 годин. Після цього неочищену реакційну суміш концентрували до половини її об'єму у вакуумі й фільтрували, одержуючи бажаний продукт у підходяще чистій формі для застосування без будь-якого додаткового очищення.

7-хлор-1H-піридо[2,3-d]піримідин-2,4-діон - $X=N$, $Y=C$, $Z=C$: (95 % вихід, 96 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 196 $[M-H]^-$ $R/T = 3,22$ хв.



До перемішаної 0,5 М суспензії підходящого діону (1 екв.) у безводному толуолі в інертній атмосфері повільно додавали діізопропілетиламін (3 екв.). Після цього реакційну суміш нагрівали до 70 °C протягом 30 хвилин і потім охолоджували до кімнатної температури перед додаванням $POCl_3$ (3 екв.). Після цього реакцію нагрівали до 100 °C протягом 2,5 годин, потім охолоджували й концентрували у вакуумі, одержуючи неочищену суспензію, яку потім суспендували в $EtOAc$ і фільтрували через тонкий шар Целіт™. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи коричневе масло, яке розчиняли в CH_2Cl_2 і перемішували над силікагелем протягом 30 хвилин. Після цього діоксид кремнію видаляли шляхом фільтрації, фільтрат концентрували й неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2), одержуючи вказану в заголовку сполуку в аналітично чистій формі.

2,4,7-Трихлор-піридо[2,3-d]піримідин - $X=N$, $Y=C$, $Z=C$: (48 % вихід, 96 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 234 $[M+H]^+$ $R/T = 4,21$ хв.



До охолодженого (0-5 °C) перемішаного розчину (0,1 М) підходящого трихлор-субстрату (1 екв.) в CH_2Cl_2 додавали діізопропілетиламін (1 екв.) по краплях. Потім до реакційної суміші пор-

ціями додавали підходящий амін (1 еквів.) протягом 1 години. Розчин підтримували при кімнатній температурі при перемішуванні додатково протягом 1 години, потім суміш промивали водою (2x1 реакційні об'єми). Водні екстракти об'єднували й екстрагували CH_2Cl_2 (2x1 реакційні об'єми). Потім об'єднували органічні екстракти, висушували (сульфат натрію), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи маслянистий залишок, який затвердівав при тривалому висушуванні. Тверду речовину розтирали в порошок із простим діетиловим ефіром і потім фільтрували й осад після фільтрації промивали холодним простим діетиловим ефіром, виділяючи вказану в заголовку сполуку в підходяще чистій формі для застосування без будь-якого додаткового очищення.

2,7-Дихлор-4-морфолін-4-іл-піридо[2,3-d]піримідин - $\text{R1} = \text{морфолін}$, $\text{X}=\text{N}$, $\text{Y}=\text{C}$, $\text{Z}=\text{C}$: (92 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{R/T} = 3,90$ хв.

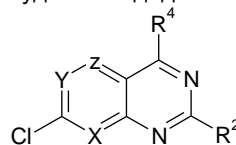
2,7-дихлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин - $\text{R1} = (\text{S})$ -3-Метил-морфолін, $\text{X}=\text{N}$, $\text{Y}=\text{C}$, $\text{Z}=\text{C}$: (87 % вихід, 92 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{R/T} = 4,13$ хв.

2,7-дихлор-4-((R)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин - $\text{R1} = (\text{R})$ -3-Метил-морфолін: (99 % вихід, 94 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{R/T} = 3,49$ хв.

Альтернативно, до перемішуваної 0,47 М суспензії підходящого діону (1 еквів.) у безводному анізолі в інертній атмосфері додавали POCl_3 (2,6 еквів.). Суміш нагрівали до 55 °C і потім повільно додавали діізопропілетиламін (2,6 еквів.). Після цього реакційну суміш нагрівали до 85-90 °C протягом 30 хвилин. Порціями додавали воду (0,15 еквів.), і реакційну суміш витримували при 85-90 °C додатково протягом 30 хвилин. Реакцію охолоджували до 50 °C, і потім 15% анізольний розчинник видаляли шляхом вакуумної перегонки. Після цього суміш охолоджували до -5 °C і додавали діізопропілетиламін (1,1 еквів.). Потім до реакційної суміші додавали 4,9М розчин підходящого аміну (1,05 еквів.) в анізолі безупинно протягом 1 години. Після цього розчин нагрівали до 30 °C і за здійсненням реакції спостерігали за допомогою ВЕРХ до завершення реакції.

Потім одну третину отриманої суміші з вищеписаної реакції додавали протягом 10 хвилин до перемішуваної суміші 1,95М водного гідроксиду калію (3,9 еквів.) і ізо-бутанолу (6,9 еквів.) при 60 °C. Перемішування зупиняли, фазам дозволяли розділитися, і водну фазу видаляли. Перемішування відновлювали, і 1,95М водний гідроксид калію (3,9 еквів.) додавали до органічної фази, що залишилася. Потім другу третину отриманої реакційної суміші з вищеписаної реакції додавали протягом 10 хвилин при 60 °C. Знову, перемішування зупиняли, фазам дозволяли розділитися, і водну фазу видаляли. Перемішування відновлювали, і до органічної фази, що залишилася, додавали 1,95М водний гідроксид калію (3,9 еквів.). Після цього третину отриманої реакційної суміші, що залишилася, з вищеписаної реакції додавали протягом 10 хвилин при 60 °C. Знову, перемішування зупиняли, фазам дозволяли розділитися, і

водну фазу видаляли. Потім до органічної фази додавали воду при перемішуванні, і перемішувану суміш нагрівали до 75 °C. Перемішування зупиняли, фазам дозволяли розділитися, і водну фазу видаляли. Отриману органічну фазу перемішували й дозволяли охолонути до 30 °C, і потім у вигляді суміші нагрівали до 60 °C гептан (11,5 еквів.) додавали протягом 20 хвилин, коли температура суміші становила приблизно 40 °C. Після нагрівання до 60 °C, суміш охолоджували протягом 2,5 годин до 10 °C. Через 30 хвилин, отриману суспензію відфільтровували, промивали сумішшю 10:1 гептан:анізол (2 x 1,4 еквів.) і потім промивали гептаном (2 x 1,4 еквів.). Після цього тверду речовину висушували у вакуумній сушильній шафі при 50 °C, виділяючи вказану в заголовку сполуку в підходяще чистій формі для застосування без будь-якого додаткового очищення.



До розчину (0,2 М) підходящого дихлор-субстрату (1 еквів.) у безводному диметилацетаміді в інертній атмосфері додавали діізопропілетиламін (1 еквів.), потім додавали підходящий амін (1 еквів.). Отриману суміш нагрівали протягом 48 годин при 70 °C, після цього охолоджували до температури навколишнього середовища. Реакцію розводили CH_2Cl_2 (1 реакційні об'єми) і потім промивали водою (3x1 реакційні об'єми). Органічний екстракт концентрували у вакуумі, одержуючи сироп, який розчиняли в EtOAc (1 реакційного об'єму) і промивали насиченим соляним розчином, після цього висушували (сульфат натрію) і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2 , елюювали з EtOAc:Hex (7:3) переходячи до (1:1)), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини, яка була підходяще чистою для застосування без будь-якого додаткового очищення.

7-хлор-2-((2S,6R)-2,6-диметил-морфолін-4-іл)-4-морфолін-4-іл-піридо[2,3-d]піримідин - $\text{R1} = \text{морфолін}$, $\text{R2} = \text{цис-диметилморфолін}$, $\text{X}=\text{N}$, $\text{Y}=\text{C}$, $\text{Z}=\text{C}$: (45 % вихід, 85 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{R/T} = 4,16$ хв.

7-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин - $\text{R1} = (\text{S})$ -3-Метил-морфолін, $\text{R2} = (\text{S})$ -3-Метил-морфолін, $\text{X}=\text{N}$, $\text{Y}=\text{C}$, $\text{Z}=\text{C}$: (71 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{R/T} = 3,52$ хв.

7-хлор-2-(2-етил-піперидин-1-іл)-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин - $\text{R1} = (\text{S})$ -3-Метил-морфолін, $\text{R2} = 2$ -Етил-піперидин, $\text{X}=\text{N}$, $\text{Y}=\text{C}$, $\text{Z}=\text{C}$: (51 % вихід, 98 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{R/T} = 3,88$ хв.

7-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-морфолін-4-іл-піридо[2,3-d]піримідин - $\text{R1} = (\text{S})$ -3-Метил-морфолін, $\text{R2} = \text{морфолін}$, $\text{X}=\text{N}$, $\text{Y}=\text{C}$, $\text{Z}=\text{C}$: (72 % вихід, 96 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{R/T} = 3,45$ хв.

7-хлор-2-((2S,6R)-2,6-диметил-морфолін-4-іл)-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-

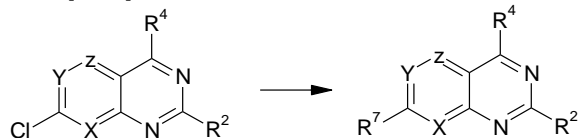
d]піримідин - R1= (S)-3-Метил-морфолін, R2=цис-диметилморфолін: (33 % вихід) m/z (PX-MC, ESP): 378 [M+H]⁺ R/T = 3,68 хв.

7-хлор-4-((R)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-((R)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин, - R1 = R2 = (R)-3-Метил-морфолін: (48 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 364 [M+H]⁺ R/T = 2,80 хв.

До 0,33 М розчину 2,7-дихлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідину (1 еквів.) в N,N-диметилацетаміді додавали основу Х'юніга (1 еквів.), потім додавали підходящий амін (1,1 еквів.). Реакційну суміш нагрівали 40 °С протягом 1 години. Після цього реакції дозволяли охолонути, розводили EtOAc (1 реакційного об'єму) і потім промивали водою (1 реакційний об'єм). Водну фракцію видаляли й додатково екстрагували EtOAc (2 X 1 реакційні об'єми). Об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений маслянистий залишок, який очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO₂), використовуючи EtOAc/Гексани як елюент, що дозволяє одержати бажані продукти в підходяще чистій формі.

7-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-тіоморфолін-4-іл-піридо[2,3-d]піримідин: (30 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 366,4[M+H]⁺ R/T = 3,00 хв.

7-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридо[2,3-d]піримідин:(32 % вихід, 95 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 363,4[M+H]⁺ R/T = 2,37 хв.

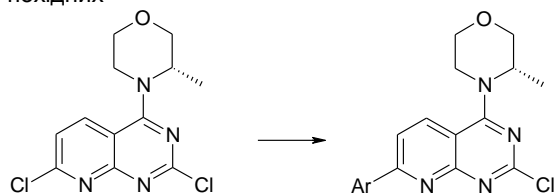


Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в розчині толуол/етанол (1:1) (0,02 М). Потім додавали карбонат натрію (2 еквів.) і підходящий пінаколато-бороновий ефір або боронову кислоту (1 еквів.), потім тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,1 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (140 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали EtOAc і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

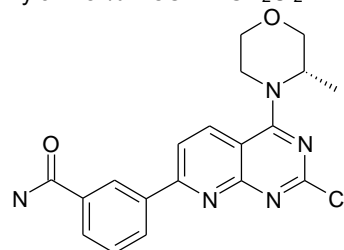
Приклад 1:

Одержання 2,4,7-заміщених піридопіримідинових проміжних сполук:

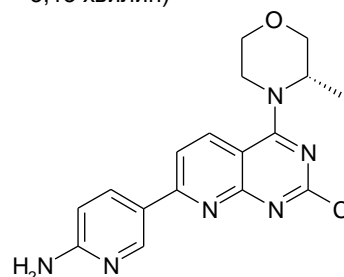
Методику синтезу 2-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-7-арил-піридо[2,3-d]піримідинових похідних



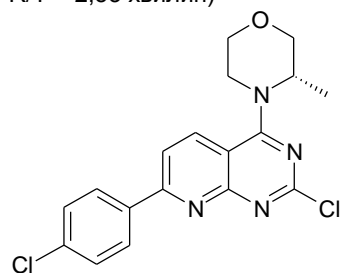
До (0,1 М) розчину 2,7-дихлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідину (1 еквів.) в MeCN/H₂O (1:1 суміш) додавали підходящий пінаколатобороновий складний ефір або боронову кислоту (1,1 еквів.) і карбонат калію (3 еквів.). Суміш дегазували з азотом протягом 20 хвилин, потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакцію дегазували додатково протягом 5 хвилин, після цього нагрівали в колбі зі зворотним холодильником в інертній атмосфері протягом 3 годин. Відразу після цього, її концентрували у вакуумі й неочищений залишок розподіляли між CH₂Cl₂/H₂O. Органічну фракцію висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи масло, яке надалі очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO₂), використовуючи 5 % MeOH в CH₂Cl₂ як елюент.



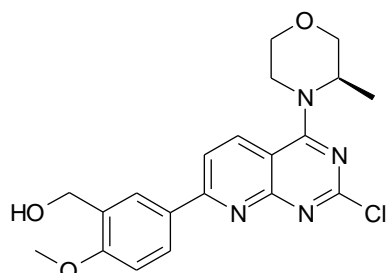
3-[2-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензамід: (27 % вихід, 99 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):384,3 [M+H]⁺, R/T = 3,13 хвилин)



5-[2-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іламін: (93 % вихід, 89 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):357 [M+H]⁺, R/T = 2,53 хвилин)

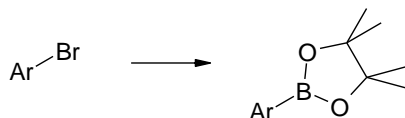


2-хлор-7-(4-хлор-феніл)-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин: (80 % вихід, 85 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):357,5 [M+H]⁺, R/T = 4,26 хвилин)

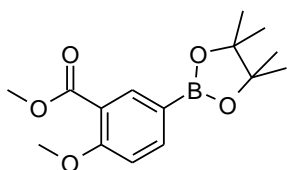


{5-[2-хлор-4-((R)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-феніл}-метанол: (97 % вихід, 93 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):401 [M+H]⁺, R/T = 3,42 хвилин)

Методики синтезу складного боронового ефіру:

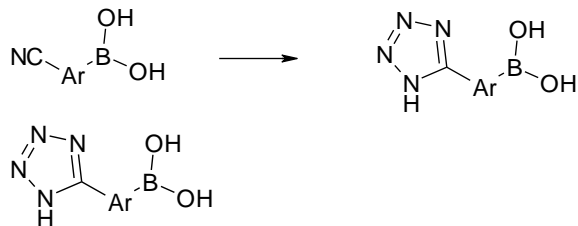


Метилловий ефір 5-бром-2-метоксибензойної кислоти (1 еквів.) розчиняли в діоксані (0,1 М). Додавали біс(пінаколато)диборон (1,1 еквів.), ацетат калію (3,5 еквів.) і drpf (0,05 еквів.) і суміш дегазували з азотом протягом 20 хвилин. Додавали (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-дихлорпаладій (0,05 еквів.) і суміш дегазували додатково протягом 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 120 °C протягом 2 годин в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш розводили CH₂Cl₂ і фільтрували через Целіт™. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи темне масло. Залишок розподіляли між EtOAc і насиченим водним бікарбонатом натрію й водний шар потім екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO₄), фільтрували й фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи темний залишок, який очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 30 % етилацетату в гексані.



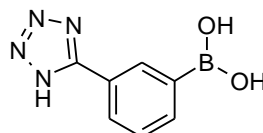
Метилловий ефір 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти: (77 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 293,5 [M+H]⁺ R/T = 4,24 хв.

Методики синтезу тетразоліл-боронових кислот:



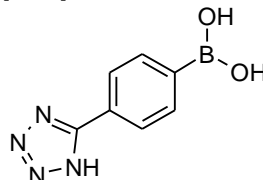
Підходящий ціанофенілпінаколатобороновий складний ефір або боронову кислоту (1 еквів.) розчиняли в ДМФА (0,67 М). Додавали азид натрію (6

еквів.) і хлорид амонію (6 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 120°C протягом 2,5 годин. Після охолодження, реакційну суміш вливали в суміш льодяної води й EtOAc. Додавали нітрит натрію й водну фазу підкисляли за допомогою 6 н. HCl до досягнення pH 2. Суміші дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хв. і після цього екстрагували EtOAc і н-бутанолом. Органічні фракції збирали, висушували над сульфатом натрію, відфільтровували й концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений залишок, який надалі відповідно очищали:



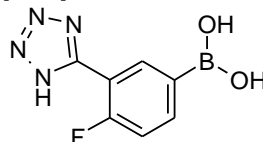
Неочищений залишок перекристалізовували з CH₂Cl₂ / гексан, одержуючи бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини.

[3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]боронова кислота: (15 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 191 [M+H]⁺ R/T = 2,49 хв.



Неочищений залишок перекристалізовували з CH₂Cl₂ / гексан, одержуючи бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини.

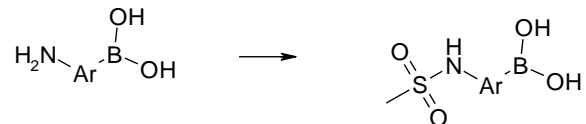
[4-(1H-тетразол-5-іл)феніл]боронова кислота: (64 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 191 [M+H]⁺ R/T = 2,49 хв.



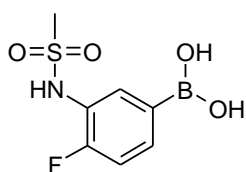
Залишок очищали за допомогою колонки із оберненою фазою, використовуючи градієнт від 5 % до 20 % ацетонітрилу в розчині 0,1 % мурашина кислота / вода, і одержували бажаний продукт.

[4-фтор-3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]боронова кислота: (18 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 207 [M-H]⁻ R/T = 2,51 хв.

Методика синтезу метансульфоніламід боронової кислоти:

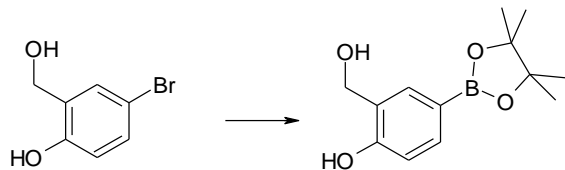


3-Аміно-4-фторфенілборонову кислоту (1 еквів.) розчиняли в ТГФ (0,1 М). Додавали метансульфонілхлорид (10 еквів.) і піридин (1 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 70°C протягом 30 хвилин. Після охолодження, реакційну суміш концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений залишок, який використовували без додаткового очищення.



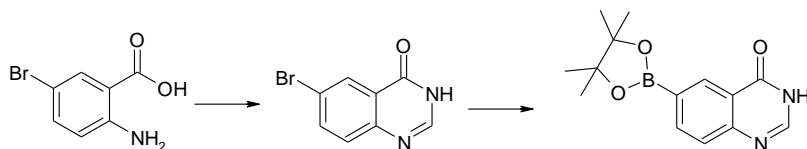
3-(Метансульфоніламіно)-4-фтор-фенілборонова кислота: (51 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 232 $[M-H]^-$ $R/T = 2,50$ хв.

Методика синтезу 3-гідроксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-олу



До 0,18 М розчину 5-бром-2-гідроксибензилового спирту (1 еквів.) у діоксані додавали біс(пінаколато)диборон (1,2 еквів.) і ацетат калію (3,5 еквів.), потім додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (0,05 еквів.). Суміш дегазували з азотом протягом 20 хвилин. Додавали $PdCl_2(dppf)$ (0,05 еквів.) і суміш дегазували додатково протягом 5 хвилин. Потім реакцію нагрівали в колбі зі зворотним холодильником в інертній атмосфері протягом 2 годин. Після завершення, реакцію охолоджували, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений залишок, який очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2), використовуючи EtOAc/Гексани – 1:1 як елюент, і одержували бажаний продукт.

3-гідроксиметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-



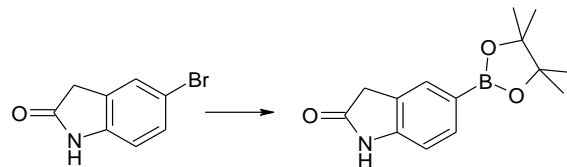
До 1,2 М розчину 5-бромантранілової кислоти (1 еквів.) в N,N-диметилформаміді додавали ацетат формамідину (1 еквів.). Суміш нагрівали до температури флегми й перемішували при цій температурі протягом 16 годин. Після цього, реакцію охолоджували й обережно додавали розчин $NaHCO_3$ (5 % в H_2O) (3 об'єми) і суміш інтенсивно перемішували. Отриманий осад збирали шляхом фільтрації й потім промивали водою (2 X 1 об'єм) і потім трет-бутил метиловим ефіром (2 X 1 об'єм), після цього висушували у вакуумній сушильній шафі, одержуючи бажаний продукт, який не потребував додаткового очищення.

6-бром-3Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-4-он: (91 % вихід, вставка) m/z (PX-MC,ESP):225 $[M-H]^-$ $R/T = 2,31$ хвилини)

До (0,35M) розчину 6-бром-3Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-4-ону (1 еквів.) у діоксані додавали біс(пінаколато)диборон (1,2 еквів.) і ацетат калію (1,5 еквів.), потім додавали 1,1'-

[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-піридин-2-ол 6-бром-3Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-4-он: (67 % вихід, 94 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):251 $[M-H]^-$ $R/T = 3,32$ хвилин)

Методика синтезу 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідро-піроло[2,3-*b*]піридин-2-ону



До 0,05 М розчину 5-бром-1,3-дигідро-піроло[2,3-*b*]піридин-2-ону (1 еквів.) у діоксані додавали біс(пінаколато)диборон (1,2 еквів.) і ацетат калію (1,5 еквів.), потім додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (0,05 еквів.). Суміш дегазували з азотом протягом 20 хвилин. Додавали $PdCl_2(dppf)$ (0,05 еквів.) і суміш дегазували додатково протягом 5 хвилин. Після цього реакцію нагрівали до 120 °C в інертній атмосфері протягом 8 годин. Після завершення, реакцію охолоджували, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений залишок, який очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2), використовуючи EtOAc/Гексани – 4:1 як елюент, і одержували бажаний продукт.

5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідро-піроло[2,3-*b*]піридин-2-он: (68 % вихід, 92 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):260 $[M-H]^-$ $R/T = 3,52$ хвилини)

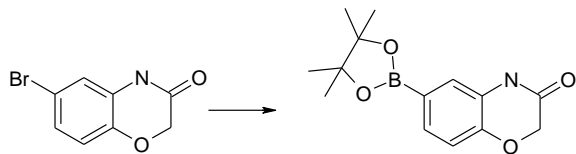
Методика синтезу 6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-4-он боронового ефіру

біс(дифенілфосфіно)фероцен (0,05 еквів.). Суміш дегазували з азотом протягом 20 хвилин. Додавали $PdCl_2(dppf)$ (0,05 еквів.) і суміш дегазували додатково протягом 5 хвилин. Потім реакцію нагрівали в колбі зі зворотним холодильником в інертній атмосфері протягом 16 годин. Після цього, суміш охолоджували, фільтрували через Целіт[™] і потім розподіляли між $CH_2Cl_2/NaHCO_3$ (водн) . Органічну фракцію видаляли, висушували ($MgSO_4$), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2) 1:1-Гексани:EtOAc, переходячи до нерозбавленого EtOAc. Після цього неочищену речовину розчиняли в мінімальному об'ємі CH_2Cl_2 і додавали гексан для осадження бажаного продукту у вигляді білої кристалічної твердої речовини

6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-4-он (15 % вихід, 96 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):Мас-іона не спостері-

гали, R/T = 3,30 хвилин)

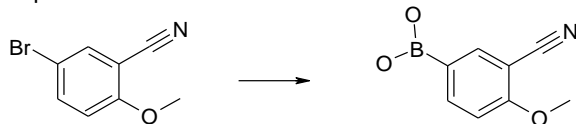
Методика синтезу 7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-2-ону



До 0,3 М розчину 7-бром-1Н-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-2-ону (1 еквів.) додавали біс(пінаcolato)диборон (1,10 еквів.), ацетат калію (3,5 еквів.) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (0,05 еквів.). Суміш дегазували з азотом протягом 20 хвилин, потім додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 еквів.) і дегазували додатково протягом 5 хвилин. До реакційної посудини приєднували конденсатор і суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником в інертній атмосфері протягом 16 годин. Після цього, реакцію охолоджували, фільтрували через Целіт™. Осад після фільтрації промивали CH_2Cl_2 і фільтрат концентрували у вакуумі, потім повторно розчиняли в EtOAc і промивали H_2O і після цього насиченим соляним розчином. Органічну фракцію відокремлювали, висушували (MgSO_4) і концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений залишок, який надалі очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2), використовуючи 1:1 EtOAc:Гексани, переходячи до нерозбавленого EtOAc як елюенту, і одержували бажаний продукт.

7-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-2-он: (97 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):317 $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$, R/T = 3,72 хвилин)

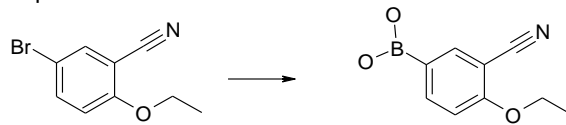
Методика синтезу 2-метоксинікотинонітрил-5-боронової кислоти



До охолодженого розчину (-78°C) (0,25 М) 5-бром-2-метоксибензонітрилу в ТГФ додавали n-BuLi (1,10 еквів. 2,5 М розчин в гексанах) по краплях. Суміш підтримували при цій температурі при перемішуванні протягом 45 хвилин, потім додавали триізопропілборат (1,25 еквів.). Після цього реакцію нагрівали до -20°C , потім додавали 1 н. HCl (0,5 реакційного об'єму). Суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й перемішували в такий спосіб додатково протягом 20 хвилин. Після цього суміш розводили H_2O і потім екстрагували Et_2O (3 X 4 реакційні об'єми). Потім об'єднані органічні фракції висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи не зовсім білу тверду речовину, яка відповідала вказаній в заголовку сполуці

2-Метоксинікотинонітрил-5-боронова кислота: (44 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):177,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 2,87 хвилин)

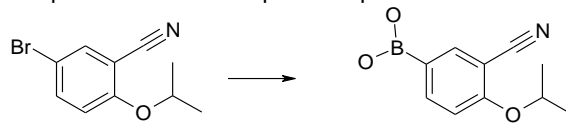
Методика синтезу 2-етоксинікотинонітрил-5-боронової кислоти



До охолодженого (-78°C) розчину (0,25 М) 5-бром-2-етоксibenзонітрилу в ТГФ додавали n-BuLi (1,10 еквів. 2,5 М розчин в гексанах) по краплях. Суміш підтримували при цій температурі при перемішуванні протягом 45 хвилин, потім додавали триізопропілборат (1,25 еквів.). Після цього реакцію нагрівали до -20°C , потім додавали 1 н. HCl (0,5 реакційного об'єму). Суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й перемішували в такий спосіб додатково протягом 20 хвилин. Після цього суміш розводили H_2O і потім екстрагували Et_2O (3x4 реакційні об'єми). Потім об'єднані органічні фракції висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи не зовсім білу тверду речовину, яка відповідала вказаній в заголовку сполуці.

2-Етоксинікотинонітрил-5-боронова кислота: (23 % вихід, 97 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):191,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 3,09 хвилин)

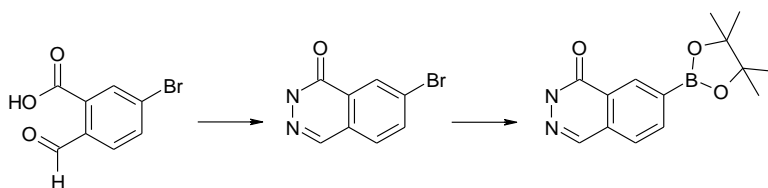
Методика синтезу 2-ізопропокси-нікотинонітрил-5-боронової кислоти



До охолодженого (-78°C) розчину (0,25 М) 5-бром-2-ізопропокси-нікотинонітрилу в ТГФ додавали n-BuLi (1,10 еквів. 2,5 М розчин в гексанах) по краплях. Суміш підтримували при цій температурі при перемішуванні протягом 45 хвилин, потім додавали триізопропілборат (1,25 еквів.). Після цього реакцію нагрівали до -20°C , потім додавали 1 н. HCl (0,5 реакційного об'єму). Суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й перемішували в такий спосіб додатково протягом 20 хвилин. Після цього суміш розводили H_2O і потім екстрагували Et_2O (3x4 реакційні об'єми). Потім об'єднані органічні фракції висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи не зовсім білу тверду речовину, яку розтирали в порошок з CH_2Cl_2 , одержуючи вказану в заголовку сполуку.

2-Ізопропокси-нікотинонітрил-5-боронова кислота: (100 % вихід, 97 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):204,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 3,25 хвилин)

Методика синтезу 7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-2Н-фалазин-1-ону



До 3М розчину 5-бром-2-форміл бензойної кислоти (1 еквів.) у воді додавали гідрат гідазину (5 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 95 °С протягом 4 годин, відразу після цього в суміші утворювався білий осад. Реакцію охолоджували, і фільтрували. Білу тверду речовину промивали за допомогою холодного метанолу й висушували, одержуючи бажаний продукт.

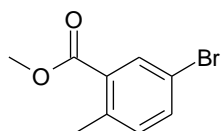
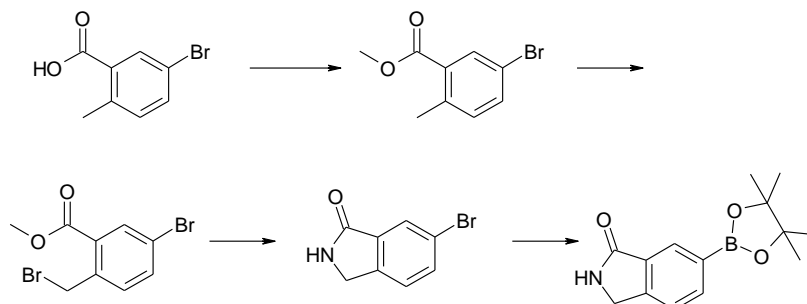
7-бром-2Н-фталазин-1-он: (73 % вихід, 95 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):225,2 $[M+H]^+$, R/T = 2,99 хвилин)

Біс(пінаcolato)диборон (1,1 еквів.), ацетат калію (3,5 еквів.) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (0,05 еквів.) розчиняли в діоксані. Суміш дегазували з азотом протягом 20 хвилин, потім додавали $PdCl_2(dppf)$ (0,05 еквів.). Суміш дегазували додатково протягом 5 хвилин. Суміш нагрівали в колбі зі

зворотним холодильником протягом 16 годин і потім дозволяли охолонути до кімнатної температури. До суміші додавали воду, потім її екстрагували EtOAc (2 X 2 реакційні об'єми). Об'єднані органічні фракції висушували ($MgSO_4$), фільтрували й концентрували у вакуумі, після цього очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2) нерозведеними гексанами, переходячи до 1:1 - Гексани:EtOAc, потім нерозведеним EtOAc, одержуючи бажаний продукт у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

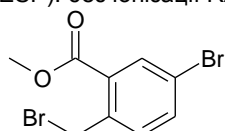
7-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-2Н-фталазин-1-он: (86 % вихід, 92 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):191,3 $[M+H]^+$, R/T = 2,29 хвилин)

Методика синтезу 6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-ізоіндол-1-ону:



5-Бром-2-метилбензойної кислоти (1 еквів.) розчиняли в суміші 1:9 MeOH/толуол (0,1 М). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і повільно додавали розчин триметилсилілдіазометану (1,05 еквів.) у простому діетиловому ефірі (2М) до одержання стійкого жовтого фарбування. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Отриманий залишок обробляли ультразвуком у гексані, збирали шляхом вакуумної фільтрації через керамічну ліжку, висушували й використовували без додаткового очищення.

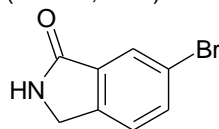
Метиловий ефір 5-бром-2-метил-бензойної кислоти: (99 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): без іонізації R/T = 4,43 хв.



До розчину метилового ефіру 5-бром-2-метил-

бензойної кислоти (1 еквів.) у хлороформі (0,1 М) додавали N-бромсукцинімід (1,2 еквів.) і перекис бензоїлу (0,05 еквів.). Реакційну суміш перемішували в колбі зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Потім її розводили хлороформом і осад збирали шляхом вакуумної фільтрації на керамічну ліжку. Фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи ДХМ у гексані (від 0 до 20 %) і одержували бажаний продукт у вигляді прозорого безбарвного масла.

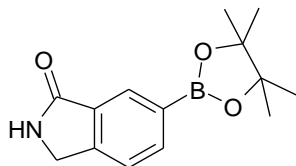
Метиловий ефір 5-бром-2-бромметил-бензойної кислоти: 80 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): без іонізації R/T = 4,40 хв.



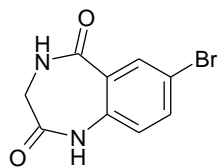
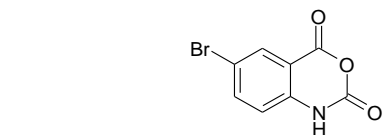
Розчин метилового ефіру 5-бром-2-бромметил-бензойної кислоти (1 еквів.) у суміші 1:1 ТГФ/MeOH обробляли шляхом обережного барботування газоподібного аміаку протягом 40 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок обробляли ультразвуком в CH_2Cl_2 протягом 15 хвилин, потім фільтрували, одержуючи бажаний продукт у вигляді

білої твердої речовини.

6-Бром-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он: (98 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 212,3/214,3 $[M+H]^+$ R/T = 2,98 хв.

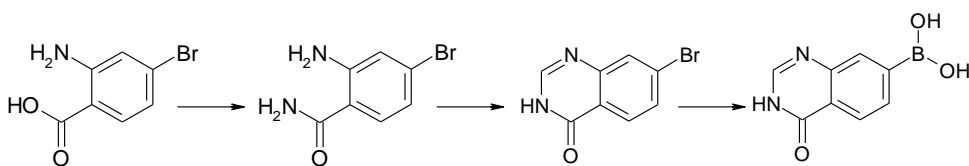
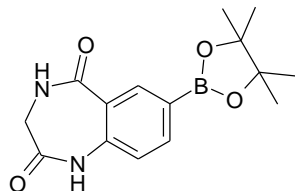


До розчину 6-бром-2,3-дигідро-ізоіндол-1-ону (1 еквів.) у безводному діоксані (0,1 М) додавали біс(пінаcolato)диборон (1,1 еквів.), ацетат калію (3,5 еквів.) і dppf (0,05 еквів.). Реакційну суміш дегазували з азотом протягом 20 хвилин. До реакційної суміші додавали $PdCl_2(dppf)$ (0,05 еквів.), її дегазували додатково протягом 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 70°C протягом 2 годин в



До розчину 5-бромізатоєвого ангідриду (1 еквів.) у воді (1 М) додавали гліцин (1,4 еквів.) і триетиламін (1 еквів.) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, одержуючи каламутний розчин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Додавали оцтову кислоту й реакційну суміш перемішували при 140°C протягом 4,5 годин. Реакційну суміш повільно охолоджували до кімнатної температури. Утворювався осад. Реакційну суміш розводили простим діетиловим ефіром, потім фільтрували через керамічну ліжку, одержуючи бажаний продукт.

7-Бром-3,4-дигідро-1H-бензо[е][1,4]діазепін-2,5-діон: (75 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 255,2/257,2 $[M+H]^+$ R/T = 2,67 хв.



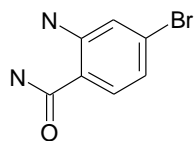
атмосфері азоту, потім нагрівали до 120°C протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Водну фазу додатково екстрагували EtOAc і об'єднані органічні фази висушували ($MgSO_4$), фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок обробляли ультразвуком в EtOAc, суспензію фільтрували на керамічній лійці й зібрану сіру тверду речовину висушували й використовували без додаткового очищення.

6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он: (82 % вихід, 29 % чистота, основною домішкою була боронова кислота 43 %) m/z (PX-MC, ESP): 519,5 $[2M+H]^+$ R/T = 3,38 хв.

Методика синтезу 7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-1H-бензо[е][1,4]діазепін-2,5-діону:

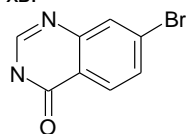
До розчину 7-бром-3,4-дигідро-1H-бензо[е][1,4]діазепін-2,5-діон (1 еквів.) у безводному діоксані (0,1 М) додавали біс(пінаcolato)диборон (1,1 еквів.), ацетат калію (3,5 еквів.) і dppf (0,05 еквів.). Реакційну суміш дегазували з азотом протягом 20 хвилин. До реакційної суміші додавали $PdCl_2(dppf)$ (0,05 еквів.), її дегазували додатково протягом 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 120 °C протягом 16 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш розподіляли між $CH_2Cl_2/MeOH$ і водою. Водну фазу додатково екстрагували $CH_2Cl_2/MeOH$. Об'єднані органічні фази висушували ($MgSO_4$), фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок обробляли ультразвуком у гексані/ CH_2Cl_2 , фільтрували, обробляли ультразвуком в CH_2Cl_2 і фільтрували, одержуючи бажаний продукт.

7-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-1H-бензо[е][1,4]діазепін-2,5-діон: (63 % вихід, 85 % чистота, основною домішкою була боронова кислота 15 %) m/z (PX-MC, ESP): 303,4 $[M+H]^+$ R/T = 3,08 хв.



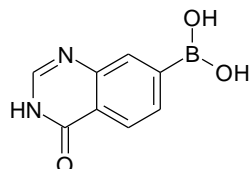
До розчину 2-аміно-4-бромбензойної кислоти (1 еквів.) в DMA (0,23 M), додавали хлорид амонію (7 еквів.), HBTU (1 еквів.) і діізопропілетиламін (2 еквів.). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. DMA упарювали й залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом TBME/гексан, і одержували бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини.

2-Аміно-4-бром-бензамід: 40 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 215 $[M+H]^+$ R/T = 3,00 хв.



До розчину 2-аміно-4-бром-бензаміду (1 еквів.) в DMA (0,14 M) додавали триетил ортоформіат (10 еквів.) і трифтороцтову кислоту (1 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (160 °C, параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі й залишок фільтрували через шар діоксиду кремнію з 10 % метанолом в етилацетаті, одержуючи необхідний продукт у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

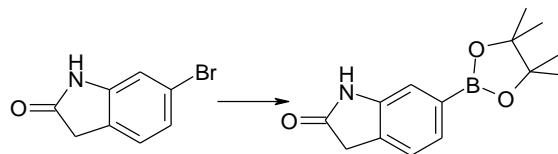
7-Бром-3H-хіназолін-4-он: (71 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 268 $[M+H]^+$ R/T = 2,94 хв.



До розчину 7-бром-3H-хіназолін-4-ону (1 еквів.) у діоксані (0,04 M) додавали пінаколатодиборон (2,2 еквів.), ацетат калію (1,5 еквів.), dppf (0,1

еквів.) і $PdCl_2(dppf)$ (0,1 еквів.). Реакційну суміш дегазували з азотом протягом 5 хвилин, обробляли ультразвуком і перемішували при 120°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок фільтрували через шар ЦелітуTM з верхівкою з діоксидом кремнію з етилацетатом. Маточний розчин концентрували у вакуумі, одержуючи коричневу тверду речовину, яку додатково очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом метанол/простий діетиловий ефір (від 0 до 5 %), і одержували бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини.

7-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-3H-хіназолін-4-он: (53 % вихід, 61 % чистота, основною домішкою була боронова кислота 39 %) m/z (PX-MC, ESP): $[M+H]^+$ R/T = хв.

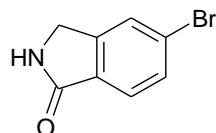
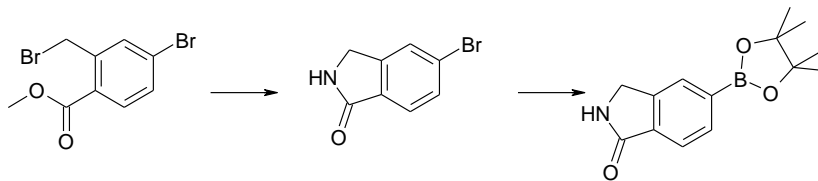


До розчину 6-бром-2-оксіндола (1 еквів.) в NMP (0,05 M) додавали пінаколатодиборон (2,4 еквів.), ацетат калію (1,5 еквів.), dppf (0,05 еквів.) і $PdCl_2(dppf)$ (0,05 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 130°C протягом 3 годин і потім концентрували у вакуумі.

Залишок розподіляли між водою й етилацетатом. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи EtOAc/гексаном(9/1), і одержували бажаний продукт у вигляді червоної твердої речовини.

6-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1,3-дигідро-індол-2-он: (22 % вихід, 51 % чистота, основною домішкою була боронова кислота 28 %) m/z (PX-MC, ESP): 260 $[M+H]^+$ R/T = 3,51 хв.

Методика синтезу 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-ізоіндол-1-ону:

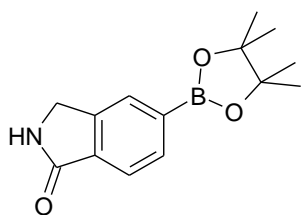


Метильний ефір 4-бром-2-бромметил-бензойної кислоти одержували відповідно до літератури.

Розчин метилового ефіру 4-бром-2-бромметил-бензойної кислоти (1 еквів.) у суміші 1:1 ТГФ/MeOH обробляли шляхом обережного барботування газоподібного аміаку протягом 4

годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок обробляли ультразвуком у воді, фільтрували, потім обробляли ультразвуком у простому діетиловому ефірі й фільтрували, одержуючи бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини.

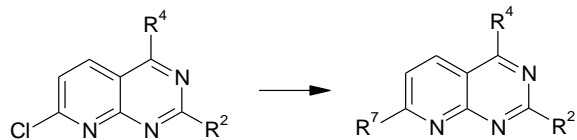
5-бром-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он: (81 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 212,3/214,3 $[M+H]^+$ R/T = 3,06 хв.



До розчину 5-бром-2,3-дигідро-ізоіндол-1-ону (1 еквів.) у безводному діоксані (0,1 М) додавали біс(пінаколато)диборон (1,1 еквів.), ацетат калію (3,5 еквів.) і dppf (0,05 еквів.). Реакційну суміш дегазували з азотом протягом 20 хвилин. До реакційної суміші додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 еквів.), її дегазували додатково протягом 5 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до 70°C протягом 2 годин в атмосфері азоту, потім нагрівали до 120°C протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Водну фазу додатково екстрагували EtOAc і об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH_2Cl_2 і гексан додавали. Отриману суспензію фільтрували й зібраний коричневий порошок висушували й використовували без додаткового очищення.

5-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он: (94 % вихід, 76 % чистота, основною домішкою була боронова кислота 13 %) m/z (PX-MC, ESP): 260,4 $[2\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,51 хв.

Методи для приготування Прикладів 1a - 1du



$\text{R}^4 = (\text{S})$ -3-метил-морфолін

$\text{R}^2 = (\text{S})$ -3-метил-морфолін або цисдиметилморфолін або 2-Етил-піперидин або морфолін або тіоморфолін або 4-метилпіперазин

$\text{R}^7 =$ арил або гетероарил

Методи для сполучення Сузукі:

Синтез підходящого хлор-субстрату описаний у даному документі як проміжні сполуки. Підходящі пінаколатобороновий складний ефір або боронові кислоти готували відповідно до синтезу, описаного в даному документі (як проміжні сполуки) або вони є комерційно доступними, як правило, від наступних постачальників:

Sigma-Aldrich, Lancaster, Frontier Scientific, Boron Molecular, Interchim, Asymchem, Combi-blocks, Apollo Scientific, Фторchem, ABCR, Digital Speciality Chemicals.

Умови А:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в розчині толуол/етанол (1:1) (0,02 М). Після цього додавали карбонат натрію (2 еквів.) і підходящий пінаколатобороновий складний ефір або боронову кислоту (1 еквів.), потім додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,1 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (140°C , параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин. Після завершення зразки фільтрували через картридж

діоксиду кремнію, промивали EtOAc і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови В:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,4 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронові кислоти (1,1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) у н-бутанолі (0,03 М хлор-субстрату) перемішували при 120°C протягом 2 годин. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали за допомогою CH_2Cl_2 і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови С:

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,4 еквів.), і підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронові кислоти (1,1 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,041 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (150°C , параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин в атмосфері азоту. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали CH_2Cl_2 і метанолом і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови D:

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (1,2 еквів.), і підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронові кислоти (1,2 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,083 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (130°C , параметри середньої абсорбції) протягом 25 хвилин в атмосфері азоту. Після завершення зразок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, і одержували бажаний продукт, який перекристалізовували із простого діетилового ефіру.

Умови Е:

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,4 еквів.), і підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронові кислоти (1,3 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,041 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й нагрівали при 95°C протягом 16 годин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водною HCl і CH_2Cl_2 і промивали водною HCl . Об'єднану водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (2 х), нейтралізували водним NaOH (2 н.), одержуючи каламутний розчин, який екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії

рафії на силікагелі, елюючи від 0 до 4 % MeOH в CH_2Cl_2 , і одержували бажаний продукт.

Умови F:

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,0 еквів.), і підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,5 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,028 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й нагрівали при 120 °C протягом 2 годин в атмосфері азоту. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водою й CH_2Cl_2 і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 4 % MeOH в CH_2Cl_2 , і одержували бажаний продукт, який перекристалізовували з гексану/простого діетилового ефіру.

Умови G:

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (3,0 еквів.), і підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,068 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й нагрівали при 100 °C протягом 5 годин в атмосфері азоту. Після завершення реакційну суміш розподіляли між соляним розчином і CH_2Cl_2 і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 4 % MeOH в CH_2Cl_2 , і одержували бажані продукти, які перекристалізовували з гексану/ CH_2Cl_2 .

Умови H:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (3,0 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (0,1 М хлор-субстрату) перемішували при 100 °C протягом 8 годин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Умови I:

Умови I були аналогічні до Умов H, за винятком способу нагрівання: 100 °C протягом 2 годин.

Умови J:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (1,2 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,2 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (0,03 М хлор-субстрату) перемішували при 100 °C протягом 2 годин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Умови K:

Умови K були аналогічні до Умов G, за винятком способу нагрівання: 100 °C протягом 16 годин.

Умови L:

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,5 еквів.), і підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,10 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,041 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (100 °C, параметри середньої абсорбції) протягом 90 хвилин. Після завершення реакційну суміш частково концентрували. Залишок розподіляли між водою й етилацетат і екстрагували етилацетатом і n-бутанол. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 30 до 10 % гексану в етилацетаті, і одержували бажаний продукт, який перекристалізовували з гексану/ CH_2Cl_2 .

Умови M:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), фториду цезію (3,0 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (0,09 М хлор-субстрату) перемішували при 115 °C протягом 48 годин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі до половини вихідного об'єму. Залишок розподіляли між водою й CH_2Cl_2 . Органічну фазу висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 100 % етилацетат у гексані, і одержували бажаний продукт.

Умови N:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), трикалійфосфату (1,5 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,05 еквів.) і біс(три-трет-бутилфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) суспендували в діоксані (0,16 М хлор-субстрату). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (170 °C, параметри середньої абсорбції) протягом 45 хвилин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між водою й CH_2Cl_2 . Органічну фазу висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 40 до 100 % етилацетату в гексані, і одержували бажаний продукт.

Умови O:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,5 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) у n-бутанолі (0,068 М хлор-субстрату) перемішували при 95 °C протягом 15 хвилин. Після завершення, залишок розподіляли між етилацетатом і соляним розчином. Органічну фазу висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 30 до 100 % етилацетату в гексані, і одержували бажаний продукт, який перекристалізували з етилацетата/гексану.

Умови Р:

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,0 еквів.), і підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (2,0 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,041 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (120 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 10 хвилин в атмосфері азоту. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали за допомогою CH_2Cl_2 і концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Умови Q:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,5 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) розчиняли в н-бутанолі (0,056 М хлор-субстрату). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (150 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали CH_2Cl_2 і метанолом і потім концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом, а потім 5 % MeOH в CH_2Cl_2 , і одержували бажаний продукт.

Умови R:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,5 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,2 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (0,05 М хлор-субстрату) перемішували при 115 °С протягом 1,5 години. Після завершення неочищену реакцію фільтрували й фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 5 до 20 % MeOH в CH_2Cl_2 , і одержували бажаний продукт.

Умови S:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (10,0 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,2 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (0,1 М хлор-субстрату) перемішували при 100 °С протягом 2 годин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водою й CH_2Cl_2 і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 5 % MeOH в CH_2Cl_2 , і одержували бажаний продукт, який перекристалізовували з гексану/ CH_2Cl_2 .

Умови T:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,0 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (2,0 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) розчиняли в ацетонітрилі/воді (0,02 М хлор-субстрату). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 5 % MeOH в CH_2Cl_2 , і одержували бажаний продукт.

Умови U:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (3,0 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1,0 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (0,1 М хлор-субстрату) перемішували при 110 °С протягом 8 годин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водою й CH_2Cl_2 і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 2 % MeOH в CH_2Cl_2 , одержуючи бажаний продукт, який перекристалізовували з гексану/ CH_2Cl_2 .

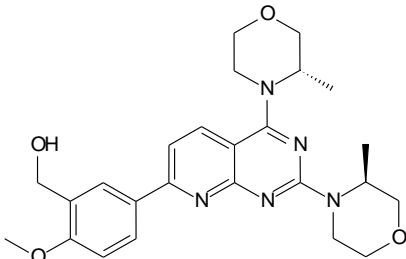
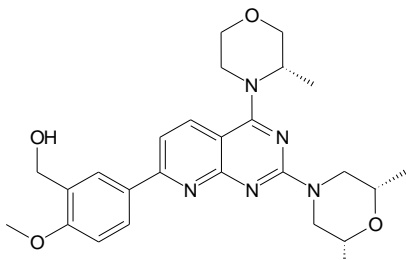
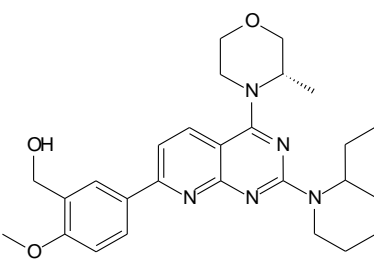
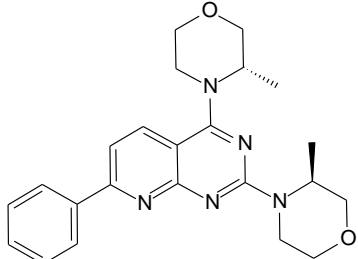
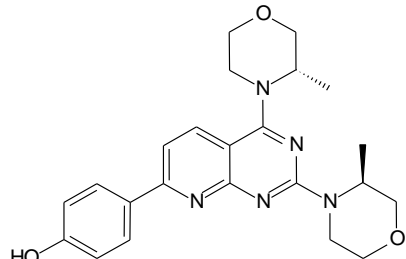
Умови V:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), фториду цезію (3,0 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (0,1 М хлор-субстрату) перемішували при 100 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляли між водою й CH_2Cl_2 і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічну фазу висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 5 % MeOH в CH_2Cl_2 , і одержували бажаний продукт, який перекристалізовували з гексану/ CH_2Cl_2 .

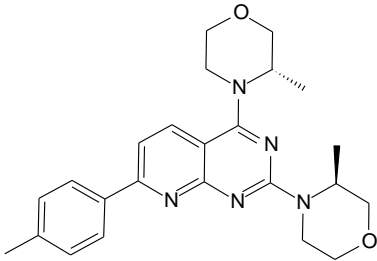
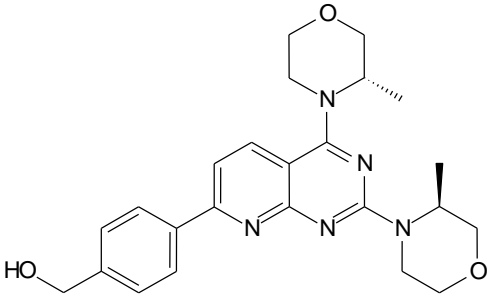
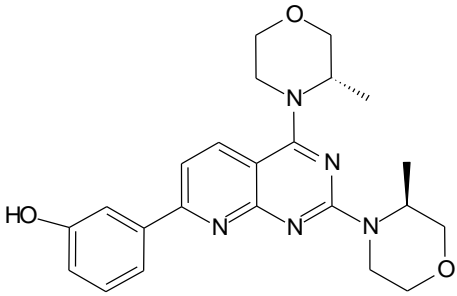
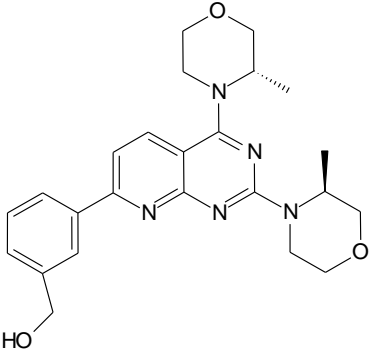
Умови W:

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,5 еквів.), підходящого пінаколатоборонового складного ефіру або боронової кислоти (1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.) розчиняли в ацетонітрилі/воді (0,04 М хлор-субстрату). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (110 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 10 хвилин. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 2 % MeOH в TBME , і одержували бажаний продукт.

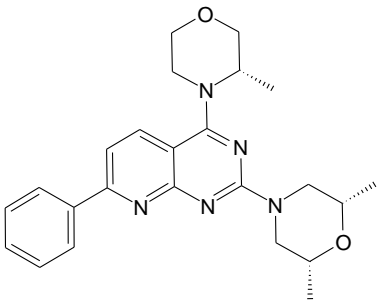
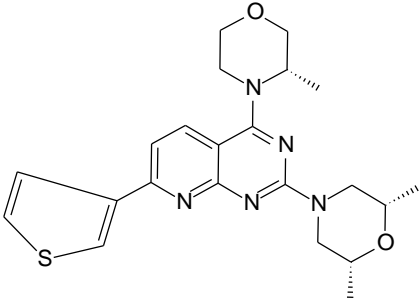
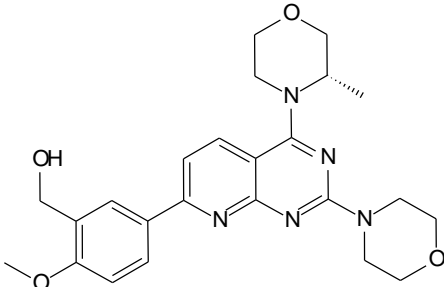
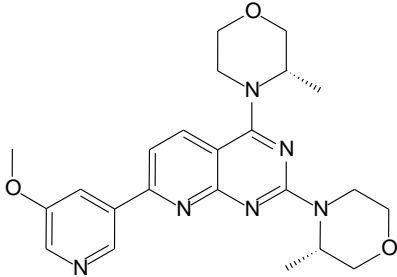
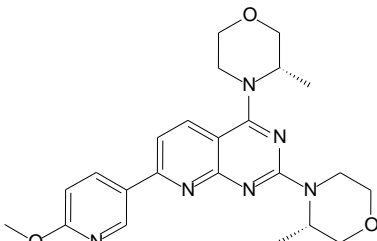
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1a	96	7,66	466,6	A	
1b	99	4,31	480,4	A	
1c	98	4,67	478,4	A	
1d	99	4,13	406,2	A	
1e	99	3,94	422,3	A	

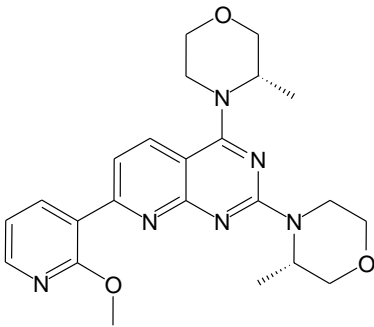
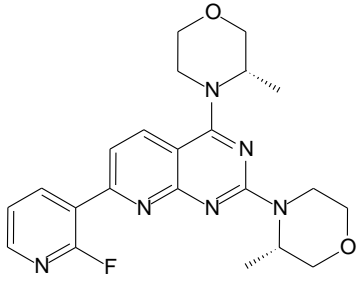
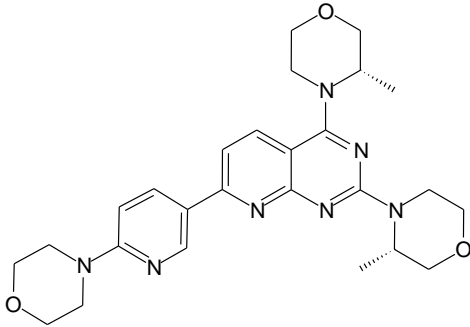
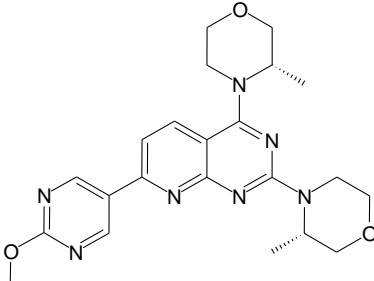
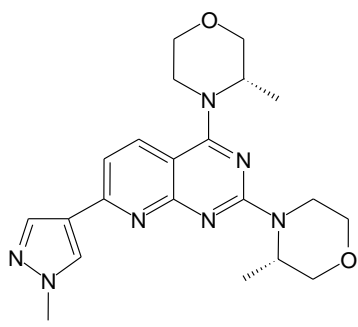
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1f	99	4,32	420,3	A	
1g	99	3,83	436,3	A	
1h	89	3,99	422,2	A	
1i	96	3,85	436,3	A	

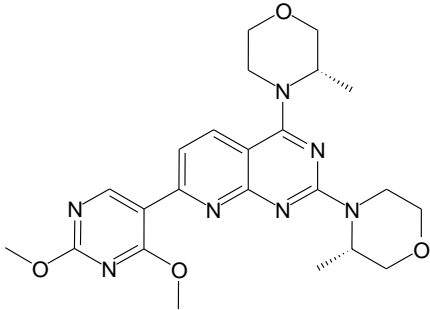
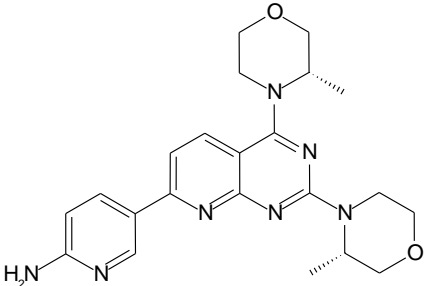
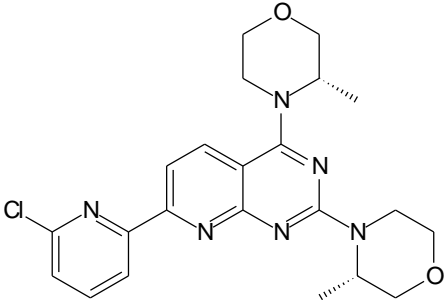
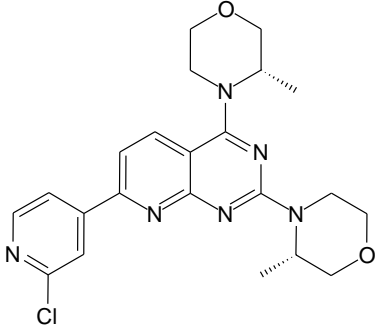
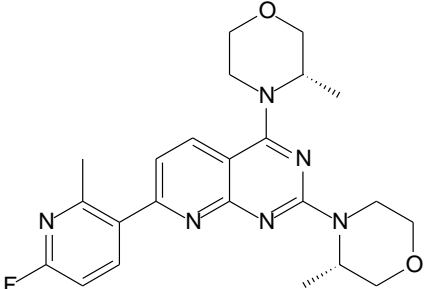
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1j	99	4,5	420,3	A	
1k	98	4,49	426,3	A	
1l	100	3,91	452,3	A	
1m	99	3,99	437,4	B	
1n	99	4,2	437,4	B	

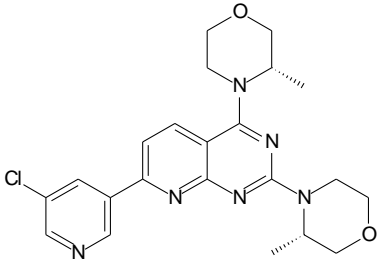
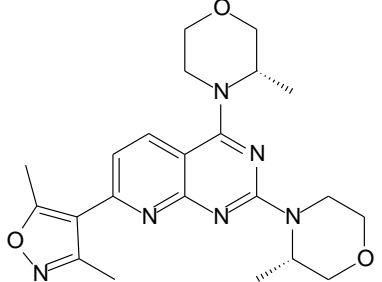
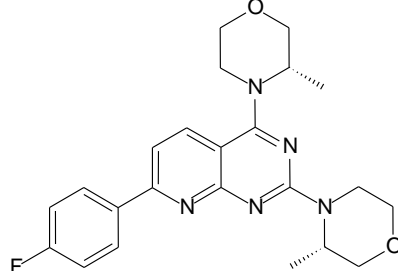
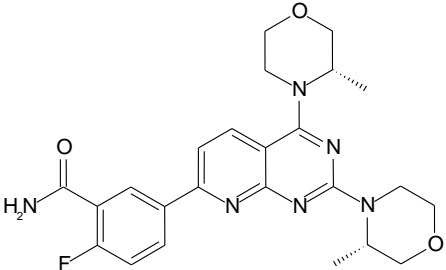
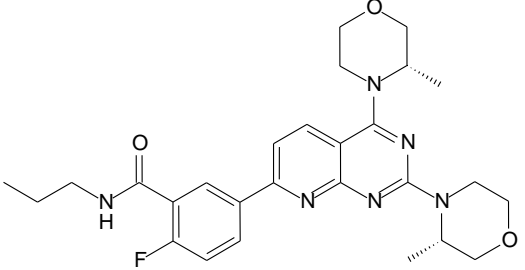
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1o	99	4,23	437,4	B	
1p	99	4,16	425,4	B	
1q	98	4,1	492,5	B	
1r	98	1,09	438,4	B	
1s	99	3,98	410,4	B	

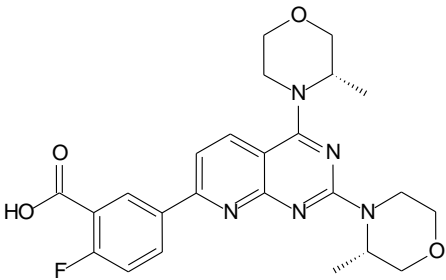
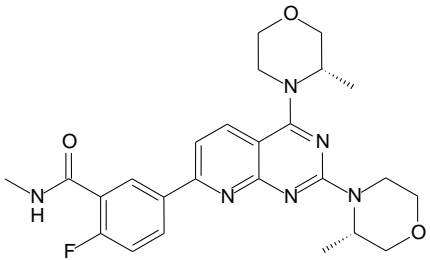
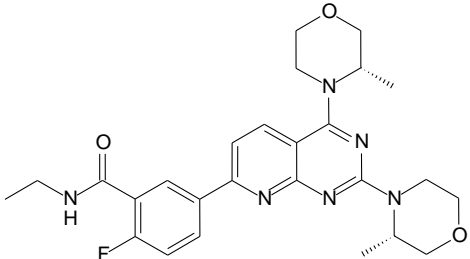
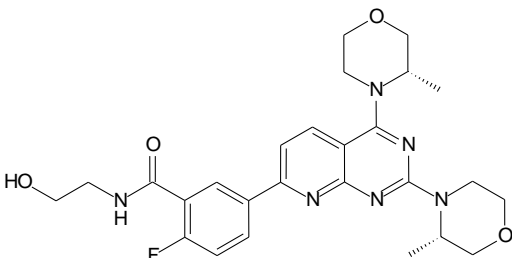
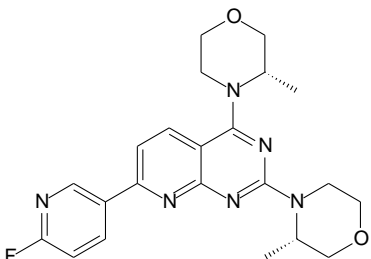
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1t	100	4,04	468,5	B	
1u	100	4,95	422,3	B	
1v	98	4,32	441,4	B	
1w	91	6,46	441,3	B	
1x	98	7,16	439,3	B	

Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1y	97	6,54	441,4	B	
1z	95	5,92	425,5	B	
1aa	100	8,28	424,4	B	
1ab	99	6,67	467,4	B	
1ac	100	8,01	509,5	B	

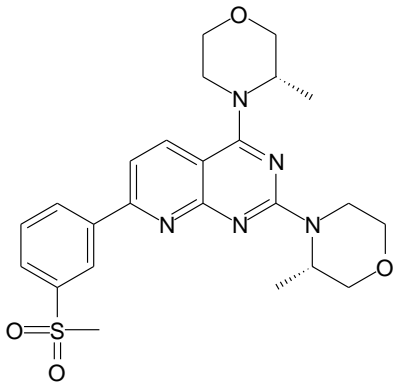
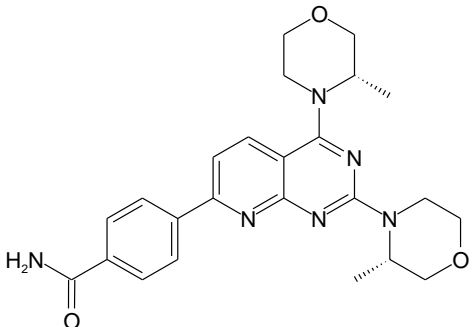
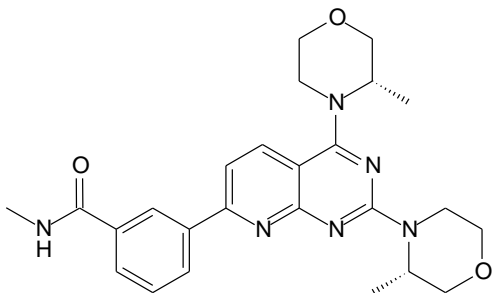
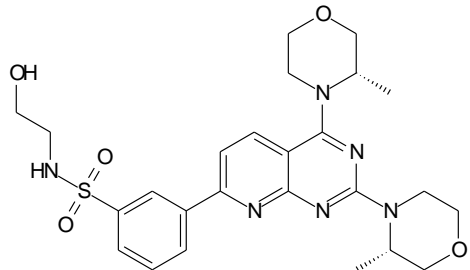
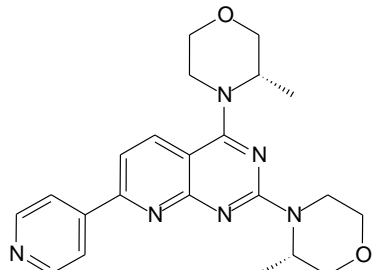
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1ad	100	7,23	468,4	B	
1ae	100	6,99	481,4	B	
1af	99	7,55	495,4	B	
1ag	100	6,51	511,4	B	
1ah	99	6,95	425,2	B	

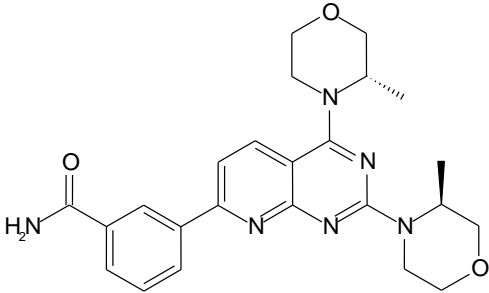
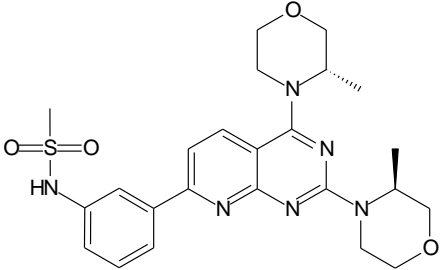
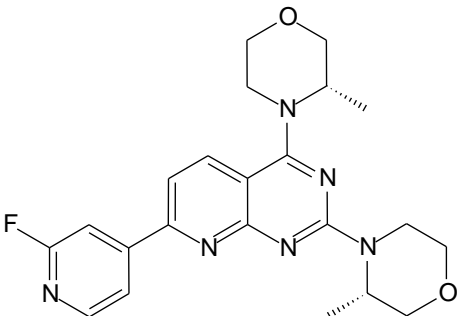
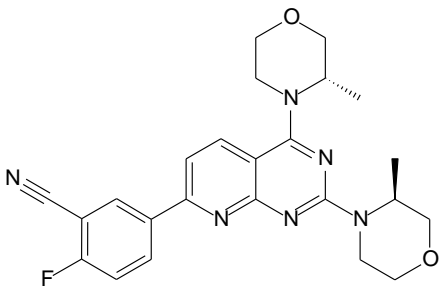
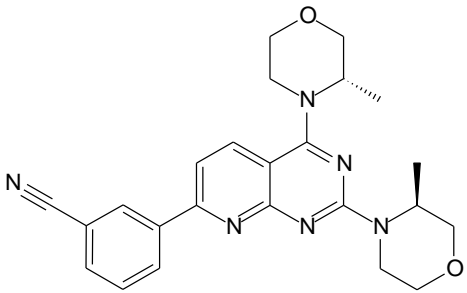
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1ai	89	7,52	465,2	В	
1aj	80	4,5	459,3	В	
1ak	97	6,79	463,2	С	
1al	99	4,07	491,4	С	
1am	99	3,94	484,3	С	

Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1an	99	3,95	484,3	C	
1ao	97	3,75	449,3	C	
1ap	99	3,86	463,3	C	
1aq	99	3,87	529,4	D	
1ar	99	3,41	407,3	E	

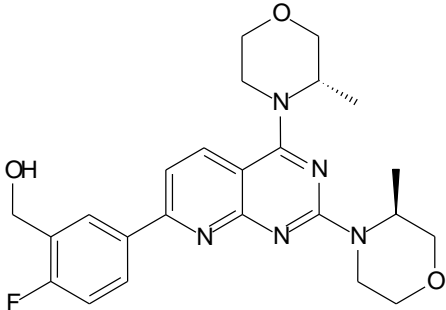
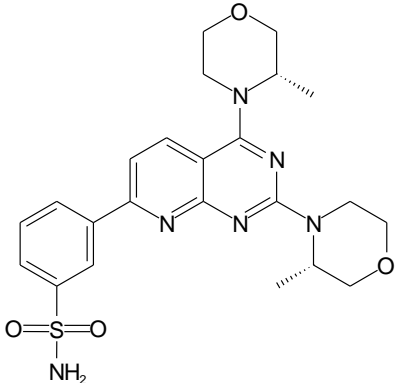
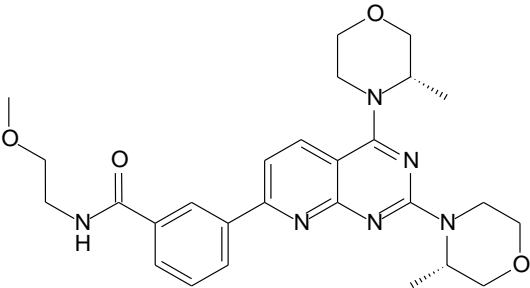
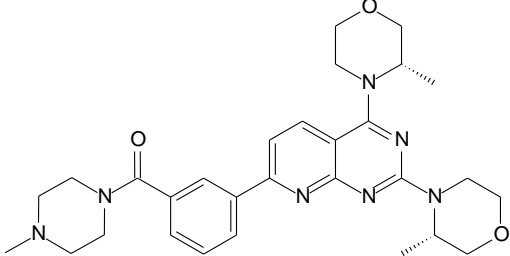
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1as	98	6,59	449,4	F	
1at	97	4,05	499,3	G	
1au	96	7	425,3	G	
1av	99	4,28	449,4	H	
1aw	97	4,33	431,3	I	

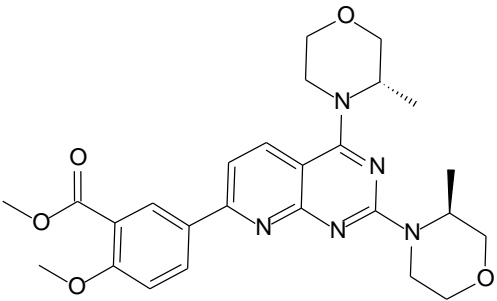
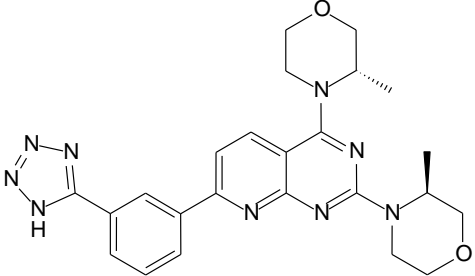
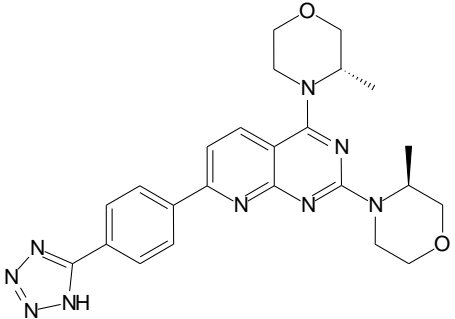
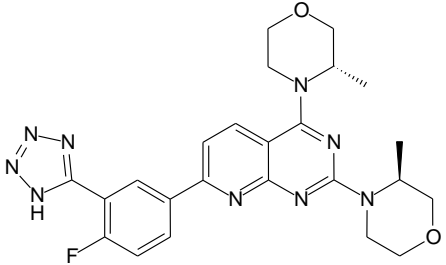
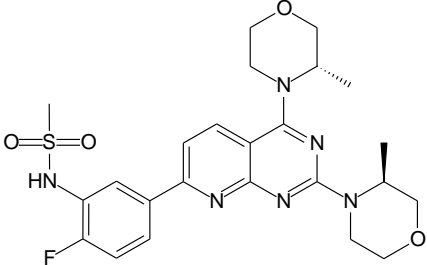
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1ax	99	3,99	450,5	J	
1ay	98	4,19	443,3	K	
1az	100	8,94	421,2	L	
1ba	100	4,28	464,5	M	
1bb	98	8,16	450,3	N	

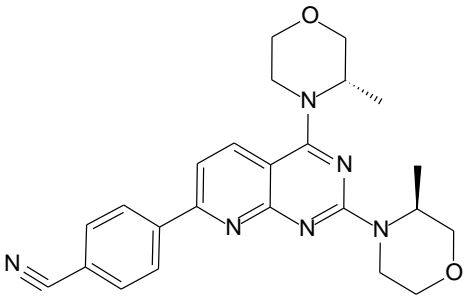
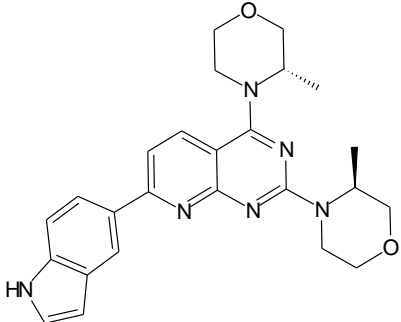
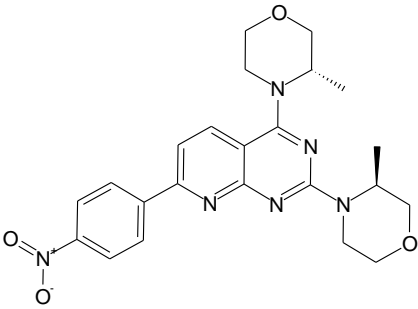
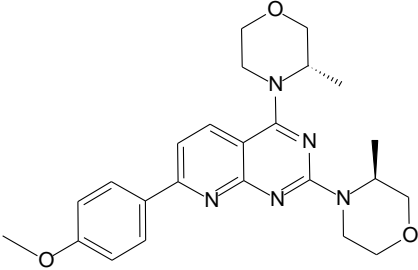
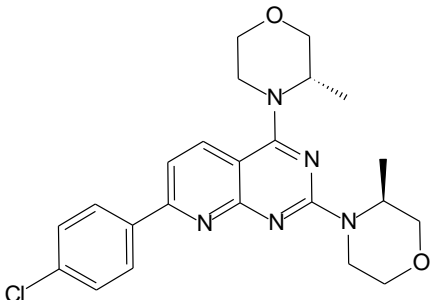
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1bc	99	3,99	454,4	O	
1bd	90	8,4	485,3	P	
1be	99	3,91	507,4	C	
1bf	99	3,39	532,4	C	

Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1bg	97	4,19	494,4	M	
1bh	98	4,15	474,3	Q	
1bi	96	4,13	474,4	R	
1bj	94	3,99	492,3	R	
1bk	98	4,04	517,4	S	

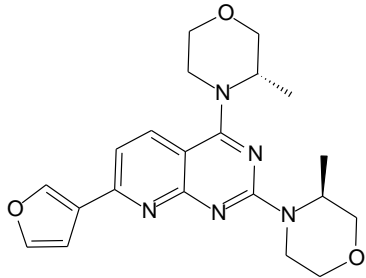
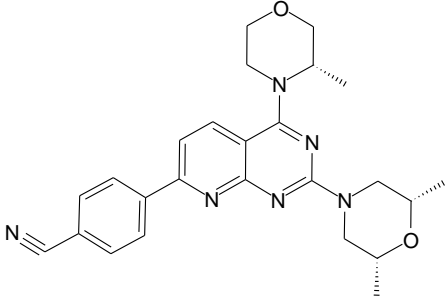
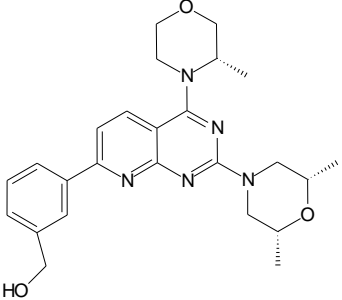
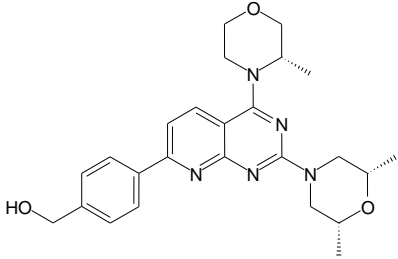
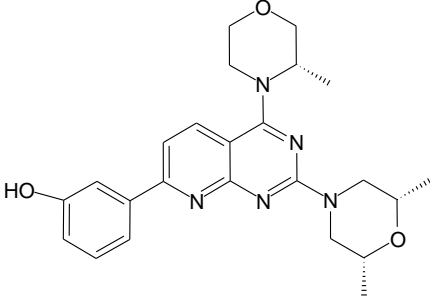
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1bl	98	4,13	431,2	B	
1bm	98	4,27	445,3	B	
1bn	97	4,27	451,2	B	
1bo	99	4,21	436,3	B	
1bp	99	4,40	440,2	B	

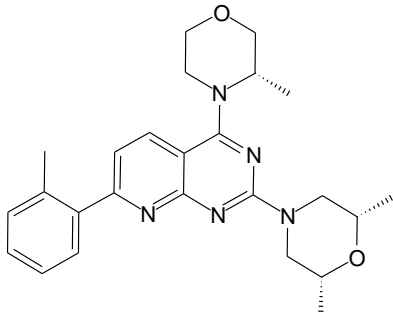
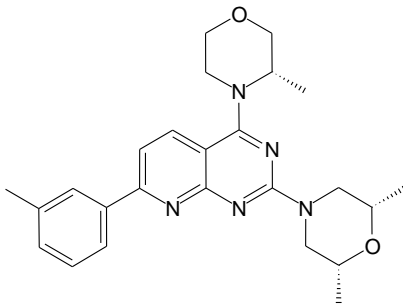
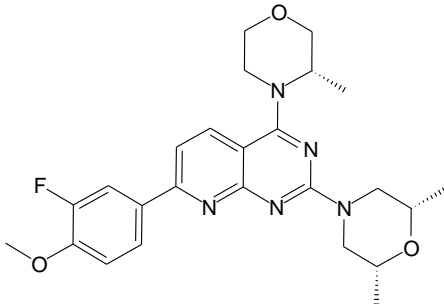
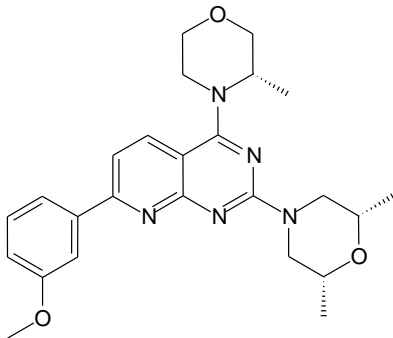
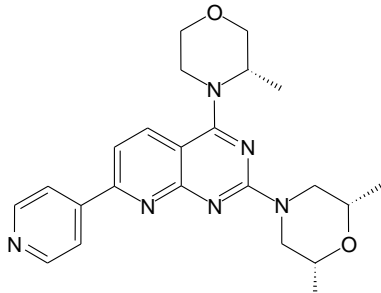
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1bq	87	4,22	420,3	B	
1br	93	4,40	420,3	B	
1bs	94	4,30	454,2	B	
1bt	95	4,32	436,3	B	
1bu	99	3,53	407,3	B	

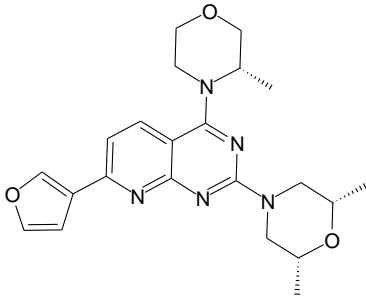
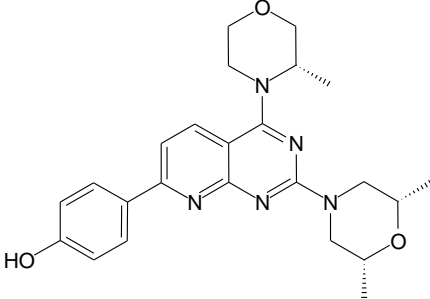
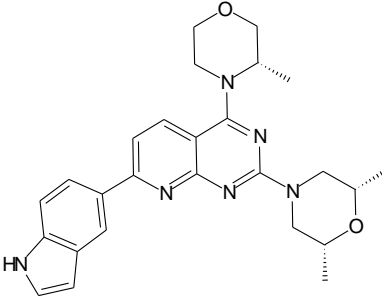
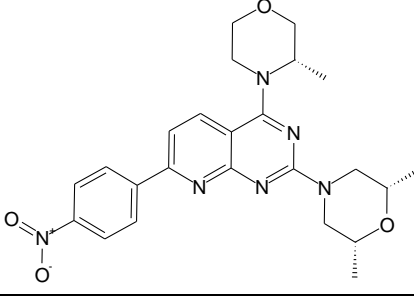
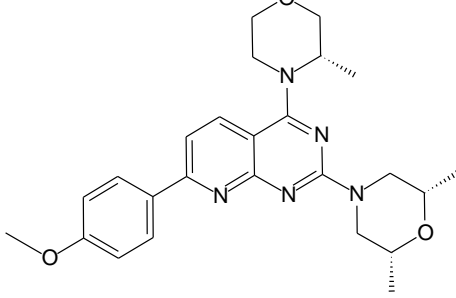
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1bv	99	3,94	396,3	B	
1bw	85	4,49	445,3	B	
1bx	99	4,59	450,3	B	
1by	98	4,20	450,3	B	
1bz	87	4,30	436,3	B	

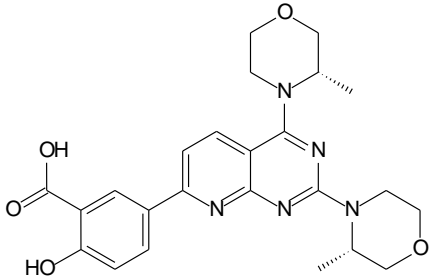
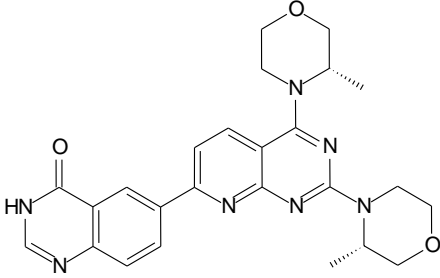
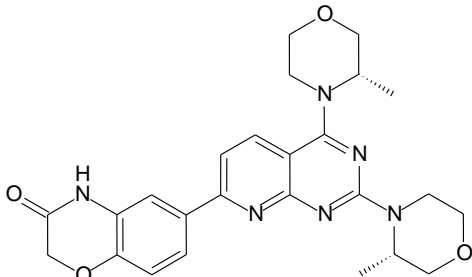
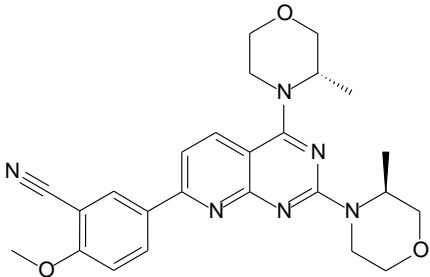
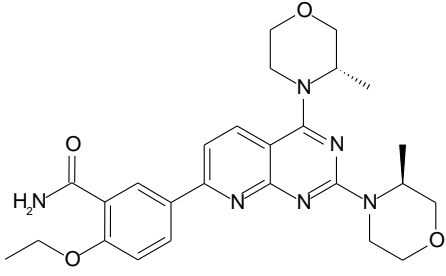
Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1ca	99	4,62	434,4	B	
1cb	99	4,74	434,4	B	
1cc	92	4,67	463,0	B	
1cd	99	4,63	450,4	B	
1ce	85	3,71	421,3	B	

Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1cf	98	4,35	410,3	В	
1cg	97	4,34	436,3	В	
1ch	98	4,48	459,3	В	
1ci	87	4,49	465,3	В	
1cj	100	4,50	450,3	В	

Таблиця 1:

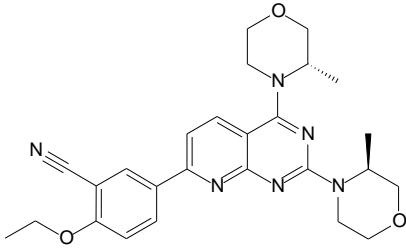
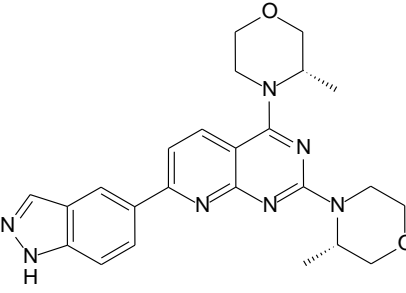
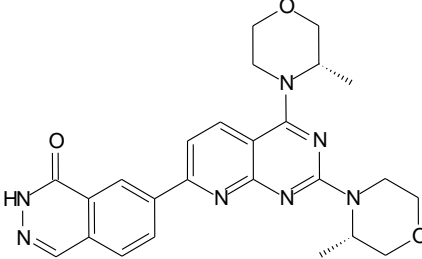
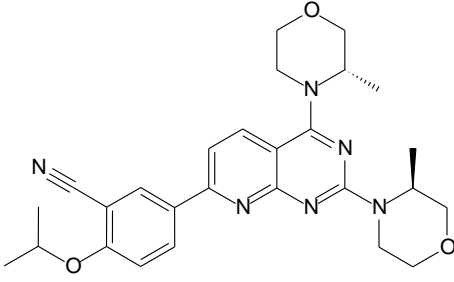
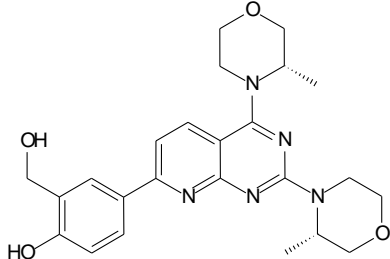
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1ck	99	4,14	466,5	T	
1cl	100	3,8	474,4	P	
1cm	99	4,01	477,3	T	
1cn	99	4,73	474,3	E	
1co	99	4,08	477,3	D	

171

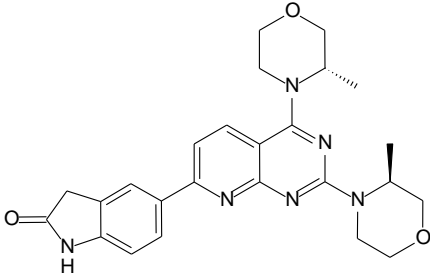
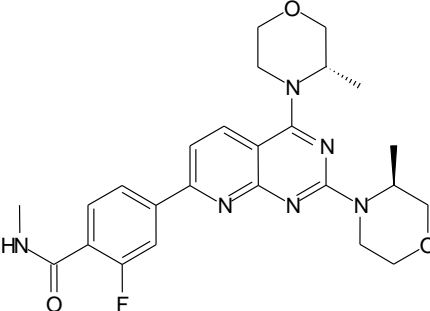
96304

172

Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1ср	87	4,48	461,3	D	
1сq	84	7,44	493,4	L	
1сr	97	3,85	475,3	T	
1сs	100	4,63	450,4	D	
1сt	99		464,3	S	

Таблиця 1:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1cu	100	3,89	436,2	В	
1cv	100	3,89		Ж	

Примітка:

Наступні приклади синтезували з відповідних боронових кислот: 1аа, 1аb, 1ас, 1ад, 1ае, 1аf, 1аg, 1аh, 1аi, 1аj, 1ак, 1ал, 1ам, 1ан, 1ао, 1ап, 1аq, 1ас, 1ат, 1аu, 1ав, 1аw, 1аx, 1аy, 1аз, 1ба, 1bb, 1bd, 1be, 1bk, 1bl, 1bm, 1bn, 1bo, 1bp, 1bq, 1br, 1bs, 1bt, 1bu, 1bv, 1bw, 1bx, 1by, 1bz, 1са, 1cb, 1cc, 1cd, 1cf, 1cg, 1ch, 1ci, 1cj, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 1j, 1k, 1n, 1o, 1p, 1r, 1t, 1w, 1x, 1y 1сn, 1со, 1ср, 1сs, 1сv і 1z.

Наступні Приклади синтезували з відповідних пінаколатоборонових складних ефірів:

1а-с, 1ск, 1cl, 1cm, 1cq, 1cr, 1ct, 1cu, 1ar, 1bf, 1ce, 1m, 1q, 1s, 1u і 1v.

Дані ЯМР для Прикладу 1n

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,88 (Ar, d, J = 2,20 Гц, 1H), 8,55 (Ar, dd, J = 8,70, 2,45 Гц, 1H), 8,04 (Ar, d, J = 8,43 Гц, 1H), 7,42 (Ar, d, J = 8,44 Гц, 1H), 6,88 (Ar, d, J = 8,70 Гц, 1H), 5,01-4,90 (CH, m, 1H), 4,65 (CH, d, J = 13,12 Гц, 1H), 4,40 (CH, d, J = 6,68 Гц, 1H), 4,04 (OCH₃ + CH₂, s, 5H), 3,96-3,69 (CH₂, m, 7H), 3,60 (CH, dt, J = 11,86, 11,60, 2,67 Гц, 1H), 3,40 (CH, dt, J = 13,01, 12,73, 3,60 Гц, 1H), 1,50 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,41, 165,29, 162,98, 160,10, 160,01, 146,58, 138,51, 134,81, 128,05, 112,42, 110,84, 104,75, 71,29, 70,92, 67,26, 66,92, 53,75, 52,87, 46,94, 44,43, 39,33, 14,73 і 14,36.

Дані ЯМР для Прикладу 1u

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,80 (Ar, d, J = 1,91 Гц, 1H), 8,39 (Ar, dd, J = 8,66, 2,39 Гц, 1H), 7,96 (Ar, d, J = 8,48 Гц, 1H), 7,35 (Ar, d, J = 8,49 Гц, 1H), 6,59 (Ar, d, J = 8,66 Гц, 1H), 4,91 (CH, dd, J = 4,15, 1,62 Гц, 1H), 4,78 (NH₂, s, 2H), 4,67-4,55 (CH, m, 1H), 4,34 (CH, d, J = 6,88 Гц, 1H), 4,04-3,91 (CH₂, m, 2H), 3,90-3,64 (CH₂, m, 7H), 3,62-3,49

(CH₂, m, 1H), 3,44-3,29 (CH₂, m, 1H), 1,45 (CH₃, d, J = 6,77 Гц, 3H), 1,34 (CH₃, d, J = 6,82 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,54, 163,10, 160,45, 160,13, 159,45, 148,10, 137,82, 134,76, 125,17, 112,16, 108,45, 104,59, 71,44, 71,06, 67,41, 67,07, 52,98, 47,05, 44,56, 36,46, 14,84 і 14,75.

Дані ЯМР для Прикладу 1ag

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,59 (Ar, dd, J = 7,33, 2,43 Гц, 1H), 8,40 (Ar, ddd, J = 8,53, 5,03, 2,47 Гц, 1H), 7,97 (Ar, d, J = 8,42 Гц, 1H), 7,42 (Ar, d, J = 8,46 Гц, 1H), 7,20-7,10 (Ar, m, 1H), 4,84 (CH, dd, J = 3,67, 2,96 Гц, 1H), 4,53 (CH, d, J = 12,77 Гц, 1H), 4,33 (CH₂, d, J = 6,83 Гц, 1H), 3,99-3,89 (CH₂, m, 2H), 3,86-3,77 (CH₂, m, 4H), 3,75-3,65 (CH₂, m, 5H), 3,67-3,32 (CH₂, m, 3H), 3,57-3,45 (CH₂, m, 1H), 3,36-3,26 (CH₂, m, 1H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,30 (CH₃, d, J = 6,82 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,26, 164,26, 162,74, 160,29, 159,93, 135,52, 135,11, 133,47, 133,34, 130,89, 116,84, 116,51, 113,11, 105,11, 71,26, 70,91, 67,11, 66,91, 62,20, 52,79, 47,02, 44,46, 43,02, 39,36, 14,77 і 14,37.

Дані ЯМР для Прикладу 1aq

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,61 (Ar, t, J = 1,46, 1,46 Гц, 1H), 8,33 (Ar, d, J = 7,84 Гц, 1H), 8,06 (Ar, d, J = 8,37 Гц, 1H), 7,90 (Ar, s, 1H), 7,62 (Ar, d, J = 7,84 Гц, 1H), 7,44 (Ar, d, J = 8,38 Гц, 1H), 5,30 (CH₂, s, 1H), 4,97-4,84 (CH₂, m, 1H), 4,64-4,52 (CH₂, m, 1H), 4,45-4,34 (CH₂, m, 1H), 4,06-3,94 (CH₂, m, 2H), 3,93-3,64 (CH₂, m, 8H), 3,61-3,51 (CH₂, m, 1H), 3,45-3,30 (CH₂, m, 1H), 3,19 (CH₂, d, J = 4,84 Гц, 2H), 1,49 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,36 (CH₃, d, J = 6,82 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 160,22, 140,70, 140,01, 134,25, 131,82, 129,24, 128,02,

126,34, 113,12, 105,41, 104,65, 71,23, 70,87, 66,88, 61,03, 52,85, 47,04, 45,34, 44,42, 39,35, 14,78 і 14,38.

Дані ЯМР для Прикладу 1аг

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,81-8,73 (Ar, m, 2H), 8,14-7,99 (Ar, m, 3H), 7,48 (Ar, d, J = 8,35 Гц, 1H), 5,02-4,89 (CH, m, 1H), 4,69-4,59 (CH₂, m, 1H), 4,41 (CH, d, J = 6,84 Гц, 1H), 4,08-3,96 (CH₂, m, 2H), 3,82 (H₂, dddd, J = 19,69, 14,05, 6,26, 3,77 Гц, 7H), 3,65-3,53 (CH₂, m, 1H), 3,48-3,31 (CH₂, m, 1H), 1,51 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,83 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,29, 162,96, 160,03, 159,82, 150,36, 145,80, 135,20, 121,83, 113,02, 105,93, 71,24, 70,87, 67,21, 66,87, 52,88, 46,99, 44,45, 39,35, 14,76 і 14,41.

Дані ЯМР для Прикладу 1ас

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,67 (Ar, t, J = 1,54, 1,54 Гц, 1H), 8,29 (Ar, dd, J = 6,60, 1,28 Гц, 1H), 8,07 (Ar, d, J = 8,41 Гц, 1H), 8,03-7,98 (Ar, m, 2H), 7,62-7,49 (Ar, m, 2H), 4,98-4,89 (CH, m, br, 1H), 4,67-4,59 (CH, m, br, 1H), 4,41 (CH, d, J = 6,78 Гц, 1H), 4,05-3,66 (CH₂, m, 10H), 3,64-3,34 (CH₂, m, 3H), 1,75 (s, 1,5H), 1,50 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,82 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 168,86, 165,34, 162,90, 161,21, 160,01, 138 97, 135,00, 133,74, 131,09, 129,23, 128,98, 126,52, 113,20, 105,20, 100,00, 71,23, 70,89, 67,22, 66,90, 52,82, 46,97, 44,45, 39,34, 14,75 і 14,36

Дані ЯМР для Прикладу 1ат

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,06 (Ar, d, J = 2,05 Гц, 1H), 7,98 (Ar, d, J = 8,41 Гц, 1H), 7,86-7,79 (Ar, m, 1H), 7,46-7,33 (Ar, m, 3H), 7,23 (NH, s, 1H), 4,83 (CH, dd, J = 3,58, 2,50 Гц, 1H), 4,56-4,46 (CH, m, 1H), 4,32 (CH, d, J = 6,74 Гц, 1H), 3,93-3,89 (CH₂, m, 2H), 3,88-3,77 (CH₂, m, 2H), 3,76-3,58 (CH₂, m, 5H), 3,49 (CH₂, dt, J = 11,76, 11,38, 2,76 Гц, 1H), 3,35-3,20 (CH₂, m, 1H), 2,89 (SCH₃, s, 3H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,27 (CH₃, d, J = 5,25, Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,32, 162,87, 161,30, 159,96, 140,41, 137,57, 135,01, 129,92, 124,55, 122,25, 120,57, 113,32, 105,24, 71,25, 70,90, 67,22, 66,91, 52,86, 46,99, 44,42, 39,40, 31,60, 22,66, 14,77 і 14,12.

Дані ЯМР для Прикладу 1ах

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,88 (Ar, t, J = 1,52, 1,52 Гц, 1H), 8,32-8,25 (Ar, m, 1H), 8,13-8,06 (Ar, m, 1H), 7,99 (Ar, d, J = 8,42 Гц, 1H), 7,53-7,39 (Ar, m, 2H), 4,90-4,80 (CH, m, 1H), 4,58-4,48 (CH, m, 1H), 4,33 (CH, d, J = 6,90 Гц, 1H), 3,95-3,65 (CH₂, + OH m, 8H), 3,64 (CH₂, d, J = 2,85 Гц, 2H), 3,56-3,45 (CH, m, 1H), 3,31 (CH, d, J = 3,67 Гц, 1H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,79 Гц, 3H), 1,29 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 169,20, 165,22, 161,32, 159,85, 139,91, 135,01, 131,39, 129,70, 128,71, 113,31, 70,90, 67,10, 52,80, 47,07, 44,42, 39,36, 14,77 і 14,37.

Дані ЯМР для Прикладу 1аз

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,04-7,95 (Ar, m, 2H), 7,87 (Ar, d, J = 8,54 Гц, 1H), 7,32 (Ar, d, J = 8,55 Гц, 1H), 6,71-6,64 (Ar, m, 2H), 4,92-4,81 (CH, m, 1H), 4,57 (CH, d, br, 1H), 4,29 (CH₂, d, J

= 7,10 Гц, 1H), 3,91 (CH₂, m, 2H), 3,82-3,58 (CH₂ + NH₂, m, 9H), 3,48 (CH₂, dd, J = 11,36, 2,76 Гц, 1H), 3,33 (CH₂, dd, J = 13,48, 3,61 Гц, 1H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,28 (CH₃, d, J = 6,82 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,28, 162,18, 148,68, 135,36, 129,54, 119,67, 114,75, 112,63, 104,43, 104,00, 71,29, 70,94, 67,27, 67,12, 66,95, 52,78, 44,45, 39,15, 14,74 і 14,37.

Дані ЯМР для Прикладу 1ба

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,69 (Ar, t, J = 1,58, 1,58 Гц, 1H), 8,44-8,33 (Ar, m, 1H), 8,11-8,03 (Ar, m, 1H), 7,99 (Ar, d, J = 8,42 Гц, 1H), 7,57-7,38 (Ar, m, 2H), 4,87 (CH₂, dd, J = 4,84, 0,43 Гц, 1H), 4,57 (CH, d, J = 12,80 Гц, 1H), 4,31 (CH₂, t, J = 6,72, 6,72 Гц, 1H), 3,94 (CH₂, dd, J = 11,15, 3,26 Гц, 2H), 3,90 (OCH₃, d, J = 6,23 Гц, 3H), 3,83 – 3,62 (CH₂, m, 7H), 3,57-3,45 (CH₂, m, 1H), 3,39-3,24 (CH₂, m, 1H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,30 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 166,92, 165,41, 162,93, 161,43, 161,01, 139,13, 134,91, 132,51, 130,87, 130,57, 128,87, 113,26, 105,16, 71,29, 70,91, 67,25, 66,91, 52,86, 52,18, 46,96, 44,45, 14,77 і 14,37.

Дані ЯМР для Прикладу 1бс

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO δ част. на млн. 8,37 (Ar, dd, J = 7,40, 2,26 Гц, 1H), 8,20 (Ar, d, J = 8,50 Гц, 1H), 8,14-8,05 (Ar, m, 1H), 7,62 (Ar, d, J = 8,51 Гц, 1H), 7,29 (Ar, dd, J = 9,77, 8,71 Гц, 1H), 5,42 (CH, t, J = 5,76, 5,76 Гц, 1H), 4,77 (CH, dd, J = 6,57, 1,98 Гц, 1H), 4,65 (CH₂OH, d, J = 5,67 Гц, 2H), 4,51-4,37 (CH₂, m, 2H), 3,98-3,83 (CH₂, m, 3H), 3,80-3,70 (CH₂, m, 2H), 3,69-3,56 (CH₂, m, 4H), 3,45 (CH₂, dt, J = 11,86, 11,77, 2,75 Гц, 1H), 3,30-3,16 (CH₂, m, 3H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H), 1,25 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, DMSO δ част. на млн. 164,91, 162,60, 160,18, 159,82, 136,10, 134,86, 130,19, 129,99, 128,61, 128,27, 128,15, 115,85, 115,57, 113,00, 104,80, 70,89, 70,66, 66,84, 66,67, 52,29, 46,76, 44,34, 14,84 і 14,34.

Дані ЯМР для Прикладу 1bd

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO δ част. на млн. 8,63 (Ar, t, J = 1,49, 1,49 Гц, 1H), 8,26 (Ar, d, J = 7,95 Гц, 1H), 8,17 (Ar, d, J = 8,46 Гц, 1H), 7,91-7,80 (Ar, m, 1H), 7,62 (Ar, dd, J = 14,96, 8,10 Гц, 2H), 7,37 (NH₂, s, 2H), 4,69 (CH, dd, J = 6,21, 1,34 Гц, 1H), 4,35 (CH₂, d, J = 13,74 Гц, 2H), 3,91-3,74 (CH₂, m, 3H), 3,73-3,46 (CH₂, m, 6H), 3,36 (CH₂, dt, J = 11,82, 11,71, 2,49 Гц, 1H), 2,41 (CH₂, td, J = 3,46, 1,69, 1,69 Гц, 1H), 1,30 (CH₃, d, J = 6,74 Гц, 3H), 1,17 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H)

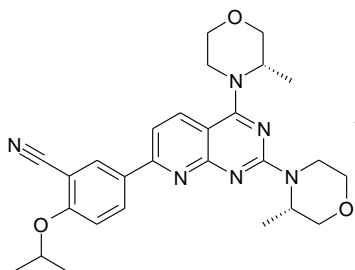
¹³C ЯМР (75 МГц δ част. на млн. 164,85, 162,63, 159,86, 159,49, 145,34, 139,35, 136,44, 130,73, 129,98, 127,34, 124,96, 113,18, 105,38, 79,87, 79,43, 78,99, 70,89, 70,67, 66,85, 66,67, 52,29, 46,79, 44,37, 14,88 і 14,41.

Дані ЯМР для Прикладу 1bk

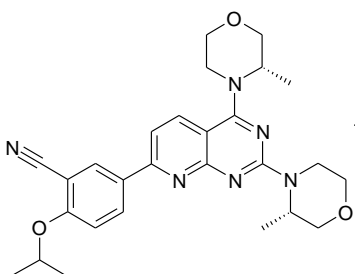
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,19 (Ar, dd, J = 7,62, 2,22 Гц, 1H), 8,12 (Ar, ddd, J = 8,54, 5,03, 2,25 Гц, 1H), 8,01 (Ar, d, J = 8,41 Гц, 1H), 7,38 (Ar, d, J = 8,43 Гц, 1H), 7,24-7,19 (Ar, m, 1H), 6,83 (NH, s, br, 1H), 4,98-4,85 (CH, m, 1H), 4,67-4,55 (CH, m, 1H), 4,36 (CH₂, d, J = 6,95 Гц, 1H), 4,06-3,93 (CH₂, m, 2H), 3,91-3,65 (CH₂, m, 1H), 3,53 (CH₂, dd,

$J = 11,40, 2,69$ Гц, 1H), 3,44-3,28 (CH_2 , m, 1H), 3,07 (SCH_3 , s, 3H), 1,47 (CH_3 , d, $J = 6,77$ Гц, 3H), 1,34 (CH_3 , d, $J = 6,81$ Гц, 3H)

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 δ част. на млн. 165,45, 162,93, 160,61, 160,12, 157,28, 153,99, 136,32, 135,15, 123,51, 116,31, 116,05, 113,26, 105,18, 71,39, 71,01, 67,36, 67,01, 53,00, 47,07, 44,51,



5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-ізопропокси-бензонітріл (1 еквів.) порціями додавали до концентрованої H_2SO_4 (0,1 М субстрат у кислоті). Реакційну суміш нагрівали до 90°C і витримували при цій температурі до розчинення всіх вихідних речовин, одержуючи ясно-червоний розчин. Суміш охолоджували й по краплях додавали воду (2 реакційні об'єми), потім розчин нейтралізували шляхом обережного додавання твердого NaOH до досягнення значення pH 4-5. Суміш охолоджували й нейтралізували шляхом додавання 2 н. NaOH і потім екстрагували за допомогою EtOAc (2 X 10 реакційні об'єми). Об'єднані екстракти висушували

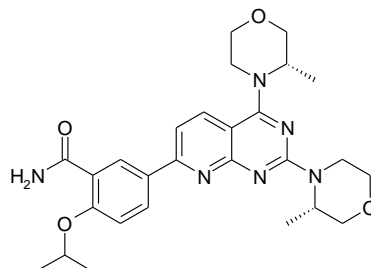


5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-ізопропокси-бензонітріл (1 еквів.) порціями додавали до концентрованої H_2SO_4 (0,1 М субстрат у кислоті). Реакційну суміш нагрівали до 90°C і витримували при цій температурі до розчинення всіх вихідних речовин, одержуючи ясно-червоний розчин. Суміш охолоджували й по краплях додавали воду (2 реакційні об'єми), потім розчин нейтралізували шляхом обережного додавання твердого NaOH до досягнення значення pH 4-5. Суміш охолоджували й нейтралізували шляхом додавання 2 н. NaOH і потім екстрагували за допомогою EtOAc (2 X 10 реакційні об'єми). Об'єднані екстракти висушували

39,44, 31,71, 22,77 14,86, і 14,95.

Сполуки також синтезували відповідно до наступних методик:

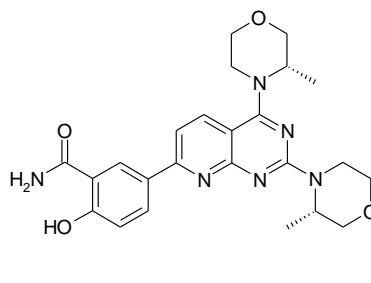
Методика синтезу 5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-ізопропокси-бензаміду (Приклад 1cw)



(MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений залишок, який очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2), використовуючи MeOH/ДХМ – 0:100 переходячи до 5:95 як елюент, і одержували бажаний продукт у вигляді жовтого порошку.

5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-ізопропокси-бензамід: (53 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):507,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 3,01 хвилин)

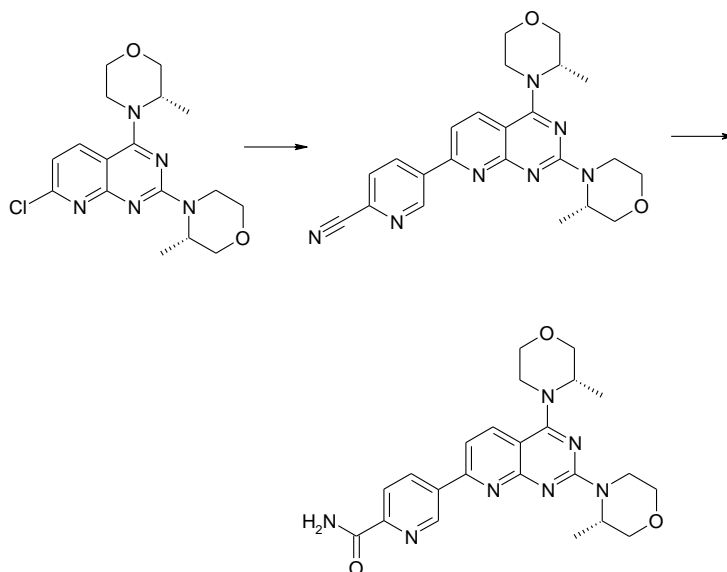
Методика синтезу 5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-гідрокси-бензаміду (Приклад 1cx)



(MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений залишок, який очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2), використовуючи MeOH/ДХМ – 0:100 переходячи до 5:95 як елюент, одержуючи бажаний продукт у вигляді жовтого порошку.

5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-гідрокси-бензамід: (44 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):465,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 2,70 хвилин)

Методика синтезу аміду 5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-карбонові кислоти (Приклад 1cy)



Синтез 5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-карбонітрилу здійснювали в такий спосіб:-

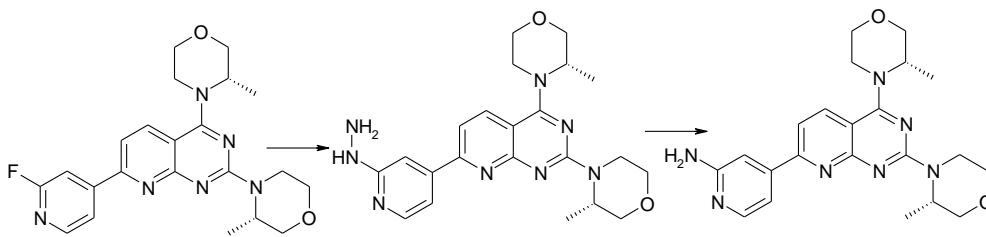
До підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (3 еквів.) і підходящої боронової кислоти або пінаколатоборонового складного ефіру (1,1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію⁰ (0,05 еквів.), що розчиняли в N,N-диметилацетаміді (0,17 М хлор-субстрату). Суміш дегазували з азотом, герметизували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 15 хвилин. Суміш концентрували у вакуумі й потім суспендували в трет-бутилметиловому ефірі, фільтрували й висушували, одержуючи бажаний продукт.

5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-карбонітрил: (84 % вихід, 93 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):191,3 [M+H]⁺, R/T = 2,29 хвилин)

До суспензії 5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-карбонітрилу (1 еквів.) у концентрованої H₂SO₄. Суміш нагрівали до 90 °С до утворення ясно-коричневого розчину. Суміші дозволяли охолонути й потім підлугувували за допомогою 50 % об./об. розчину NaOH. Водну суміш екстрагували за допомогою EtOAc (3 X 2 реакційні об'єми). Об'єднані органічні фракції висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи ясно-жовту тверду речовину, яку розтирали в порошок з EtOAc, одержуючи бажаний продукт.

амід 5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-карбонітрилу: 93 % вихід, 96 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):450,4 [M+H]⁺, R/T = 3,72 хвилин)

Методика синтезу 4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іламіну (Приклад 1сз)



До 1,2 М розчину сполуки 1au (1 еквів.) у ТГФ додавали гідрат гідрозину (9 реакційних об'ємів). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (115 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 2 годин. Після завершення, реакційну суміш екстрагували EtOAc (2 X 1 реакційні об'єми). Органічні фракції об'єднували, висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи бажаний продукт у прийнятно чистій формі для застосування в наступних реакціях.

{4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-гідразин 7-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-

2Н-фалазин-1-он: (77 % вихід, 84 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):437,4 [M+H]⁺, R/T = 2,23 хвилин)

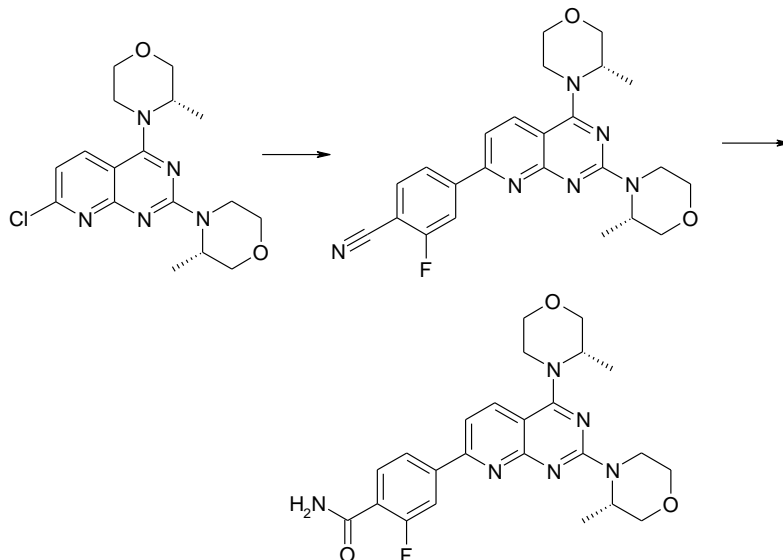
0,12 М розчин {4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-гідрозину 7-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-2Н-фалазин-1-он (1 еквів.) в EtOH додавали в автоклав, покритий із внутрішньої сторони емаллю, що містив активованний Ra-Ni. Реакцію підтримували під тиском 5 бар H₂ протягом 30 годин. Після завершення, суміш фільтрували через шар Целіт™ і фільтрат концентрували у вакуумі. Отриманий неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографії зі оберненою фазою, використовуючи 5:95 -0,1 %

ТФО/MeCN:0,1 % ТФО/Н₂O як елюент, і одержували бажаний продукт у вигляді жовтого порошку.

4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іламін: (70 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):422 [M+H]⁺,

R/T = 2,25 хвилини)

Методика синтезу 4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фтор-бензаміду (Приклад 1da).



До підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,5 еквів.) і підходящої боронової кислоти або пінаколатоборонового складного ефіру (1,1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію⁰ (0,05 еквів.), які розчиняли в MeCN/H₂O (0,03 М хлор-субстрату). Суміш дегазували з азотом, герметизували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (110 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 25 хвилин. Суміш фільтрували й осад збирали й перекристалізовували з MeCN/H₂O, одержуючи бажаний продукт.

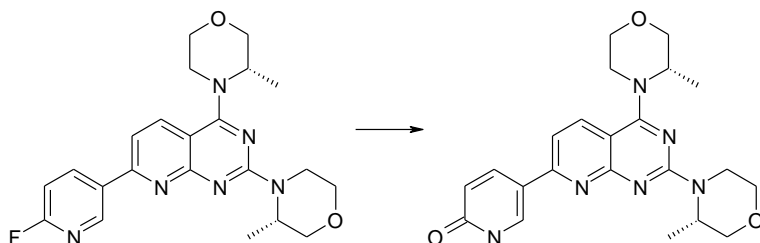
4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фтор-бензонітрил: (49 % вихід, 87 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):449 [M+H]⁺, R/T = 2,93 хвилини)

4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фтор-бензонітрил (1 еквів.) розчиняли в концентрованій сірчаній кислоті (0,15 М субстрат у кислоті). Реакцію швидко нагрі-

вали до 90 °С протягом 5 хвилин, потім суміш охолоджували й загартували, обережно, за допомогою твердого NaOH до одержання лужного розчину. Суміш екстрагували EtOAc/nBuOH (реакційний об'єм 2 X 1– співвідношення 1:1). Органічні екстракти об'єднували, висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи залишок, який надалі очищали, використовуючи флеш-хроматографію (SiO₂) з TBME, переходячи до TBME/MeOH (95:5) як елюент, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фтор-бензамід Синтез: (71 % вихід, 99 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):467 [M+H]⁺, R/T = 2,60 хвилини)

Методика синтезу 5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-1Н-піридин-2-ону (Приклад 1db).



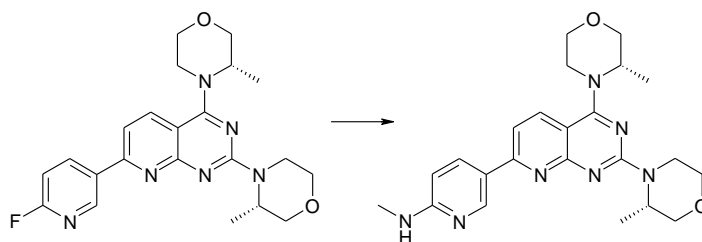
До 0,2 М розчину сполуки 1ah (1 еквів.) в DMA додавали 1,6 М водний розчин гідроксиду натрію (5 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (110°С, параметри середньої абсорбції) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок суспендували у воді й обробляли ультра-

звук, одержуючи каламутний розчин, промивали TBME, потім охолоджували й нейтралізували за допомогою 2М HCl, при цьому утворювався жовтий осад. Осад фільтрували й промивали водою й TBME і висушували, одержуючи бажаний продукт.

5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-1Н-піридин-2-он: (69 %

вихід, 96 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):423 $[M+H]^+$, $R/T = 3,60$ хвилин)

Методика синтезу 5-[2,4-біс-((S)-3-метил-



До сполуки 1аh (1 еквів.) додавали розчин 40 % метиламіну в метанолі (100 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (115°C, параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин. Розчин концентрували у вакуумі, одержуючи жовту тверду речовину. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

{5-[2,4-біс-(3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-метил-амін: (61 % вихід, 99 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):436 $[M+H]^+$, $R/T = 3,34$ хвилин)

Дані ЯМР для Прикладу 1dc

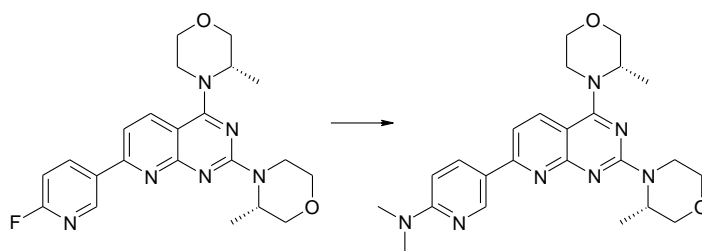
1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$ δ част. на млн. 8,69 (Ar, d, $J = 2,06$ Гц, 1H), 8,56 (Ar, dd, $J = 9,02$, 2,32

морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-1H-піридин-2-ону (Приклад 1dc).

Гц, 1H), 7,97 (Ar, d, $J = 8,47$ Гц, 1H), 7,33 (Ar, d, $J = 8,48$ Гц, 1H), 6,59 (Ar, d, $J = 9,03$ Гц, 1H), 5,92 (NH, s, br, 1H), 4,90 (CH_2 , dd, $J = 5,85$, 0,41 Гц, 1H), 4,59 (CH_2 , d, $J = 12,53$ Гц, 1H), 4,41-4,29 (CH_2 , m, 1H), 4,05-3,93 (CH_2 , m, 2H), 3,90-3,62 (CH_2 , m, 8H), 3,62-3,50 (CH_2 , m, 1H), 3,43-3,31 (CH_2 , m, 1H), 3,00 (NCH_3 , s, 3H), 1,47 (CH_3 , d, $J = 6,78$ Гц, 3H), 1,35 (CH_3 , d, $J = 6,82$ Гц, 3H)

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$ δ част. на млн. 167,59, 165,30, 162,90, 159,99, 158,84, 144,22, 139,19, 134,85, 123,35, 111,65, 106,51, 104,57, 71,28, 70,91, 67,24, 66,92, 52,83, 46,96, 44,42, 39,34, 29,05, 14,73 і 14,34.

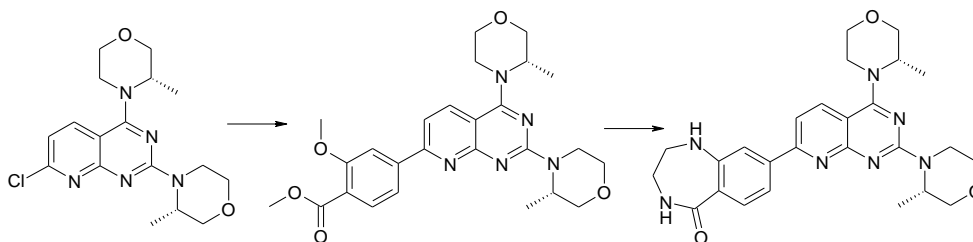
Методика синтезу {5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-диметил-аміну (Приклад 1dd).



До розчину сполуки 1аh (1 еквів.) у ТГФ (0,05 М) додавали розчин 33 % диметиламіну в етанолі (200 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (130°C, параметри середньої абсорбції) протягом 40 хвилин. Розчин концентрували у вакуумі, одержуючи жовту тверду речовину. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

{5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-диметил-амін: (54 % вихід, 97 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):450 $[M+H]^+$, $R/T = 3,52$ хвилин)

Методика синтезу 8-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-бензо[е][1,4]діазепін-5-ону (Приклад 1de).



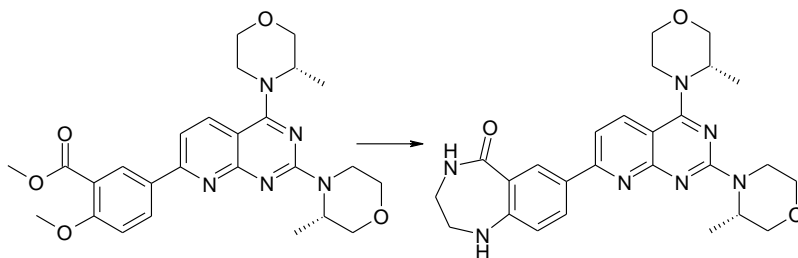
Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.), карбонат калію (2,5 еквів.), 3-метокси-4-метоксикарбонілфенілборонову кислоту, пінаколовий ефір (1,1 еквів.) суспендували в (1:1) ацетоніт-

рилі/воді (0,1 М хлор-субстрату). Суміш обробляли ультразвуком і дегазували протягом 15 хвилин за допомогою азоту. Потім додавали тетракістрифенілфосфін (0,05 еквів.) і суміш обробляли ультразву-

вуком додатково протягом 5 хвилин за допомогою азоту. Суміш нагрівали до 100°C протягом 3 годин в атмосфері азоту. Реакцію охолоджували й нерозчинний залишок відфільтровували. Фільтрат концентрували до половини вихідного об'єму й водну суміш, що залишилася, екстрагували CH_2Cl_2 . Органічні шари промивали водою й соляним розчином, об'єднували й висушували за допомогою сульфату магнію, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи масло, яке очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії, елюючи від 50 % до 100 % EtOAc /Гексаном.

метиловий ефір 4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-бензойної кислоти: (67 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):494 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 2,86 хвилин)

Розчин метилового ефіру 4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-бензойної кислоти (1 еквів.) в етилендіаміні (0,35 M) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. DMA додавали до розчину (етилендіамін/DMA 1:1,25). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (180°C, параметри середньої абсорбції) протягом 1 години. Реакційну суміш розводили CH_2Cl_2 і екстрагували водою й промивали соляним розчином. Органічний шар висушували за допомогою сульфату магнію, фільтрували



Розчин сполуки 1bg (1 еквів.) в етилендіаміні (0,35 M) перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. DMA додавали до розчину (етилендіамін/DMA 1:1,25). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (180°C, параметри середньої абсорбції) протягом 1 години. Реакційну суміш розводили етилацетатом і екстрагували водою. Органічний шар висушували за допомогою сульфату магнію, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи залишок, який потім очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії, елюючи від 0 % до 20 % MeOH / CH_2Cl_2 .

8-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-бензо[е][1,4]діазепін-5-он: (40 % вихід, 100 % чис-

й концентрували у вакуумі, одержуючи жовту тверду речовину, яку потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

8-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-бензо[е][1,4]діазепін-5-он: (49 % вихід, 99 % чистота) m/z (PX-MC,ESP):490 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 3,52 хвилин)

Дані ЯМР для Прикладу 1de

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 δ част. на млн. 8,65 (NH, s, br, 1H), 8,01 (Ar, d, J = 8,38 Гц, 1H), 7,78 (Ar, s, 1H), 7,68 (Ar, s, 1H), 7,44 (Ar, dd, J = 18,50, 8,20 Гц, 2H), 4,93-4,77 (CH_2 , m, 1H), 4,50 (CH_2 , s, 1H), 4,46-4,32 (CH_2 , m, 1H), 4,05-3,61 (CH_2 , m, 14H), 3,53 (CH_2 , d, J = 2,04 Гц, 1H), 3,41-3,26 (CH_2 , m, 1H), 1,47 (CH_3 , d, J = 6,76 Гц, 3H), 1,33 (CH_3 , d, J = 6,78 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 δ част. на млн. 165,11, 165,07, 165,00, 163,41, 162,64, 161,07, 159,90, 144,87, 135,18, 129,50, 118,02, 116,80, 113,87, 109,20, 105,45, 71,20, 70,89, 67,14, 66,89, 52,77, 47,04, 44,76, 44,40, 39,33, 14,78 і 13,32.

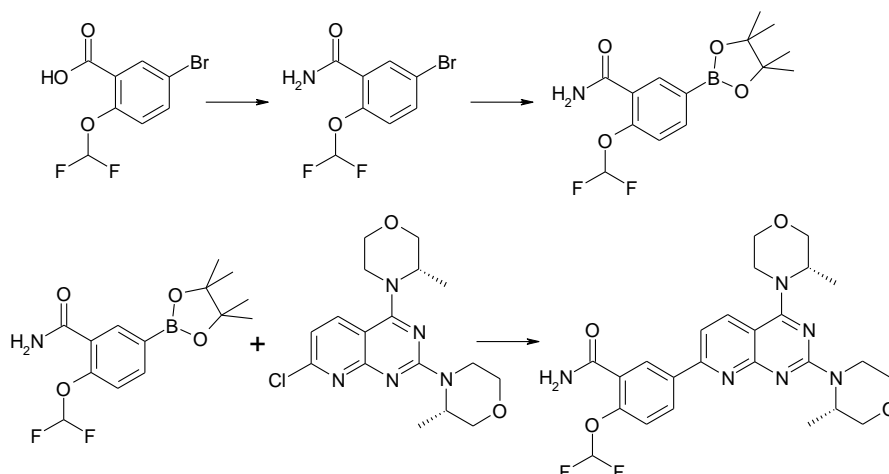
Методика синтезу 7-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-1,2,3,4-тетрагідро-бензо[е][1,4]діазепін-5-ону (Приклад 1df).

тота) m/z (PX-MC,ESP):490 $[\text{M}+\text{H}]^+$, R/T = 3,49 хвилин)

Дані ЯМР для Прикладу 1df

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 δ част. на млн. 8,60 (Ar, d, J = 2,23 Гц, 1H), 7,93-7,83 (Ar, m, 2H), 7,34 (Ar, d, J = 8,56 Гц, 1H), 6,89 (Ar, d, J = 8,97 Гц, 1H), 4,82-4,71 (CH_2 , m, 1H), 4,47 (CH_2 , dd, J = 7,28, 6,58 Гц, 1H), 4,30 (CH_2 , d, J = 6,93 Гц, 1H), 3,95-3,55 (CH_2 , m, 13H), 3,55-3,42 (CH_2 , m, 1H), 3,35-3,21 (CH_2 , m, 1H), 1,40 (CH_3 , d, J = 6,77 Гц, 3H), 1,26 (CH_3 , d, J = 6,80 Гц, 3H).

Методика синтезу 5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-дифторметокси-бензаміду (Приклад 1dg).



До розчину 5-бром-2-дифторметокси-бензойної кислоти (1 еквів.) у ТГФ (0,1 М) по краплях додавали тіонілхлорид (5 еквів.) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок суспендували в безводному ТГФ (0,04 М) і в реакційну суміш повільно барботували газоподібний аміак протягом 45 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в мінімальній кількості CH_2Cl_2 і додавали гексан, одержуючи білий осад, який збирали шляхом вакуумної фільтрації в прийнятно чистій формі для застосування в наступних реакціях.

5-Бром-2-дифторметокси-бензамід: (45 % вихід, 73 % чистота) m/z (PX-MC, ESP):266/268 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R/T = 3,42$ хвилин)

До розчину 5-бром-2-дифторметокси-бензаміду (1 еквів.) у діоксані (0,1 М) додавали біс(пінаcolato)диборон (1,1 еквів.), ацетат калію (3,5 еквів.) і dppf (0,05 еквів.). Реакційну суміш дегазували з азотом протягом 15 хвилин. До реакційної суміші додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,05 еквів.), її дегазували додатково протягом 5 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 12 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Водний шар екстрагували EtOAc і об'єднані органічні фази промивали во-

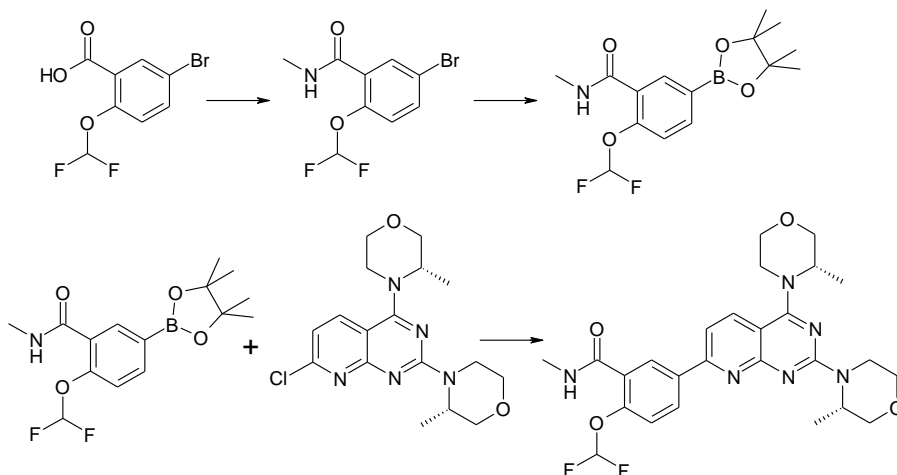
дою, висушували за допомогою сульфату магнію, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи бажаний продукт для застосування в наступних реакціях

2-Дифторметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензамід: (71 % вихід, неочищений, котрий використовували без подальшого аналізу)

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (3,0 еквів.), 2-дифторметокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензаміду (1,1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію⁰ (0,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (0,1 М хлор-субстрату) перемішували при 100 °C протягом 4 годин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водою й CH_2Cl_2 і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-дифторметокси-бензамід: (14 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $R/T = 7,40$ хв.

Методика синтезу 5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-дифторметокси-N-метил-бензаміду (Приклад 1dh).



До розчину 5-бром-2-диформетокси-бензойної кислоти (1 еквів.) у ДМФА (0,1 М) додавали триетиламін (4 еквів.). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали HBTU (1,2 еквів.). Реакційній суміші дозволяли досягти кімнатної температури протягом 1 години й додавали метиламін гідрохлорид (2 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою й водною фазою додатково екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні фази промивали водою, висушували за допомогою сульфату магнію, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи бажаний продукт у прийнятно чистій формі для застосування в наступних реакціях.

5-Бром-2-диформетокси-N-метил-бензамід: (100 % вихід, 75 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 280/282 $[M+H]^+$, $R/T = 3,55$ хвилин)

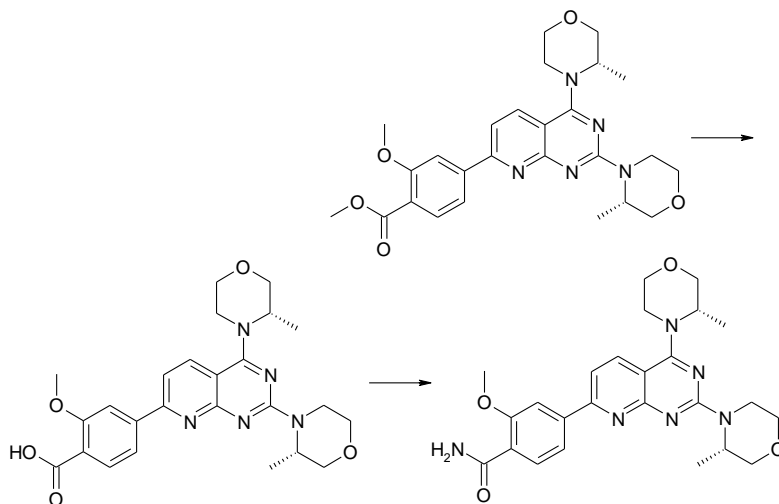
2-диформетокси-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензамід одержували аналогічно описаному для 2-диформетокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензаміду, використовуючи 5-бром-2-диформетокси-N-метил-бензамід як вихідну речовину.

2-диформетокси-N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензамід: (100 % вихід, неочищений, котрий використовували без подальшого аналізу)

Суміш підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (3,0 еквів.), 2-диформетокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензаміду (1,1 еквів.) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію⁰ (0,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (0,1 М хлор-субстрату) перемішували при 100 °C протягом 2 годин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водою й CH_2Cl_2 і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, висушували ($MgSO_4$), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-диформетокси-N-метил-бензамід: (53 % вихід, 87 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 421 $[M+H]^+$, $R/T = 4,06$ хвилин)

Методика синтезу 4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-бензаміду (Приклад 1di).



Метильовий ефір 4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-бензойної кислоти (1 еквів.) розчиняли в метанолі (0,2 М). Додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (5,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після завершення реакційну суміш нейтралізували за допомогою 1М водної HCl і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 10 % $MeOH$ в CH_2Cl_2 , одержуючи бажаний продукт.

4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-бензойна кислота: (100 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 480 $[M+H]^+$, $R/T = 2,69$ хвилин)

4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-бензойну кислоту (1 еквів.) суспендували в ТГФ (0,05 М). По краплях додавали тіонілхлорид при 40°C. Потім

реакційну суміш нагрівали протягом години при 40°C. Після цього в реакційну суміш повільно барботували газоподібний аміак. Потім додавали ТГФ для подальшого розведення (0,025 М) і реакційну суміш нагрівали протягом години при 40°C. Після завершення реакційну суміш охолоджували й концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між водою й CH_2Cl_2 . Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази висушували ($MgSO_4$), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 5 % $MeOH$ в CH_2Cl_2 , одержуючи бажаний продукт.

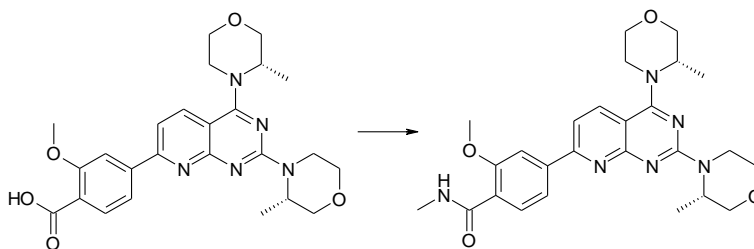
4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-бензамід: (88 % вихід, 99 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 479 $[M+H]^+$, $R/T = 3,92$ хвилин)

Дані ЯМР для Прикладу 1di

¹H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$ δ част. на млн. 8,30 (Ar, d, J = 8,17 Гц, 1H), 8,04 (Ar, dd, J = 6,21, 4,98

Гц, 2H), 7,80 (NH, br, s, 1H), 7,67 (Ar, dd, J = 8,21, 1,49 Гц, 1H), 7,49 (Ar, d, J = 8,44 Гц, 1H), 5,96 (NH, s, br, 1H), 4,98-4,85 (CH₂, m, 1H), 4,61 (CH₂, d, J = 12,90 Гц, 1H), 4,39 (CH₂, d, J = 6,89 Гц, 1H), 4,13 (OCH₃, s, 3H), 4,05-3,64 (CH₂, m, 9H), 3,64-3,51 (CH₂, m, 1H), 3,41 (CH₂, dd, J = 13,34, 3,62 Гц, 1H), 1,49 (CH₃, d, J = 6,79 Гц, 3H), 1,36 (CH₃, d, J = 6,82 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ част. на млн.



4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-бензойну кислоту (1 еквів.) розчиняли в ТГФ (0.1 М) і додавали НВТУ (1,5 еквів.). По краплях додавали метиламін у ТГФ (15 еквів.), потім додавали триетиламін (1,5 еквів.) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між водою й CH₂Cl₂. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-N-метил-бензамід: (56 % вихід, 96 % чистота) m/z (PX-МС,

166,78, 165,32, 162,81, 160,99, 160,02, 158,15, 143,57, 134,98, 132,76, 121,80, 120,15, 113,62, 111,30, 105,44, 71,27, 70,89, 67,23, 66,90, 56,42, 52,88, 47,01, 44,41, 39,36, 14,77 і 14,40.

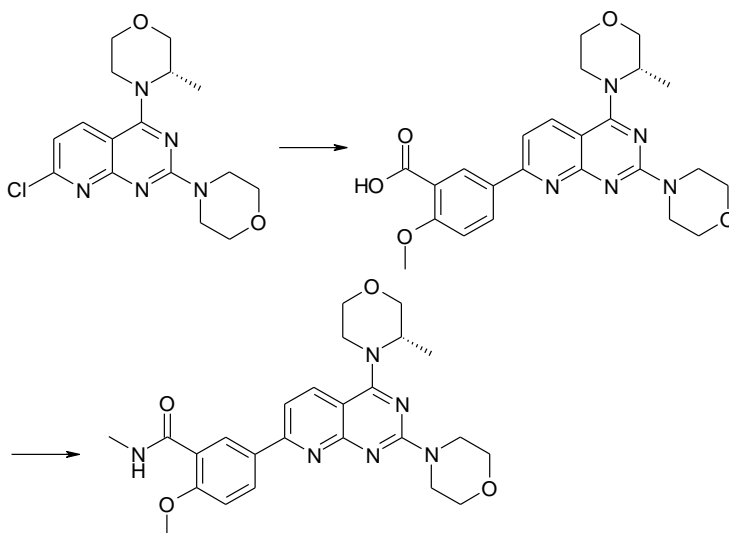
Методика синтезу 4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-N-метил-бензаміду (Приклад 1dj).

ESP): 493 [M+H]⁺, R/T = 4,00 хвилин)

Дані ЯМР для Прикладу 1dj

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 8,26 (Ar, d, J = 8,16 Гц, 1H), 7,98 (Ar, dd, J = 8,74, 4,91 Гц, 2H), 7,91-7,81 (NH, m, br, 1H), 7,60 (Ar, dd, J = 8,21, 1,52 Гц, 1H), 7,43 (Ar, d, J = 8,45 Гц, 1H), 4,93-4,81 (CH₂, m, 1H), 4,62-4,51 (CH₂, m, 1H), 4,39-4,28 (CH₂, m, 1H), 4,07 (OCH₃, s, 3H), 4,00-3,58 (CH₂, m, 9H), 3,57-3,45 (CH₂, m, 1H), 3,40-3,27 (CH₂, m, 1H), 2,99 (NHCH₃, d, J = 4,82 Гц, 3H), 1,43 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,31 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H).

Методика синтезу 2-метокси-N-метил-5-[4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-морфолін-4-іл-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензаміду (Приклад 1dk).



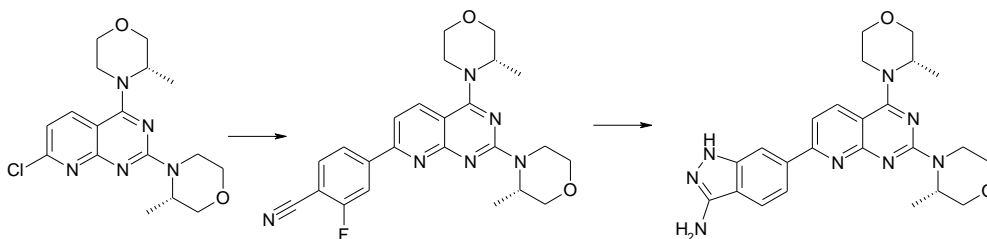
До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (3,0 еквів.), і додавали метиловий ефір 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)-бензойної кислоти (1,05 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,028 М хлор-субстрату) тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰

(0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (130°C, параметри середньої абсорбції) протягом 20 хвилин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водою й CH₂Cl₂ і екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO₄),

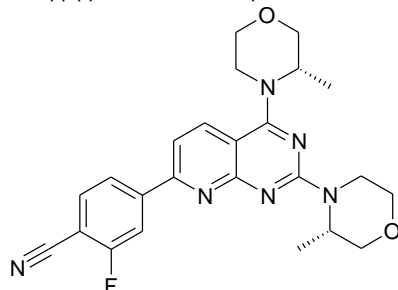
фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 20 % MeOH в CH₂Cl₂, і одержували бажаний продукт.

2-Метокси-5-[4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-морфолін-4-іл-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензойна кислота: (91 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-МС, ESP): 466,4 [M+H]⁺, R/T = 2,68 хвилин

2-метокси-5-[4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-морфолін-4-іл-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензойну кислоту (1 еквів.) розчиняли в ДМФА (0,1 М) і додавали DIPEA (8 еквів.). Додавали HBTU (1,2 еквів.) при 0°C і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали метиламін гідрохлорид (5 еквів.) і реакційну суміш перемішували 0°C протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляли між водою й етилацетатом. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали водою й соляним розчином, висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії, одержуючи бажаний



До суміші 7-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідину (1 еквів.), карбонату калію (2,5 еквів.), і 4-ціано-3-фторфенілборонової кислоти (1,2 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,03 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (110 °C, параметри середньої абсорбції) протягом 25 хвилин в атмосфері азоту. Після завершення осад збирали шляхом вакуумної фільтрації, що перебував у досить чистій формі для застосування без додаткового очищення.



4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фтор-бензонітрил: (49 % вихід, 96 % чистота) m/z (PX-МС, ESP): 449,2 [M+H]⁺ R/T = 2,93 хв.

До 0,2 М розчину 4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фтор-бензонітрилу (1 еквів.) у n-BuOH додавали 0,2 реакційні об'єми гідрату гідразину. До суміші приєд-

продукт.

4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-N-метил-бензамід: (73 % вихід, 97 % чистота) m/z (PX-МС, ESP): 479,2 [M+H]⁺, R/T = 3,97 хвилин

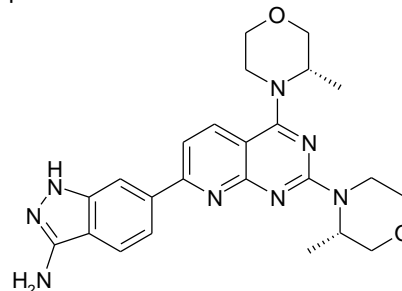
Дані ЯМР для Прикладу 1dk

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 8,71 (Ar, d, J = 2,45 Гц, 1H), 8,45 (Ar, dd, J = 8,75, 2,48 Гц, 1H), 7,97 (Ar, d, J = 8,52 Гц, 1H), 7,78 (NH, s, br, 1H), 7,51 (Ar, d, J = 8,56 Гц, 1H), 7,01 (Ar, d, J = 8,84 Гц, 1H), 4,39 (CH₂, d, J = 6,69 Гц, 1H), 3,96 (OCH₃, s, 3H), 3,95-3,77 (CH₂, m, 7H), 3,76-3,58 (CH₂, m, 7H), 2,98 (NCH₃, d, J = 4,81 Гц, 3H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 165,74, 164,71, 161,22, 160,99, 159,11, 159,04, 135,09, 132,93, 131,23, 131,16, 121,32, 119,02, 113,63, 111,84, 104,61, 70,90, 66,90, 56,27, 52,70, 44,70, 44,48, 26,70 і 14,85.

Методика синтезу 6-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-1H-індазол-3-іламіну (Приклад 1dl).

нували зворотний холодильник, потім її нагрівали до 140 °C протягом 2 годин, відразу після цього її охолоджували, і концентрували у вакуумі, одержуючи жовтогарячий залишок, який очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO₂), використовуючи Et₂O:MeOH – 94:6 як елюент, що дозволяло одержати жовту тверду речовину, яку потім перекристалізовували з CH₂Cl₂/Гексаном, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.



6-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-1H-індазол-3-іламін: (90 % вихід, 97 % чистота) m/z (PX-МС, ESP): 461,2 [M+H]⁺ R/T = 3,77 хв.

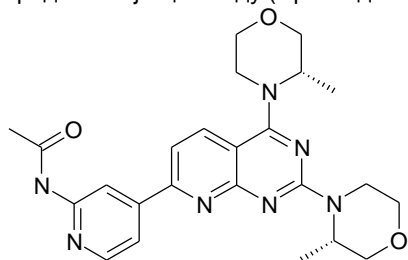
Дані ЯМР для Прикладу 1dl

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃SOCD₃) δ част. на млн. 11,6 (1H, s, форміат), 8,31-8,01 (Ar, m, 2H), 7,74 (Ar, ddd, J = 18,90, 15,23, 8,49 Гц, 3H), 5,42 (NH₂, s, 2H), 4,88-4,70 (NH, m, 1H), 4,44 (CH₂, d, J = 10,93 Гц, 2H), 3,91 (CH₂, m, 3H), 3,81-3,54 (CH₂, m, 6H),

3,46 (CH₂, dt, J = 11,82, 11,67, 2,52 Гц, 1H), 3,38-3,13 (CH₂, m, 1H), 2,51 (CH, td, J = 3,52, 1,73, 1,73 Гц, 1H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H), 1,26 (CH₃, d, J = 6,79 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃SOCD₃ δ част. на млн. 164,43, 162,05, 161,20, 159,29, 149,19, 141,79, 136,12, 135,32, 120,42, 116,81, 114,78, 113,13, 108,47, 104,30, 70,39, 70,15, 66,34, 66,15, 51,81, 46,24, 43,81, 30,89, 22,0, 14,31 і 13,89.

Методика синтезу N-{4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-ацетаміду (Приклад 1dm).



До 0,1 М розчину 4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іламіну (приклад 1cz) (1 еквів.) у піридині додавали оцтовий ангідрид (3 еквів.). До реакційної посудини приєднували зворотний холодильник,

потім його нагрівали до 70 °С протягом 2 днів. Після завершення реакцію очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

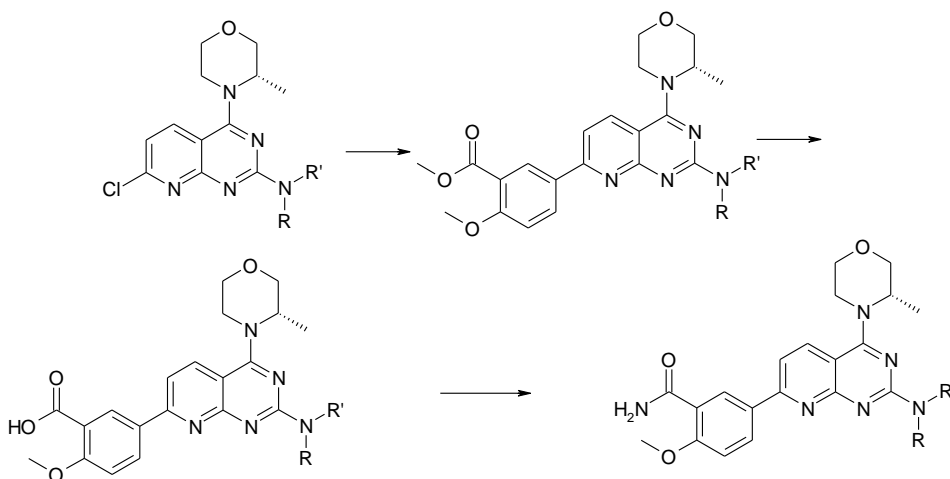
N-{4-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іл}-ацетамід : (95 % вихід, 99 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 464,1 [M+H]⁺ R/T = 3,77 хв.

Дані ЯМР для Прикладу 1dm

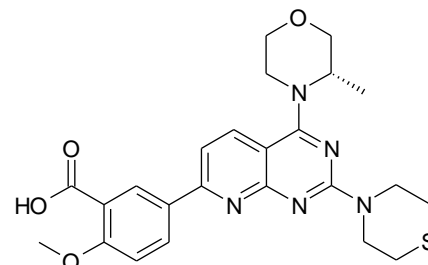
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,70 (NH, s, 1H), 8,37-8,29 (Ar, m, 2H), 8,01 (Ar, d, J = 8,36 Гц, 1H), 7,94 (Ar, dd, J = 5,26, 1,54 Гц, 1H), 7,49 (Ar, d, J = 8,39 Гц, 1H), 4,87 (CH₂, ddd, J = 2,90, 1,56, 0,64 Гц, 1H), 4,56 (CH₂, d, J = 13,43 Гц, 1H), 4,33 (CH₂, d, J = 6,86 Гц, 1H), 3,99-3,58 (CH₂, m, 10H), 3,57-3,45 (CH₂, m, 1H), 3,39-3,25 (CH₂, m, 1H), 2,19 (CH₃, s, 3H), 1,43 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,31 (CH₃, d, J = 6,82 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 168,79, 165,32, 162,82, 160,00, 159,87, 151,94, 148,64, 148,15, 135,18, 118,86, 113,66, 111,94, 106,03, 71,27, 70,89, 67,23, 66,89, 52,89, 46,98, 44,46, 39,35, 24,81, 14,77 і 14,41.

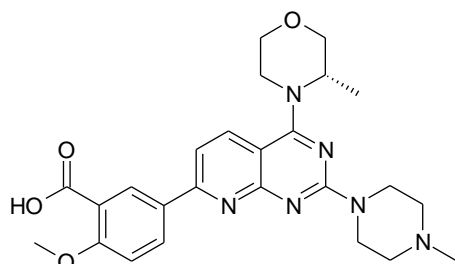
Методика синтезу Прикладів 1dn - 1dp



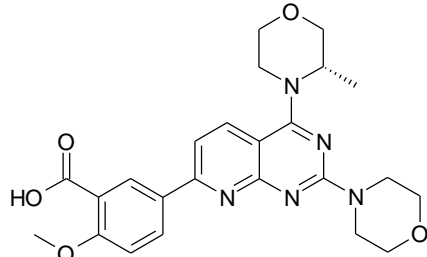
Підходящий 7-хлорпіридопіримідин піддавали реакції з метиловим ефіром 2-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-бензойної кислоти відповідно до Умов Е, одержуючи метиловий ефір 2-метокси-5-[4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-тіоморфолін-4-іл-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензойної кислоти як бажаний продукт (1 еквів.), який потім розводили в MeOH, одержуючи 0,03M розчин. Потім додавали NaOH (5 еквів. 1 M розчин) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 днів. Після цього реакцію фільтрували й нейтралізували за допомогою 1M HCl, потім концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений жовтий залишок, який розводили в CH₂Cl₂. Суміш фільтрували й отриманий фільтрат концентрували, одержуючи бажаний продукт у вигляді масла.



2-метокси-5-[4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-тіоморфолін-4-іл-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензойна кислота: (99 % вихід, 95 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 482,2[M+H]⁺ R/T = 2,78 хв.

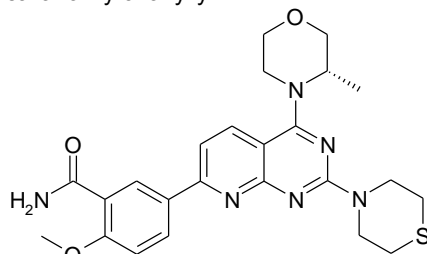


2-метокси-5-[4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-(4-метил-піперазин-1-іл)-піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензойна кислота: (88 % вихід, 96 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 479,5[M+H]⁺ R/T = 2,26 хв.



2-метокси-5-[4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-морфолін-4-іл-піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензойна кислота: (91 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 466,4 [M+H]⁺ R/T = 2,68 хв.

До нагрітого (40 °C) 0,06 М розчину підходящого похідного бензойної кислоти (1 еквів.) у безводному ТГФ додавали тіонілхлорид (2,5 еквів.) по краплях. Реакцію підтримували при цій температурі й перемішували протягом додатково протягом 1 години. Після цього суміш упарювали, одержуючи коричневе масло, яке розводили в безводному ТГФ (у кількості, достатній для одержання 0,06 М розчину), потім через суміш барботували газоподібний аміак, що супроводжувалося екзотермічним ефектом. Після завершення, додавання аміаку зупиняли й суміш концентрували у вакуумі, одержуючи жовтий маслянистий залишок, який розчиняли в CH₂Cl₂ (1 реакційні об'єми) і промивали водою (2 X 1 реакційні об'єми). Органічний екстракт видаляли, висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку.



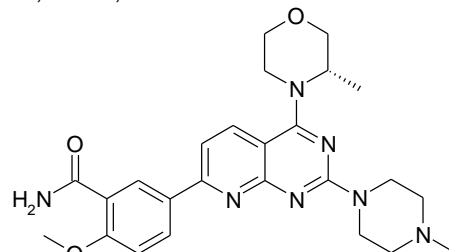
2-метокси-5-[4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-тіоморфолін-4-іл-піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензамід: (30 % вихід, 97 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 481,1[M+H]⁺ R/T = 4,02 хв.

Дані ЯМР для Прикладу 1dn

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,83 (Ar, d, J = 2,46 Гц, 1H), 8,61 (Ar, dd, J = 8,75, 2,48 Гц, 1H), 8,00 (Ar, d, J = 8,47 Гц, 1H), 7,72 (NH, d, J = 0,76 Гц, 1H), 7,56 (Ar, d, J = 8,50 Гц, 1H), 7,13 (Ar, d, J = 8,82 Гц, 1H), 5,88 (NH, d, J = 0,98 Гц, 1H), 4,42-

4,23 (CH₂, m, 4), 4,05 (CH₃O, s, 3H), 4,03-3,94 (CH₂, m, 1H), 3,85 (CH₂, ddd, J = 14,51, 8,58, 5,82 Гц, 2H), 3,78-3,62 (CH₂, m, 3H), 2,75-2,65 (CH₂, m, 3H), 1,46 (CH₃, d, J = 6,76 Гц, 3H).

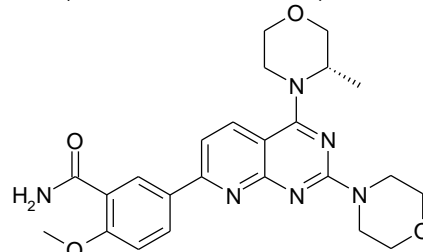
¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 166,60, 165,41, 162,87, 161,09, 159,89, 159,23, 134,73, 133,71, 131,82, 131,68, 120,56, 113,16, 111,89, 104,63, 70,95, 66,91, 56,29, 52,81, 46,70, 44,54, 27,45 і 14,70.



2-метокси-5-[4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-(4-метил-піперазин-1-іл)-піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензамід: (12 % вихід, 98 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 481,1[M+H]⁺ R/T = 43,28 хв.

Дані ЯМР для Прикладу 1do

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,78 (Ar, d, J = 2,48 Гц, 1H), 8,57 (Ar, dd, J = 8,76, 2,52 Гц, 1H), 8,28 (NH, s, br, 1H), 7,96 (Ar, d, J = 8,50 Гц, 1H), 7,68 (NH, s, br, 1H), 7,54 (Ar, d, J = 8,55 Гц, 1H), 7,08 (Ar, d, J = 8,84 Гц, 1H), 4,42-4,28 (CH₂, m, 1H), 4,09 (CH₂, s, br, 2H), 4,01 (OCH₃, s, 3H), 3,77 (CH₂, ddd, J = 36,04, 19,80, 10,87 Гц, 9H), 2,76 (CH₂, t, J = 5,05, 5,05 Гц, 4H), 2,47 (NCH₃, s, 3H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,77 Гц, 3H).



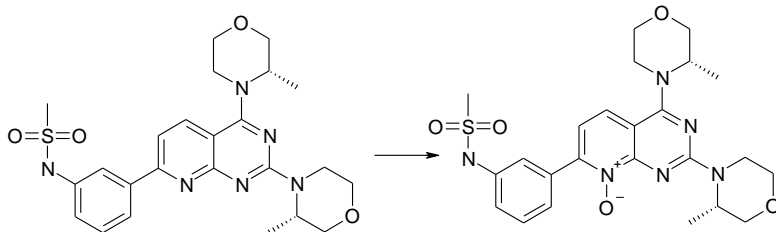
2-метокси-5-[4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-морфолін-4-іл-піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензамід: (61 % вихід, 97 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 465,4 [M+H]⁺ R/T = 2,69 хв.

Дані ЯМР для Прикладу 1dp

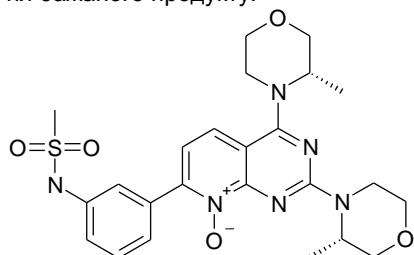
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,77 (Ar, d, J = 2,44 Гц, 1H), 8,58 (Ar, dd, J = 8,76, 2,47 Гц, 1H), 7,94 (Ar, d, J = 8,48 Гц, 1H), 7,65 (NH, s, br, 1H), 7,51 (Ar, d, J = 8,53 Гц, 1H), 7,06 (Ar, d, J = 8,84 Гц, 1H), 5,91 (NH, s, br, 1H), 4,32 (CH₂, d, J = 6,79 Гц, 1H), 3,98 (OCH₃, s, 3H), 3,95-3,86 (CH₂, m, 5H), 3,84-3,55 (CH₂, m, 9H), 1,40 (CH₃, d, J = 6,77 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 166,63, 165,31, 162,78, 160,96, 160,31, 159,29, 134,76, 133,68, 131,69, 131,60, 120,56, 113,09, 111,88, 104,76, 70,94, 67,04, 66,91, 56,28, 52,76, 44,58, 44,45 і 14,75.

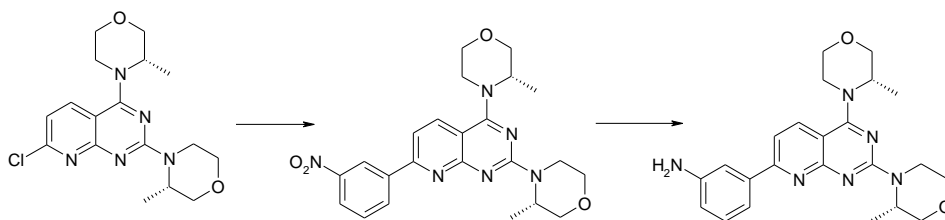
Методика синтезу Прикладу 1dq



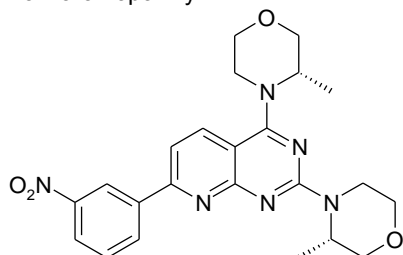
До (0,1 М) розчину прикладу 1at (1 еквів.) в CHCl_3 додавали м-CPBA (5,5 еквів.). До пристрою приєднували зворотний холодильник і суміш нагрівали до 60°C протягом 17 годин. Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі й очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2), використовуючи CH_2Cl_2 :MeOH – 95:5 як елюент, для одержання бажаного продукту.



N-{3-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-8-окси-піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-метансульфонамід: (39 % вихід, 100 % чистота)



7-хлор-2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піrido[2,3-d]піримідин піддавали сполученню з 3-нітробензойною кислотою, використовуючи Умови Сузуки D, і одержували бажаний продукт у вигляді жовтого порошку.



2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-7-(3-нітро-феніл)-піrido[2,3-d]піримідин: (90 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 451,6 $[M+H]^+$ R/T = 3,41 хв.

До 0,1M розчину 2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-7-(3-нітро-феніл)-піrido[2,3-d]піримідину (1 еквів.) в EtOH/H₂O-1:1 додавали хлорид амонію (8 еквів.) і залізний порошок (8 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 1 години, потім охолоджували й фільтрували

m/z (PX-MC, ESP): 515,5 $[M+H]^+$ R/T = 2,95 хв..

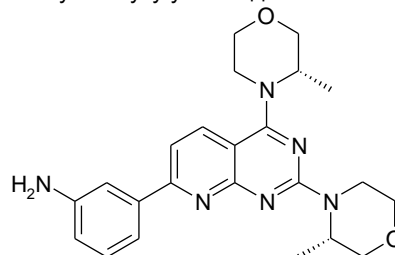
Дані ЯМР для Прикладу 1dq

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 δ част. на млн. 10,04 (NH, s, br, 1H), 8,42 (Ar, s, 1H), 7,55-7,25 (Ar, m, 4H), 6,96 (Ar, d, J = 8,67 Гц, 1H), 4,80 (CH_2 , s, br, 1H), 4,51 (CH_2 , s, br, 1H), 4,31 (CH_2 , d, J = 6,71 Гц, 1H), 4,00-3,51 (CH_2 , m, 9H), 3,49-3,34 (CH_2 , m, 1H), 3,24 (CH_2 , dd, J = 13,22, 3,30 Гц, 1H), 2,80 (SCH_3 , s, 3H), 1,42 (CH_3 , d, J = 6,78 Гц, 1H), 1,19 (CH_3 , d, J = 6,69 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 δ част. на млн. 165,58, 159,69, 158,28, 149,96, 138,59, 134,47, 129,53, 125,86, 123,35, 123,30, 116,17, 107,52, 71,33, 71,11, 67,32, 67,10, 53,39, 47,62, 44,87, 39,79, 38,68, 31,90, 22,97 і 15,16.

Методика синтезу Прикладу 1dr

через тонкий шар Целіту™. Осад на фільтрі промивали за допомогою EtOH (1 реакційного об'єму). Фільтрат концентрували у вакуумі й потім розподіляли між водою й CH_2Cl_2 (1 реакційний об'єм кожного). Органічну фазу видаляли, висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі й потім очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2), використовуючи MeOH: CH_2Cl_2 (0:100 – 5:95 – 10:90) як елюент, і одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.



3-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніламін: (88 % вихід, 98 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 421,1 $[M+H]^+$ R/T = 3,76 хв.

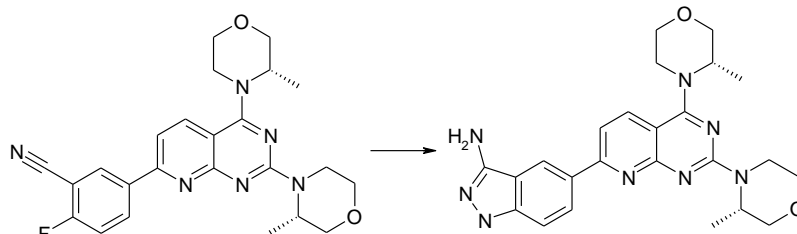
Дані ЯМР для Прикладу 1dr

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 7,93 (Ar, d, J = 8,45 Гц, 1H), 7,62-7,55 (Ar, m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,20 (Ar, d, J = 7,32 Гц, 2H), 6,71 (Ar, ddd, J = 7,88, 2,40, 0,86 Гц, 1H), 4,87 (Ar, dd, J = 3,54, 1,66 Гц, 1H), 4,57 (NH, d, J = 13,25 Гц, 1H), 4,30 (NH, s, br, 1H), 3,98-3,56 (CH₂, m, 11H), 3,56-3,44 (CH₂, m, 1H), 3,37-3,24 (CH₂, m, 1H), 1,40 (CH₃,

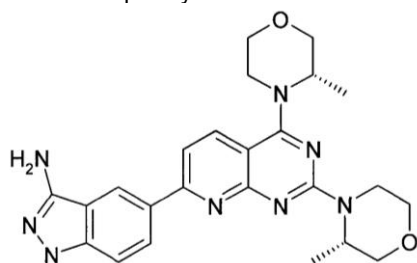
d, J = 6,77 Гц, 3H), 1,29 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,46, 162,87, 162,60, 159,96, 146,80, 139,75, 134,48, 129,35, 117,99, 116,69, 114,74, 113,48, 104,92, 71,32, 70,93, 67,28, 66,94, 52,80, 46,90, 44,49, 39,33, 14,71 і 14,33.

Методика синтезу Прикладу 1ds



До 0,3М розчину -[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-фтор-бензонітрилу (приклад 1av) (1 еквів.) в EtOH додавали гідрат гідрозину (5 еквів.). Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 90 хвилин, відразу після цього її охолоджували й розподіляли між CH₂Cl₂ і водою (1 реакційний об'єм кожного). Органічний екстракт видаляли. Водну фазу додатково екстрагували CH₂Cl₂ (2 X 1 реакційні об'єми). Потім об'єднані органічні екстракти висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи жовту суспензію, яку додатково очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO₂), використовуючи EtOAc/Гексани як елюент, і одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого порошку.



5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-

піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-1H-індазол-3-іламін: (52 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-МС, ESP): 461,6[M+H]⁺ R/T = 2,85 хв.

Дані ЯМР для Прикладу 1ds

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,52 (Ar, s, 1H), 8,06 (Ar, dd, J = 8,84, 1,50 Гц, 1H), 7,94 (Ar, d, J = 8,49 Гц, 1H), 7,42 (Ar, d, J = 8,50 Гц, 1H), 7,29 (Ar, d, J = 8,79 Гц, 2H), 4,87 (CH₂, dd, J = 3,99, 1,99 Гц, 1H), 4,60 (CH₂, s, br, 1H), 4,32 (CH₂, d, J = 6,78 Гц, 1H), 3,98-3,58 (CH₂, m, 9H), 3,51 (CH₂, dt, J = 11,78, 11,46, 2,71 Гц, 1H), 3,39-3,25 (CH₂, m, 1H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,77 Гц, 3H), 1,29 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H) (NH погано видно)

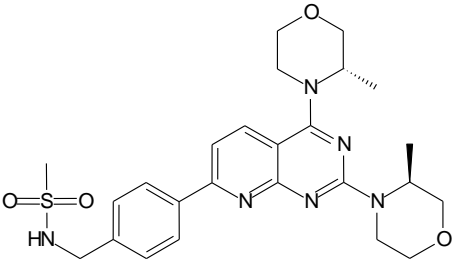
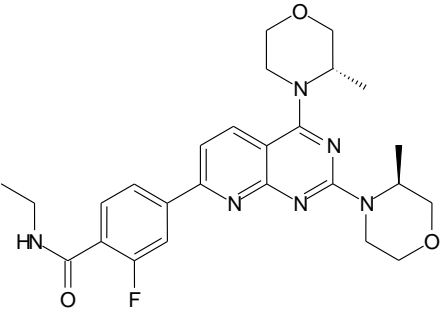
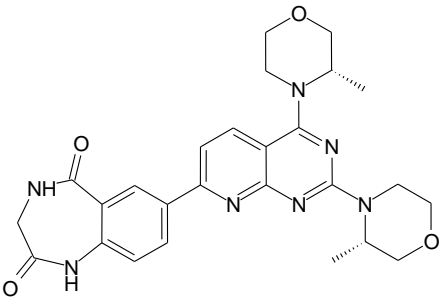
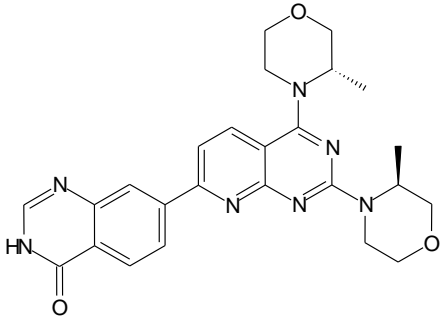
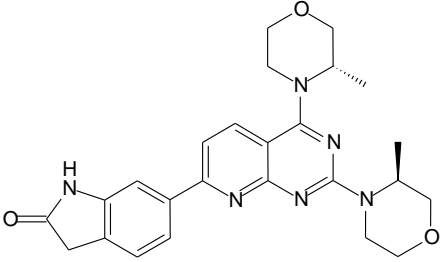
¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,43, 162,97, 162,33, 160,01, 142,86, 134,62, 130,11, 127,06, 120,17, 115,21, 112,98, 109,71, 104,51, 71,32, 70,94, 67,28, 66,95, 52,80, 46,95, 44,48, 39,36, 27,01, 14,79 і 14,33.

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1dt	96	3,96	461,2	U	

203

96304

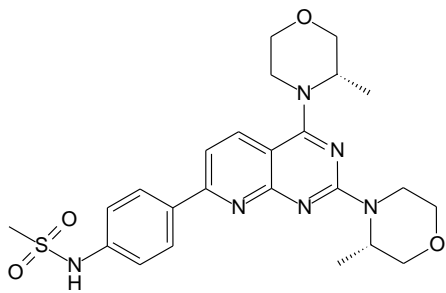
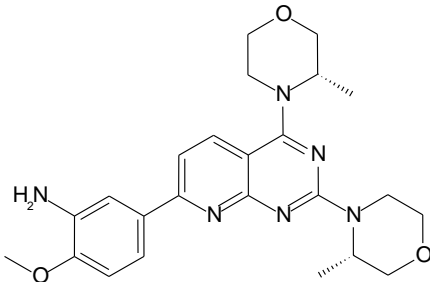
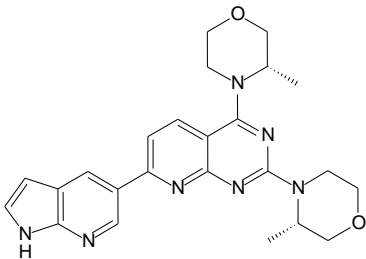
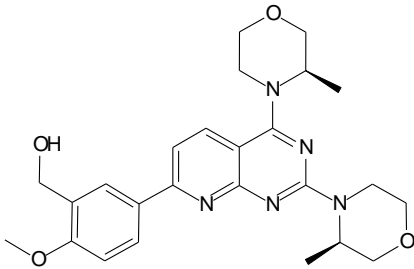
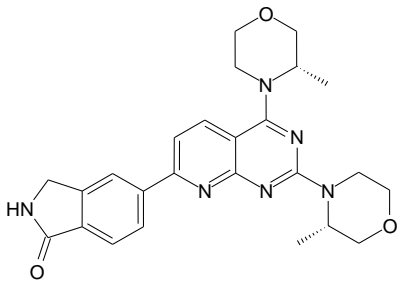
204

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1du	97	4,10	513,1	I	
1dv	99	4,04	495,0	J	
1dw	98	3,70	504,1	V	
1dx	99	3,79	474,1	I	
1dy	99	3,79	474,1	W	

205

96304

206

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1dz	99	4,06	499,2	D	
1ea	99	4,16	451,2	D	
1eb	98	3,96	446,2	P	
1ec	99	7,55	466,2	J	
1ed	98	3,86	461,2	D	

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
1ee	98	4,04	485,2	D	

Примітка:

Наступні приклади синтезували з відповідних боронових кислот: 1du, 1dv, 1dz і 1ee.

Наступні приклади синтезували з відповідних пінаколатоборонових складних ефірів: 1dw, 1dx, 1ea, 1eb і 1ec.

Наступні Приклади синтезували із суміші відповідних боронових кислот і пінаколатоборонових складних ефірів: 1dt, 1dy, і 1ed.

Дані ЯМР для Прикладу 1ec

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,15 (Ar, d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,97 (Ar, d, J = 8,46 Гц, 1H), 7,42 (Ar, d, J = 8,46 Гц, 1H), 6,98 (Ar, d, J = 9,24 Гц, 1H), 4,91 (CH₂, d, J = 5,55 Гц, 1H), 4,77 (CH₂OH, s, 2H), 4,61 (CH₂, d, J = 12,42 Гц, 1H), 4,36 – 4,34 (CH₂, m, 1H), 4,00 – 3,70 (OCH₃ + CH₂, m, 9H), 3,69 – 3,51 (CH₂, m, 1H), 3,41 – 3,31 (CH₂, m, 1H), 1,46 (CH₃, d, J = 6,69 Гц, 3H), 1,35 (CH₃, d, J = 6,87 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 165,42, 162,88, 161,87, 159,95, 159,16, 134,54, 131,13, 129,25, 128,89, 128,44, 112,85, 110,27, 104,49, 71,30, 70,92, 67,26, 66,93, 61,98, 55,56, 52,78, 46,91, 44,45, 39,32, 14,69 і 14,31.

Дані ЯМР для Прикладу 1ed

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,34 (Ar, s, 1H), 8,11 (Ar, d, J = 8,02 Гц, 1H), 8,00 (Ar, d, J = 8,41 Гц, 1H), 7,90 (Ar, d, J = 7,98 Гц, 1H), 7,43 (Ar, d, J = 8,42 Гц, 1H), 7,10 (NH, br, s, 1H), 4,95-4,81 (CH₂, m, 1H), 4,57 (CH₂, d, J = 13,37 Гц, 1H), 4,47 (NHCH₂, s, 2H), 4,33 (CH₂, d, J = 6,68 Гц, 1H), 3,99-3,58 (CH₂, m, 9H), 3,51 (CH₂, dt, J = 11,81, 11,45, 2,72 Гц, 1H), 3,31 (CH₂, dt, J = 12,91, 12,52, 3,57 Гц, 1H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,30 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 171,32, 165,36, 162,94, 161,42, 160,04, 144,06, 142,31, 135,01, 133,20, 127,63, 123,83, 123,08, 113,49, 105,35, 71,27, 70,91, 67,24, 66,91, 52,85, 46,96, 45,70, 44,48, 39,35, 14,76 і 14,39.

Дані ЯМР для Прикладу 1ef

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,08 (Ar, d, J = 1,95 Гц, 1H), 8,01-7,94 (Ar, m, 1H), 7,82 (Ar, td, J = 6,63, 1,80, 1,80 Гц, 1H), 7,48 (NH, br, s, 1H), 7,39 (Ar, dd, J = 12,99, 5,20 Гц, 3H), 4,34 (CH₂, q, J = 6,63, 6,56, 6,56 Гц, 1H), 3,97-3,76 (CH₂, m, 7H), 3,75-3,57 (CH₂, m, 7H), 2,87 (SO₂CH₃, s, 3H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 165,21, 162,77, 161,34, 160,28, 140,30, 137,69, 135,07, 129,91, 124,53, 122,37, 120,57, 113,44,

105,22, 70,91, 66,97, 66,89, 52,84, 44,58, 44,39, 39,32 і 14,79.

Дані ЯМР для Прикладу 1dz

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,11-8,03 (Ar, m, 2H), 7,96 (Ar, d, J = 8,44 Гц, 1H), 7,38-7,31 (Ar, m, 1H), 7,32-7,24 (Ar, m, 2H), 4,85 (CH₂, d, J = 5,45 Гц, 1H), 4,54 (CH₂, d, J = 12,83 Гц, 1H), 4,32 (CH₂, d, J = 6,78 Гц, 1H), 3,97-3,57 (CH₂, m, 9H), 3,50 (CH₂, dt, J = 11,75, 11,35, 2,73 Гц, 1H), 3,37-3,24 (CH₂, m, 1H), 2,95 (SO₂CH₃, s, 3H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 1H), 1,29 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H) (NH не видно).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 165,36, 162,93, 161,33, 160,00, 138,73, 135,29, 134,86, 129,34, 119,66, 112,95, 104,90, 71,27, 70,92, 67,24, 66,93, 52,82, 46,97, 44,45, 39,58, 33,35, 14,75 і 14,36.

Дані ЯМР для Прикладу 1ea

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 7,87 (Ar, d, J = 8,55 Гц, 1H), 7,81 (Ar, d, J = 1,80 Гц, 1H), 7,47 (Ar, dd, J = 8,17, 1,85 Гц, 1H), 7,35 (Ar, d, J = 8,57 Гц, 1H), 6,69 (Ar, d, J = 8,14 Гц, 1H), 4,85 (CH₂, d, J = 5,96 Гц, 1H), 4,62-4,52 (CH₂, m, 1H), 4,28 (CH₂, d, J = 6,77 Гц, 1H), 4,02 (NH₂, s, br, 2H), 3,95 (d, J = 6,54 Гц, 1H), 3,93 (CH₃, s, 3H), 3,92-3,57 (CH₂, m, 9H), 3,55 -3,45 (CH₂, m, 1H), 3,38-3,25 (CH₂, m, 1H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,77 Гц, 3H), 1,29 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 165,48, 162,91, 162,45, 159,98, 147,22, 138,70, 134,14, 128,92, 121,24, 113,97, 112,74, 110,15, 104,11, 71,35, 70,95, 67,32, 66,96, 55,83, 52,79, 46,89, 44,44, 39,31, 31,60, 22,66 і 14,30.

Дані ЯМР для Прикладу 1eb

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃COCD₃ δ част. на млн. 11,83 (Ar, s, 1H), 9,06 (Ar, d, J = 2,07 Гц, 1H), 8,75 (Ar, d, J = 2,09 Гц, 1H), 8,30-8,10 (Ar, m, 1H), 7,72 (Ar, d, J = 8,55 Гц, 1H), 7,54 (Ar, s, 1H), 6,59 (NH, s, 1H), 4,77 (CH₂, dd, J = 6,66, 1,89 Гц, 1H), 4,49-4,34 (CH₂, m, 2H), 4,03-3,83 (CH₂, m, 3H), 3,81-3,55 (CH₂, m, 6H), 3,54-3,38 (CH₂, m, 1H), 3,23 (CH₂, dd, J = 13,19, 3,46 Гц, 1H), 1,37 (CH₃, d, J = 6,74 Гц, 3H), 1,25 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃COCD₃) δ част. на млн. 165,41, 163,09, 161,32, 160,22, 150,21, 143,45, 136,25, 128,14, 128,09, 126,99, 120,44, 113,54, 104,90, 101,82, 71,32, 71,09, 67,27, 67,09, 52,78, 47,17, 44,79 і 15,25.

Дані ЯМР для Прикладу 1dy

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃SOCD₃ δ част. на млн. 8,40 (Ar, d, J = 1,37 Гц, 1H), 8,33 (Ar, dd, J = 8,38,

1,63 Гц, 1H), 8,25 (Ar, d, J = 8,45 Гц, 2H), 8,17 (Ar, s, 1H), 7,79 (Ar, d, J = 8,48 Гц, 1H), 4,84-4,73 (CH, m, 1H), 4,45 (CH₂, d, J = 13,67 Гц, 2H), 4,00-3,84 (CH₂, m, 3H), 3,81-3,57 (CH₂, m, 6H), 3,46 (CH₂, dt, J = 11,84, 11,73, 2,61 Гц, 1H), 3,23 (CH₂, dt, J = 13,16, 12,92, 3,65 Гц, 1H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H), 1,26 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃SOCD₃ δ част. на млн. 164,30, 162,06, 160,45, 159,32, 159,03, 149,10, 145,91, 143,53, 135,86, 126,40, 125,73, 125,30, 123,31, 113,30, 105,06, 70,35, 70,14, 66,31, 66,14, 51,79, 46,27, 43,81, 30,38, 14,35 і 13,89.

Дані ЯМР для Прикладу 1dv

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃SOCD₃ δ част. на млн. 8,39 (Ar, dd, J = 5,45, 3,65 Гц, 1H), 8,23 (Ar, d, J = 8,47 Гц, 1H), 8,14-8,03 (Ar, m, 2H), 7,81-7,69 (Ar + NH, m, 2H), 4,77 (CH₂, dd, J = 6,52, 2,00 Гц, 1H), 4,43 (CH₂, d, J = 13,75 Гц, 2H), 3,99-3,83 (CH₂, m, 2H), 3,80-3,56 (CH₂, m, 6H), 3,52-3,15 (CH₂, m, 5H), 2,50 (CH₂, td, J = 3,67, 1,83, 1,83 Гц, 2H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H), 1,25 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H), 1,19-1,10 (CH₃, m, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃SOCD₃ δ част. на млн. 164,80, 163,51, 162,52, 159,84, 158,73, 158,27, 142,53, 142,43, 136,38, 131,02, 125,84, 123,52, 123,48, 115,08, 114,76, 113,45, 105,57, 70,87, 70,64, 66,83, 66,65, 52,32, 46,79, 44,32, 34,59, 15,10, 14,87 і 14,42.

Дані ЯМР для Прикладу 1dy

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃SOCD₃ δ част. на млн. 10,52 (NH, s, 1H), 8,19 (Ar, d, J = 8,50 Гц, 1H), 7,79-7,68 (Ar, m, 2H), 7,61 (Ar, d, J = 8,52 Гц, 1H), 7,35 (Ar, d, J = 7,66 Гц, 1H), 4,84-4,69 (CH₂, m, 1H), 4,42 (CH₂, dd, J = 7,38, 5,30 Гц, 2H), 3,91 (CH₂, dd, J = 14,30, 7,97 Гц, 3H), 3,82-3,52 (CH₂, m, 8H), 3,45 (CH₂, d, J = 2,42 Гц, 1H), 3,26 – 3,15 (CH₂, m, 1H), 1,37 (CH₃, d, J = 6,74 Гц, 3H), 1,25 (CH₃, d, J = 6,76 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃SOCD₃ δ част. на млн. 176,84, 164,89, 162,55, 160,83, 159,82, 144,90, 138,19, 135,98, 128,66, 125,02, 120,94, 113,09, 108,05, 104,92, 70,90, 70,67, 66,84, 66,67, 52,32, 46,76, 44,30, 36,29, 14,85 і 14,35.

Дані ЯМР для Прикладу 1dt

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,58 (Ar, d, J = 7,97 Гц, 1H), 8,49 (Ar, d, J = 45,95 Гц, 1H), 7,99 (Ar, d, J = 8,42 Гц, 1H), 7,50 (Ar, dd, J = 17,31, 8,21 Гц, 1H), 7,24 (Ar, d, J = 17,82 Гц, 1H), 5,01-4,86 (CH₂, s, br, 1H), 4,65-4,39 (CH₂, m, 3H), 4,33 (CH₂, d, J = 6,25 Гц, 1H), 4,04-3,58 (CH₂, m, 8H), 3,49 (CH₂, d, J = 11,36 Гц, 1H), 3,31 (CH₂, d, J = 2,99 Гц, 1H), 1,41 (CH₃, d, J = 6,72 Гц, 3H), 1,29 (CH₃, d, J = 6,76 Гц, 3H) (1 протон загублений, видно більшість перекривань, NH не видно також)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 171,52, 165,39, 162,90, 161,33, 160,01, 145,14, 139,06, 135,02, 132,17, 123,57, 122,56, 113,20, 105,21, 71,29, 70,92, 67,25, 66,93, 52,78, 46,95, 45,68, 44,51, 39,34, 27,00, 14,74 і 14,35.

Дані ЯМР для Прикладу 1du

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,12 (Ar, d, J = 8,32 Гц, 2H), 8,03 (Ar, d, J = 8,43 Гц, 1H), 7,51-7,39 (Ar, m, 3H), 5,08 (CH₂, br, s, 1H), 4,89 (CH₂, d, J = 4,91 Гц, 1H), 4,58 (CH₂, d, J = 12,59 Гц, 1H), 4,40 (CH₂NH, br, s, 2H), 4,22 (NH, br, s, 1H),

4,04-3,64 (CH₂, m, 9H), 3,56 (CH₂, dt, J = 11,80, 11,45, 2,75 Гц, 1H), 3,44-3,30 (CH₂, m, 1H), 2,87 (SO₂CH₃s, 3H), 1,48 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,35 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,16, 163,70, 162,51, 159,71, 138,71, 138,33, 134,99, 128,40, 128,15, 113,45, 105,20, 71,23, 70,89, 67,18, 66,90, 52,82, 47,07, 46,90, 44,21, 41,25, 39,41, 14,78 і 14,38.

Протестовані в біологічному дослідженні: Пр. (1b) 0,00185 мкМ; Пр. (1c) 0,00184 мкМ Пр. (1d) 0,00245 мкМ; Пр. (1az) 0,006865 мкМ.

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (1a) 0,0089 мкМ; Пр. (1e) 0,0044 мкМ; Пр. (1f) 0,005 мкМ; Пр. (1g) 0,011 мкМ; Пр. (1h) 0,0021 мкМ; Пр. (1i) 0,0056 мкМ; Пр. (1j) 0,035 мкМ; Пр. (1k) 0,015 мкМ; Пр. (1l) 0,0057 мкМ; Пр. (1m) 0,31 мкМ; Пр. (1n) 0,085 мкМ; Пр. (1o) 0,14 мкМ; Пр. (1p) 0,038 мкМ; Пр. (1q) 0,39 мкМ; Пр. (1r) 0,23 мкМ; Пр. (1s) 0,028 мкМ; Пр. (1t) 0,34 мкМ; Пр. (1u) 0,015 мкМ; Пр. (1v) 0,18 мкМ; Пр. (1w) 0,26 мкМ; Пр. (1x) 0,53 мкМ; Пр. (1y) 0,33 мкМ; Пр. (1z) 0,37 мкМ; Пр. (1aa) 0,025 мкМ; Пр. (1ab) 0,029 мкМ; Пр. (1ac) 0,14 мкМ; Пр. (1ad) 0,0069 мкМ; Пр. (1ae) 0,38 мкМ; Пр. (1af) 0,054 мкМ; Пр. (1ag) 0,029 мкМ; Пр. (1ah) 0,012 мкМ; Пр. (1ai) 1,1 мкМ; Пр. (1aj) 0,49 мкМ; Пр. (1ak) 0,017 мкМ; Пр. (1al) 0,23 мкМ; Пр. (1am) 0,21 мкМ; Пр. (1an) 0,14 мкМ; Пр. (1ao) 0,0083 мкМ; Пр. (1ap) 0,02 мкМ; Пр. (1aq) 0,084 мкМ; Пр. (1ar) 0,006 мкМ; Пр. (1as) 0,013 мкМ; Пр. (1at) 0,031 мкМ; Пр. (1au) 0,09 мкМ; Пр. (1av) 0,29 мкМ; Пр. (1aw) 0,062 мкМ; Пр. (1ax) 0,0092 мкМ; Пр. (1ay) 0,15 мкМ; Пр. (1ba) 0,44 мкМ; Пр. (1bb) 0,14 мкМ; Пр. (1bc) 0,083 мкМ; Пр. (1bd) 0,011 мкМ; Пр. (1be) 0,18 мкМ; Пр. (1bf) 0,06 мкМ; Пр. (1bg) 0,17 мкМ; Пр. (1bh) 0,014 мкМ; Пр. (1bi) 0,032 мкМ; Пр. (1bj) 0,035 мкМ; Пр. (1bk) 0,039 мкМ; Пр. (1bl) 0,0027 мкМ; Пр. (1bm) 0,055 мкМ; Пр. (1bn) 0,04 мкМ; Пр. (1bo) 0,018 мкМ; Пр. (1bp) 0,11 мкМ; Пр. (1bq) 0,14 мкМ; Пр. (1br) 0,056 мкМ; Пр. (1bs) 0,039 мкМ; Пр. (1bt) 0,11 мкМ; Пр. (1bu) 0,016 мкМ; Пр. (1bv) 0,0051 мкМ; Пр. (1bw) 0,036 мкМ; Пр. (1bx) 0,038 мкМ; Пр. (1by) 0,0046 мкМ; Пр. (1bz) 0,018 мкМ; Пр. (1ca) 0,35 мкМ; Пр. (1cb) 0,5 мкМ; Пр. (1cc) 0,0064 мкМ; Пр. (1cd) 0,46 мкМ; Пр. (1ce) 0,091 мкМ; Пр. (1cf) 0,073 мкМ; Пр. (1cg) 0,00026 мкМ; Пр. (1ch) 0,22 мкМ; Пр. (1ci) 0,15 мкМ; Пр. (1cj) 0,091 мкМ; Пр. (1ck) 0,065 мкМ; Пр. (1cl) 0,2 мкМ; Пр. (1cm) 0,16 мкМ; Пр. (1cn) 0,31 мкМ; Пр. (1co) 2,5 мкМ; Пр. (1cp) 1 мкМ; Пр. (1cq) 0,25 мкМ; Пр. (1cr) 0,69 мкМ; Пр. (1cs) 7,5 мкМ; Пр. (1ct) 0,024 мкМ; Пр. (1cu) 0,042 мкМ; Пр. (1cv) 0,3 мкМ; Пр. (1cw) 0,49 мкМ; Пр. (1cx) 0,12 мкМ; Пр. (1cy) 0,72 мкМ; Пр. (1cz) 0,066 мкМ; Пр. (1da) 1,8 мкМ; Пр. (1db) 0,031 мкМ; Пр. (1dc) 0,02 мкМ; Пр. (1dd) 0,073 мкМ; Пр. (1de) 0,0049 мкМ; Пр. (1dg) 0,014 мкМ; Пр. (1dh) 0,041 мкМ; Пр. (1di) 0,23 мкМ; Пр. (1dj) 0,25 мкМ; Пр. (1dk) 0,02 мкМ; Пр. (1dl) 0,018 мкМ; Пр. (1dm) 0,0075 мкМ; Пр. (1dn) 0,0055 мкМ; Пр. (1do) 0,03 мкМ; Пр. (1dp) 0,0067 мкМ; Пр. (1dq) 0,037 мкМ; Пр. (1dt) 0,0026 мкМ; Пр. (1du) 0,00039 мкМ; Пр. (1dv) 0,72 мкМ; Пр. (1dw) 0,021 мкМ; Пр. (1dx) 0,035 мкМ; Пр. (1dy) 0,0035 мкМ; Пр. (1dz) 0,099 мкМ; Пр. (1ea) 0,057 мкМ; Пр. (1eb) 0,17 мкМ; Пр. (1ec) 0,013 мкМ; Пр. (1ed) 0,016 мкМ;

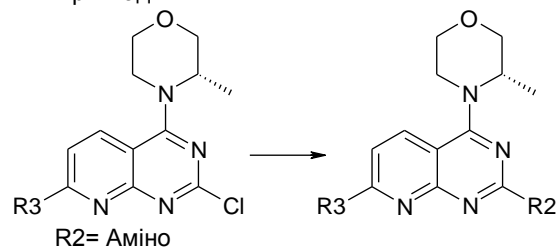
Пр. (1ee) 0,0048 мкМ.

Протестовані у фосфо-Ser473 Акт дослідженні:

Пр. (1df) 0,3813 мкМ; Пр. (1dr) 0,01415 мкМ; Пр.

(1ds) 0,06066 мкМ.

Приклад 2



R3= Арил або гетеро арил

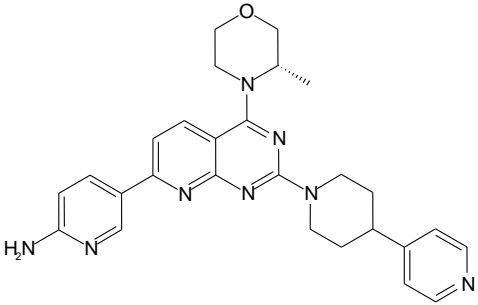
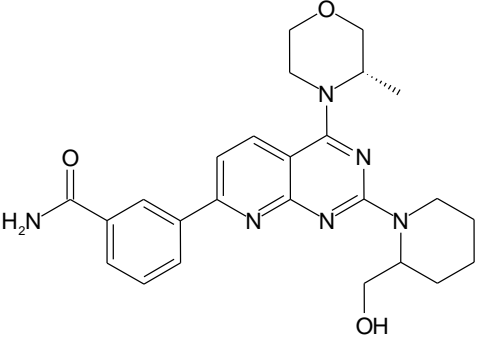
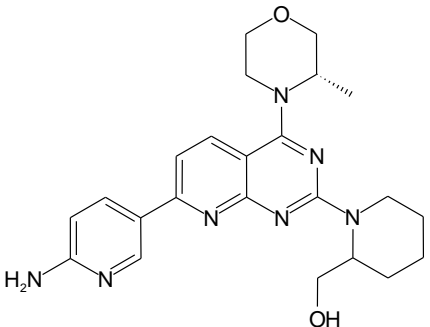
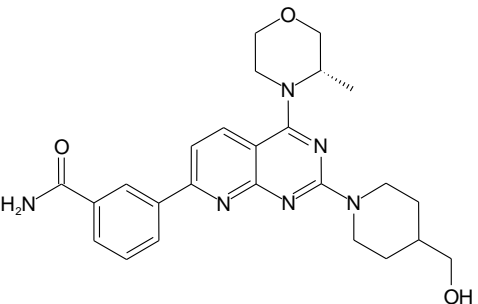
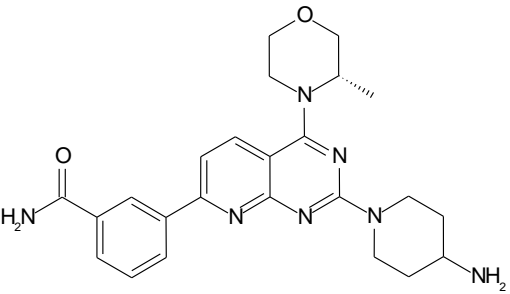
До розчину (0,2 М) підходящого хлор-субстрату (1 еквів.) у діоксані додавали діізопропілетиламін (2 еквів.). Потім до цієї суміші додавали підходящий амін (2 еквів.). Після цього реакцію нагрівали під впливом мікрохвильового опромінення (120 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 10 хвилин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі й отриманий залишок розчиняли в CH₂Cl₂ і промивали H₂O. Органічну фракцію видаляли, висушували (MgSO₄). Неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO₂), одержуючи бажані продукти.

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	M/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
2a	97	3,28	448,3	
2b	99	3,78	439,3	
2c	99	3,31	462,4	
2d	100	3,76	463,3	

213

96304

214

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	M/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
2e	99	3,11	483,3	
2f	99	3,82	463,4	
2g	100	3,39	436,5	
2h	100	3,68	463,4	
2i	98	3,26	448,4	

215

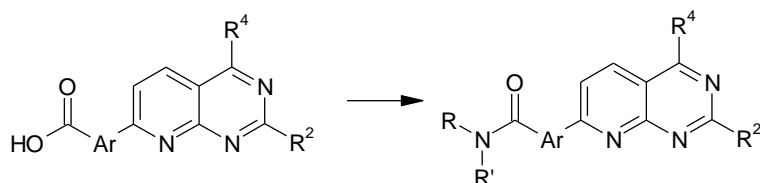
96304

216

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	M/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
2j	100	3,38	450,3	

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (2a) 0,7 мкМ; Пр. (2b) 0,56 мкМ; Пр. (2c) 0,6 мкМ; Пр. (2d) 0,27 мкМ; Пр. (2e) 0,35 мкМ; Пр. (2f) 0,17 мкМ; Пр. (2g) 0,064 мкМ; Пр. (2h) 0,29 мкМ; Пр. (2i) 0,64 мкМ; Пр. (2j) 0,2 мкМ.

Приклад 3:
(Сполуки 3a - 3ab)
R⁴ = (S)-3-метил-морфолін
R² = (S)-3-метил-морфолін
Ar = арил



Карбокси-субстрати описані в Прикладі 1.
Метод: Утворення амідів
Умови А:
Підходящий карбокси-субстрат (1 еквів.) розчиняли в ДМФА (0,067 М). НВТУ (1,2 еквів.) і підходящі аміни (1,05 еквів.) додавали разом з 3 кра-

плями триетиламіну при 0°C. Реакційні посудини герметизували й суміші перемішували в інтервалі від 1 до 12 годин при кімнатній температурі. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищені залишки очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Таблиця 3:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
3a	98	7,36	515,3	A	
3b	82	5,31	518,4	A	

Таблиця 3:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
3c	96	7,2	477,3	A	
3d	96	6,95	533,4	A	
3e	95	7,33	495,3	A	
3f	95	8,34	531,3	A	
3g	98	6,61	519,4	A	
3h	98	6,64	519,4	A	

Таблиця 3:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
3i	99	7,32	533,4	A	
3j	99	8,19	505,4	A	
3k	98	4,15	521,5	A	
3l	99	4,27	513,4	A	
3m	90	4,22	491,3	A	

Таблица 3:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
3n	98	4,35	505,5	A	
3o	95	4,2	493,4	A	
3p	98	4,36	503,4	A	
3q	98	4,31	501,4	A	
3r	95	4,62	519,5	A	

Таблиця 3:

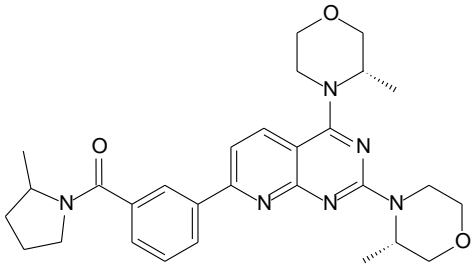
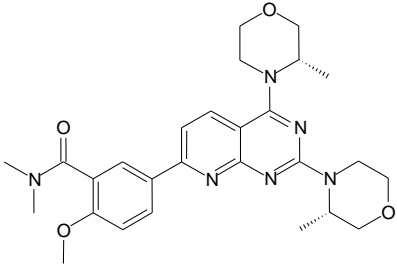
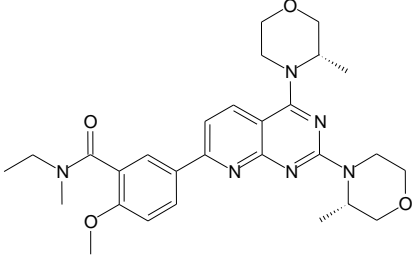
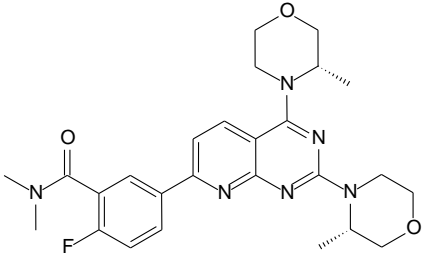
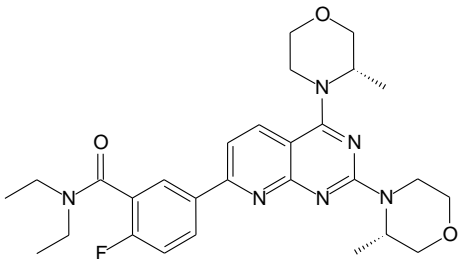
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
3s	99	4,19	517,3	A	
3t	99	3,97	507,4	A	
3u	99	4,07	521,4	A	
3v	96	7,38	495,4	A	
3w	91	8,42	523,3	A	

Таблица 3:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
3x	97	8,44	523,4	A	
3y	97	7,69	511,3	A	
3z	92	8,33	521,3	A	
3aa	86	4,12	509,3	A	
3ab	83	4,19	519,3	A	

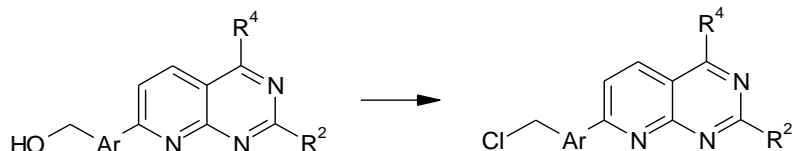
Таблиця 3:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
3ac	100	7,13	477,4	A	
3ad	100	4,00	493,4	A	

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (3a) 0,048 мкМ; Пр. (3b) 0,32 мкМ; Пр. (3c) 0,09 мкМ; Пр. (3d) 0,28 мкМ; Пр. (3e) 0,0047 мкМ; Пр. (3f) 0,28 мкМ; Пр. (3g) 0,0052 мкМ; Пр. (3h) 0,18 мкМ; Пр. (3i) 0,14 мкМ; Пр. (3j) 0,17 мкМ; Пр. (3k) 0,23 мкМ; Пр. (3l) 0,044 мкМ; Пр. (3m) 0,32 мкМ; Пр. (3n) 0,23 мкМ; Пр. (3o) 0,37 мкМ; Пр.

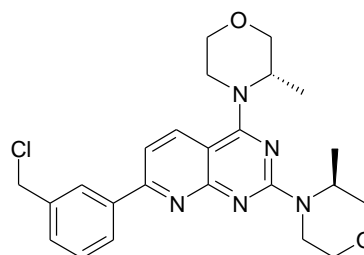
(3p) 0,56 мкМ; Пр. (3q) 0,12 мкМ; Пр. (3r) 0,5 мкМ; Пр. (3s) 0,38 мкМ; Пр. (3t) 0,042 мкМ; Пр. (3u) 0,13 мкМ; Пр. (3v) 0,16 мкМ; Пр. (3w) 0,5 мкМ; Пр. (3x) 0,24 мкМ; Пр. (3y) 0,74 мкМ; Пр. (3z) 0,34 мкМ; Пр. (3aa) 0,026 мкМ; Пр. (3ab) 0,14 мкМ; Пр. (3ac) 1,6 мкМ; Пр. (3ad) 0,066 мкМ.

Приклад 4

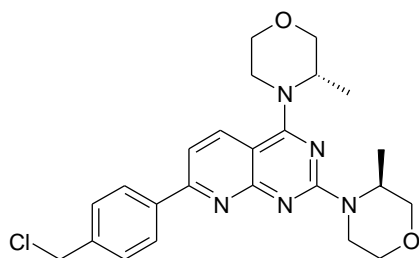


Субстрати бензилових спиртів описані в Прикладі 1.

Підходящий бензиловий спирт (1 еквів.) розчиняли в CH₂Cl₂ (0,08 M). Додавали триетиламін (1 еквів.) при кімнатній температурі, потім додавали тіонілхлорид (2 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 30°C протягом 45 хвилин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між соляним розчином і CH₂Cl₂ і екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 10 до 70 % етилацетату в гексані.

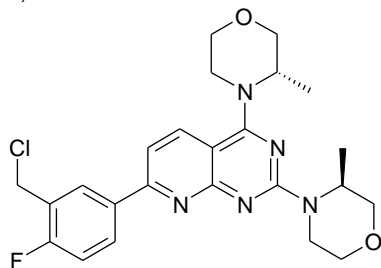


7-(3-Хлорметил-феніл)-2,4-біс-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин: (72 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 454 [M+H]⁺ R/T = 3,15 хв.

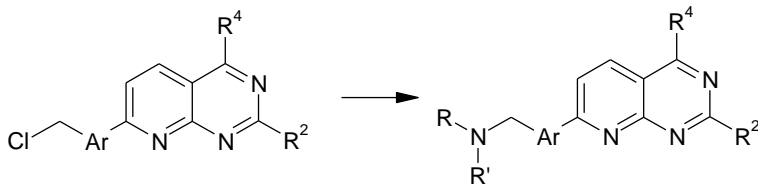


Підходящий бензиловий спирт (1 еквів.) розчиняли в CH_2Cl_2 (0,052 М). Додавали тіонілхлорид (3,3 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 55°C і по краплях додавали розчин триетиламіну (1,7 еквів.) в CH_2Cl_2 (0,044 М) протягом 10 хвилин. Реакційній суміші дозволяли перемішуватися при 30°C протягом 10 хвилин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між соляним розчином і CH_2Cl_2 і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 10 до 50 % етилацетату в гексані.

7-(4-Хлорметил-феніл)-2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піrido[2,3-*d*]піримідин: (65 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,15 хв.



Підходящий бензиловий спирт (1 еквів.) розчиняли в CH_2Cl_2 (0,044 М). Додавали тіонілхлорид (3,3 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 55°C і по краплях додавали розчин триетиламіну (1,7 еквів.) в CH_2Cl_2 (0,044 М) протягом 10 хвилин. Реакційній



Метод: Утворення бензиламінів, простих бензилових ефіром і бензилсульфонів

Умови А:

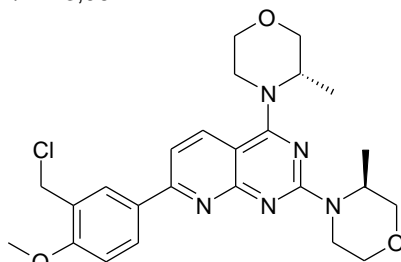
Підходящий хлорбензил-субстрат (1 еквів.) розчиняли в ТГФ (0,067 М). Додавали підходящий амін (80 еквів.), а також триетиламін (1 еквів.). Реакційні посудини герметизували й суміші перемішували протягом 3 - 5 годин при 95°C . Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищені залишки очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови В:

Підходящий хлорбензил-субстрат (1 еквів.) розчиняли в розчині водний аміак /*n*-бутанол (1,5:1) (0,011 М). Реакційну посудину запечатували й су-

суміші дозволяли перемішуватися при 30°C протягом 30 хвилин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між соляним розчином і CH_2Cl_2 і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок використовували без додаткового очищення.

7-(3-Хлорметил-4-фтор-феніл)-2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піrido[2,3-*d*]піримідин: (96 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,96 хв.



Підходящий бензиловий спирт (1 еквів.) розчиняли в CH_2Cl_2 (0,086 М). Додавали триетиламін (2,5 еквів.) і тіонілхлорид (2,5 еквів.). Реакційну суміш нагрівали до 45°C протягом 3 годин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водою й CH_2Cl_2 і екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 10 до 50 % етилацетату у гексані.

7-(3-Хлорметил-4-метокси-феніл)-2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піrido[2,3-*d*]піримідин: (37 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,21 хв.

(Сполуки 4а - 4ак)

R^4 = (S)-3-метил-морфолін

R^2 = (S)-3-метил-морфолін

Ar = арил

міш перемішували протягом 10 хвилин при 140°C . Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови С:

Підходящий хлорбензил-субстрат (1 еквів.) і гідроксид натрію (1 еквів.) розчиняли в етанолі (0,011 М). Реакційну посудину запечатували й суміш перемішували протягом 3 годин при 50°C . Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови D:

Підходящий хлорбензил-субстрат (1 еквів.) розчиняли в ДМФА (0,022 М). Додавали імідазол (3 еквів.) і трет-бутилат калію (3 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Умови E:

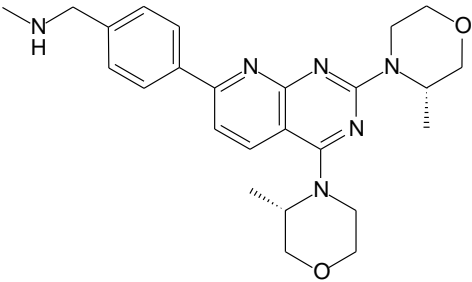
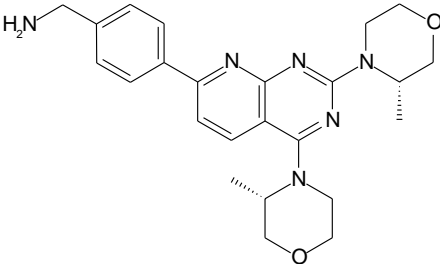
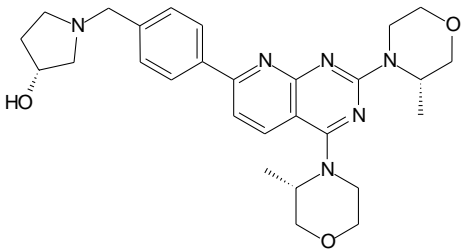
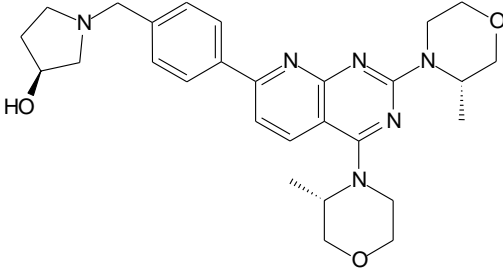
Підходящий хлорбензил-субстрат (1 еквів.) розчиняли в ДМФА (0,066 М). Додавали сульфат натрію (1,3 еквів.). Суміш перемішували протягом 2 годин при 125°C. Після завершення зразок кон-

центрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

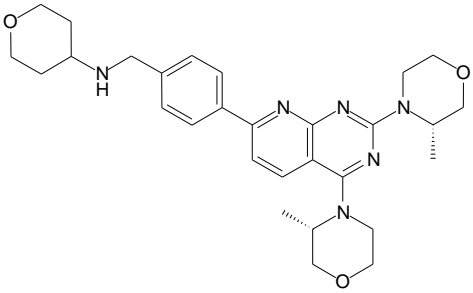
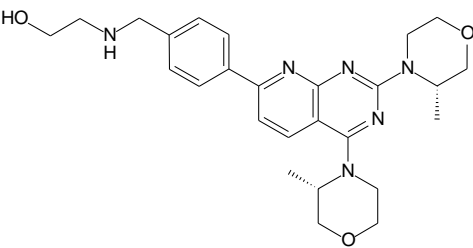
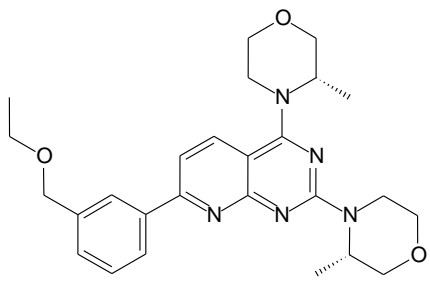
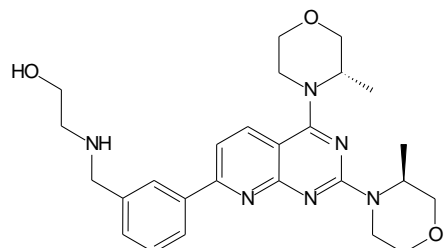
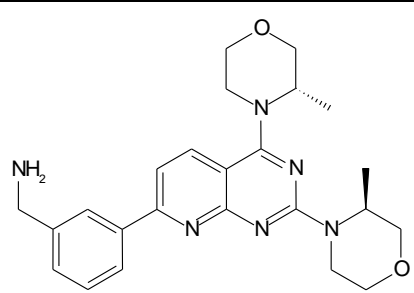
Умови F:

Підходящий хлорбензил-субстрат (1 еквів.), карбонат калію (2,6 еквів.) триетиламін (1 еквів.) і підходящий амін (1,1 еквів.) суспендували в ДМФА (0,028 М). Реакційну посудину запечатували й суміш перемішували протягом 16 годин при 40°C. Після завершення зразок фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали CH_2Cl_2 і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Таблиця 4:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4a	87	3,61	449,3	A	
4b	95	3,41	435,2	B	
4c	99	3,4	505,5	A	
4d	100	3,42	505,5	A	

Таблиця 4:

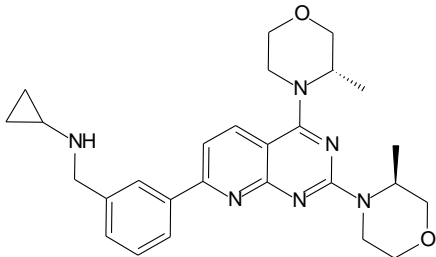
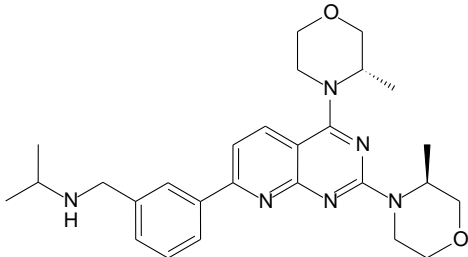
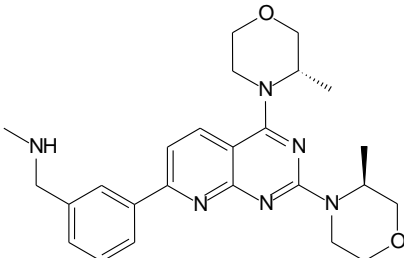
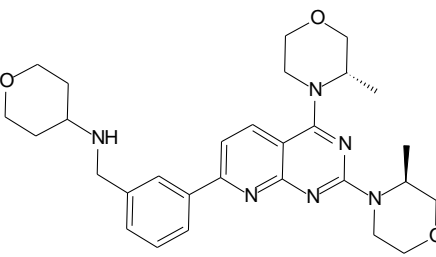
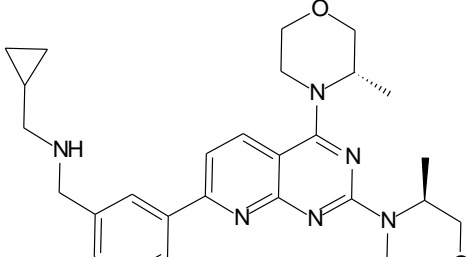
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4e	100	3,44	519,5	A	
4f	100	3,39	479,4	A	
4g	95	4,36	464,4	C	
4h	96	3,4	479,4	A	
4i	95	3,4	435,4	B	

235

96304

236

Таблиця 4:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4j	92	5,6	475,4	A	
4k	94	5,65	477,4	A	
4l	97	5,39	449,4	A	
4m	90	5,6	519,5	A	
4n	96	5,83	489,5	A	

237

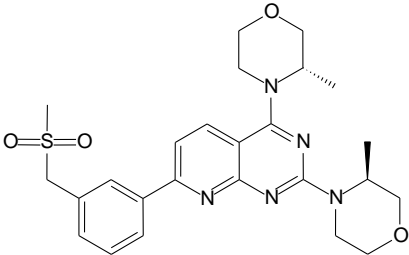
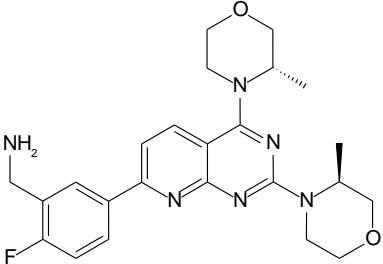
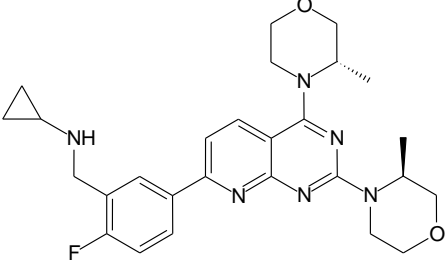
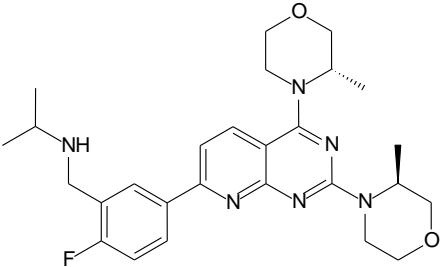
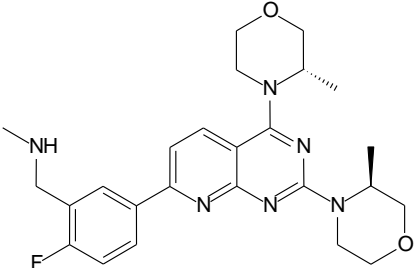
96304

238

Таблица 4:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4o	95	5,56	493,4	A	
4p	26, 69	6,63, 6,78	501,4	A	
4q	99	3,43	486,4	D	
4r	94	3,44	505,5	A	
4s	97	3,44	505,3	A	

Таблиця 4:

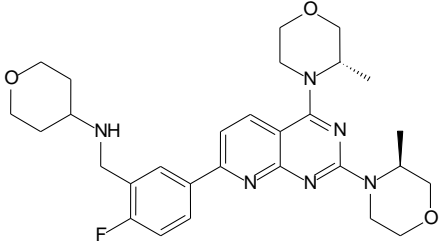
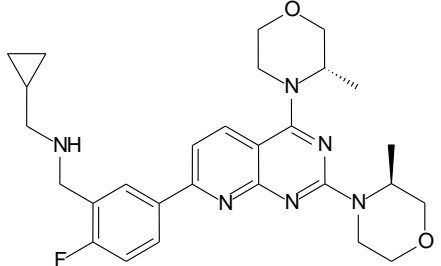
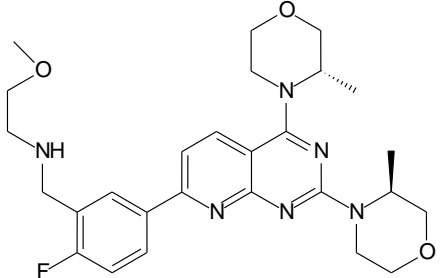
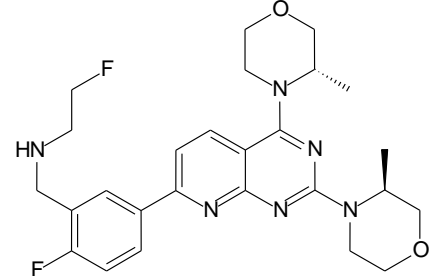
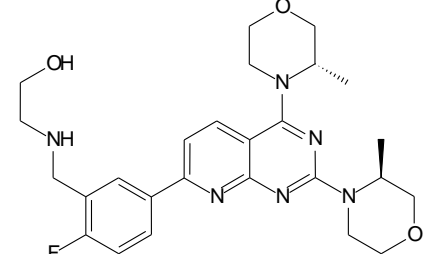
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4t	94	6,06	498,7	Е	
4u	98	3,42	453,4	В	
4v	99	3,63	493,4	А	
4w	99	3,62	495,4	А	
4x	96	3,55	467,4	А	

241

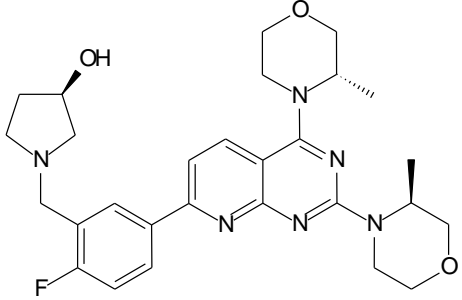
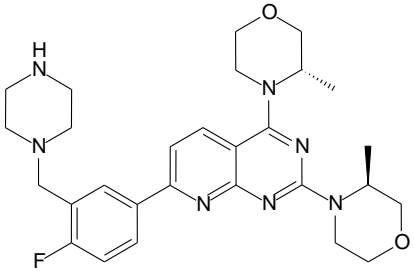
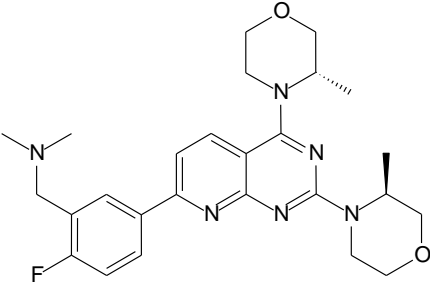
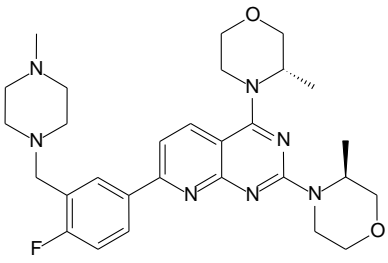
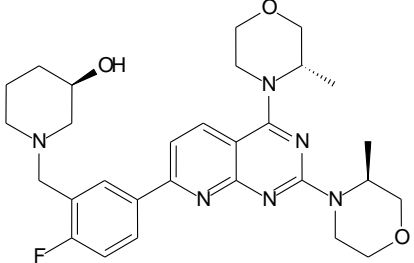
96304

242

Таблиця 4:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4y	99	3,6	537,4	A	
4z	99	3,67	507,4	A	
4aa	97	3,59	511,4	A	
4ab	91	3,58	499,4	A	
4ac	99	3,55	497,4	A	

Таблиця 4:

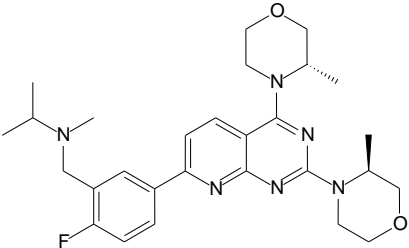
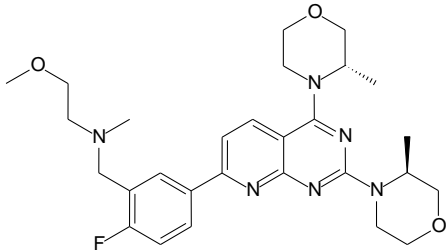
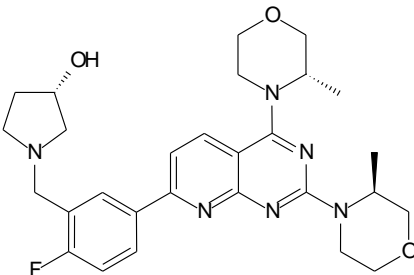
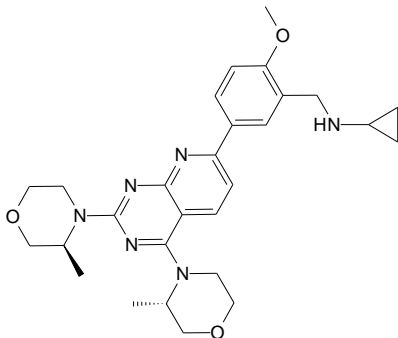
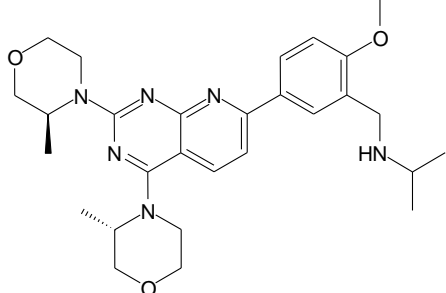
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4ad	99	3,4	523,4	A	
4ae	99	3,47	522,4	A	
4af	99	3,42	481,4	A	
4ag	99	3,49	536,4	A	
4ah	98	3,43	537,5	A	

245

96304

246

Таблиця 4:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4ai	99	3,48	509,4	A	
4aj	99	3,46	525,5	A	
4ak	99	3,42	523,5	A	
4al	99	3,55	505,4	F	
4am	99	3,60	507,4	F	

247

96304

248

Таблиця 4:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4an	99	3,66	533,4	F	
4ao	99	3,77	547,5	F	
4ap	99	3,70	561,4	F	
4aq	99	3,52	549,5	F	

Таблиця 4:

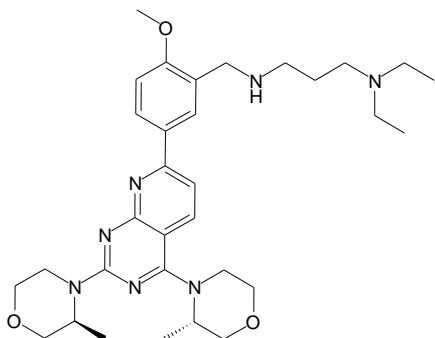
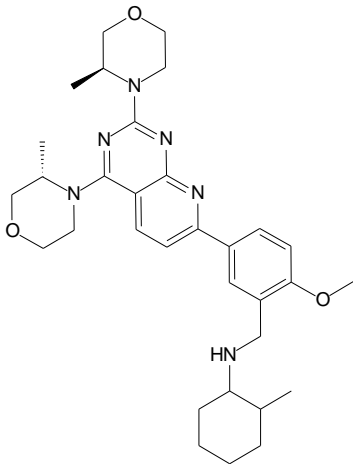
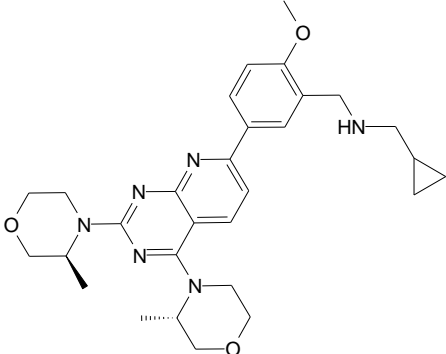
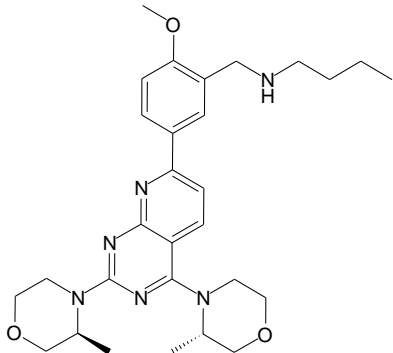
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4ar	99	3,85	571,5	F	
4as	99	3,85	549,5	F	
4at	99	3,76	535,5	F	
4au	99	3,83	549,5	F	

251

96304

252

Таблиця 4:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4av	96	3,32	578,5	F	
4aw	99	3,82	561,5	F	
4ax	99	3,59	519,4	F	
4ay	99	3,66	521,4	F	

Таблиця 4:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4az	99	3,65	521,4	F	
4ba	99	3,46	509,4	F	
4bb	99	3,52	523,4	F	
4bc	99	3,84	561,5	F	

Таблиця 4:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
4bd	99	3,81	599,5	F	
4be	93	3,29	559,4	F	
4bf	99	3,91	575,5	F	

Дані ЯМР для Прикладу 4h
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО δ част. на млн. 8,21 (Ar, d, J = 8,39 Гц, 2H), 8,08-8,01 (Ar, m, 1H), 7,65 (Ar, d, J = 8,49 Гц, 1H), 7,49 (Ar, d, J = 4,85 Гц, 2H), 4,82-4,72 (CH₂, m, 1H), 4,45 (CH₂,+ NH m, 3H), 3,99-

3,82 (CH₂, m, 7H), 3,69 (CH₂, ddd, J = 19,97, 8,86, 5,32 Гц, 8H), 3,53 (CH₂, t, J = 5,65, 5,65 Гц, 2H), 3,29-3,15 (CH₂, m, 2H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H), 1,25 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H)

Дані ЯМР для Прикладу 4г

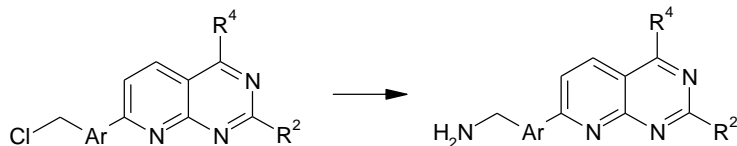
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 δ част. на млн. 8,19 (Ar, s, 1H), 8,03 (Ar, ddd, $J = 8,43, 5,31, 3,28$ Гц, 2H), 7,54-7,37 (Ar, m, 3H), 5,00-4,85 (CH, m, 1H), 4,68-4,56 (CH₂, m, 1H), 4,36 (CH₂, ddd, $J = 6,83, 4,79, 2,16$ Гц, 2H), 4,07-3,92 (CH₂, m, 2H), 3,91-3,66 (CH₂, m, 1H), 3,63-3,49 (CH₂, m, 1H), 3,39 (CH₂, dd, $J = 13,37, 3,58$ Гц, 1H), 3,04-2,92 (CH₂, m, 1H), 2,80 (CH₂, d, $J = 10,30$ Гц, 1H), 2,65 (CH₂, dd, $J = 10,23, 4,92$ Гц, 1H), 2,52-2,39 (CH₂, m, 1H), 2,21 (CH₂, d, $J = 7,02$ Гц, 1H), 1,89-1,73 (CH₂, m, 1H), 1,46 (CH₃, d, $J = 6,77$ Гц, 3H), 1,35 (CH₃, d, $J = 6,81$ Гц, 3H)

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 δ част. на млн. 165,57, 163,03, 162,50, 160,11, 139,06, 134,83, 130,62, 128,81, 127,10, 113,70, 105,06, 71,44, 71,06, 67,41, 67,25, 67,07, 62,87, 60,08, 52,98, 52,49, 47,07, 44,58, 39,47, 35,02, 14,86 і 14,90.

Дані ЯМР для Прикладу 4с

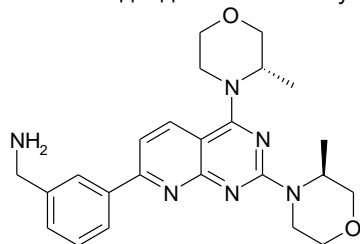
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 δ част. на млн. 8,22 (Ar, s, 1H), 8,11-7,96 (Ar, m, 2H), 7,48 (Ar, dd, $J = 10,85, 7,98$ Гц, 3H), 4,99-4,86 (CH, m, 1H), 4,68-4,55 (CH, m, 1H), 4,44-4,30 (CH₂, m, 2H), 4,06-3,92 (CH₂, m, 2H), 3,93-3,65 (CH₂, m, 10H), 3,62-3,50 (CH₂, m, 1H), 3,39 (CH₂, dd, $J = 13,39, 3,57$ Гц, 1H), 3,14-3,01 (CH₂, m, 1H), 2,88 (CH₂, d, $J = 10,59$ Гц, 1H), 2,77-2,67 (CH₂, m, 1H), 2,63-2,43 (CH₂, m, 1H), 2,31-2,14 (CH₂, m, 1H), 1,92-1,79 (CH₂, m, 1H), 1,47 (CH₃, d, $J = 6,77$ Гц, 3H), 1,35 (CH₃, d, $J = 6,81$ Гц, 3H)

^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3 δ част. на млн. 165,56, 163,03, 162,34, 160,12, 139,16, 134,89, 130,80, 128,94, 128,91, 127,39, 113,69, 105,11, 71,44, 71,21, 71,06, 67,40, 67,06, 62,61, 59,93, 52,98, 52,42,



Бензилхлорид субстрати описані в Прикладі 4.

Підходящий бензилхлорид (1 еквів.) розчиняли в розчині гідроксиду амонію й н-бутанолу (1,5:1) (0,01 М). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (140 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 10 хвилин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між соляним розчином і етилацетатом і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 5 % метанолу в CH_2Cl_2 .



3-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-д]піримідин-7-іл]-бензиламін: (81 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

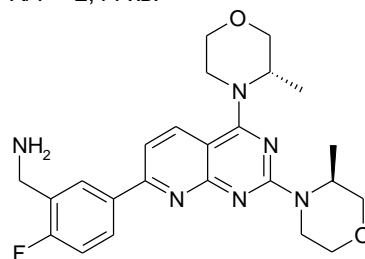
47,08, 44,58, 39,47, 34,88, 31,73, 22,80, 14,86 і 14,91.

Протестовані в біологічному дослідженні: Пр. (4f) 0,001967 мкМ.

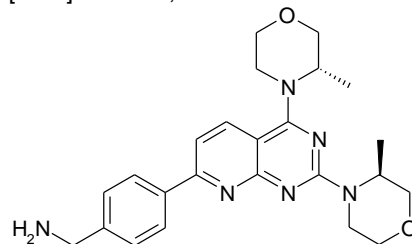
Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (4a) 0,0016 мкМ; Пр. (4b) 0,025 мкМ; Пр. (4c) 0,093 мкМ; Пр. (4d) 0,013 мкМ; Пр. (4e) 0,0019 мкМ; Пр. (4f) <0,0027 мкМ; Пр. (4g) 0,13 мкМ; Пр. (4h) 0,031 мкМ; Пр. (4i) 0,027 мкМ; Пр. (4j) 0,054 мкМ; Пр. (4k) 0,016 мкМ; Пр. (4l) 0,0091 мкМ; Пр. (4m) 0,015 мкМ; Пр. (4n) 0,0071 мкМ; Пр. (4o) 0,021 мкМ; Пр. (4p) 0,17 мкМ; Пр. (4q) 0,13 мкМ; Пр. (4r) 0,04 мкМ; Пр. (4s) 0,029 мкМ; Пр. (4t) 0,09 мкМ; Пр. (4u) 0,027 мкМ; Пр. (4v) 0,14 мкМ; Пр. (4w) 0,028 мкМ; Пр. (4x) 0,12 мкМ; Пр. (4y) 0,13 мкМ; Пр. (4z) 0,13 мкМ; Пр. (4aa) 0,21 мкМ; Пр. (4ab) 1,1 мкМ; Пр. (4ac) 0,087 мкМ; Пр. (4ad) 0,081 мкМ; Пр. (4ae) 0,16 мкМ; Пр. (4af) 0,58 мкМ; Пр. (4ag) 0,54 мкМ; Пр. (4ah) 0,2 мкМ; Пр. (4ai) 0,22 мкМ; Пр. (4aj) 0,46 мкМ; Пр. (4ak) 0,015 мкМ; Пр. (4al) 0,064 мкМ; Пр. (4am) 0,024 мкМ; Пр. (4an) 0,095 мкМ; Пр. (4ao) 0,064 мкМ; Пр. (4ap) 0,11 мкМ; Пр. (4aq) 0,012 мкМ; Пр. (4ar) 0,06 мкМ; Пр. (4as) 0,091 мкМ; Пр. (4at) 0,12 мкМ; Пр. (4au) 0,096 мкМ; Пр. (4av) 0,0038 мкМ; Пр. (4aw) 0,11 мкМ; Пр. (4ax) 0,1 мкМ; Пр. (4ay) 0,14 мкМ; Пр. (4az) 0,038 мкМ; Пр. (4ba) 0,013 мкМ; Пр. (4bb) 0,032 мкМ; Пр. (4bc) 0,076 мкМ; Пр. (4bd) 0,12 мкМ; Пр. (4be) 0,049 мкМ; Пр. (4bf) 0,059 мкМ.

Приклад 5

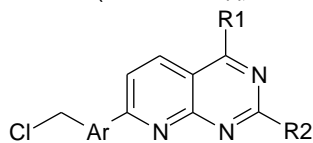
R/T = 2,44 хв.



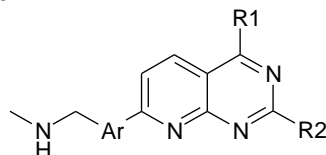
5-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-д]піримідин-7-іл]-2-фтор-бензиламін: (85 % вихід, 98 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,21 хв.



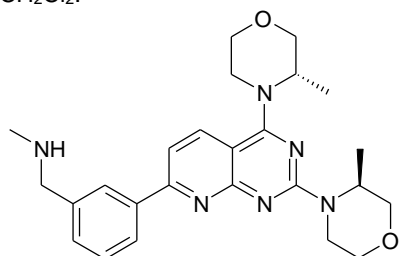
4-[2,4-біс-(3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензиламін: (95 % вихід, 97 %



чистота) m/z (PX-MC, ESP): 435 $[M+H]^+$ R/T = 2,36 хв.

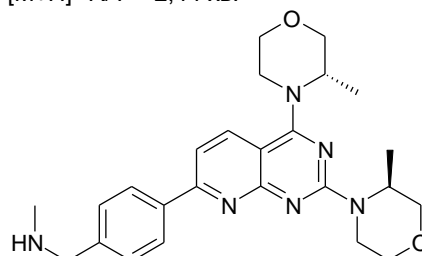


Підходящий бензилхлорид (1 еквів.) розчиняли в 2 М розчині метиламіну в ТГФ (80 еквів.). Додавали триетиламін (1 еквів.). Реакційну суміш перемішували при 95°C протягом 2,5 годин. Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі й залишок розводили етилацетатом і н-бутанол і органічну фазу промивали за допомогою соляного розчину, висушували ($MgSO_4$), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 7 % метанолу в CH_2Cl_2 .



{3-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-

піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензил)-метил-амін: (77 % вихід, 94 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 449 $[M+H]^+$ R/T = 2,44 хв.

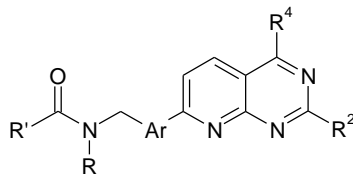
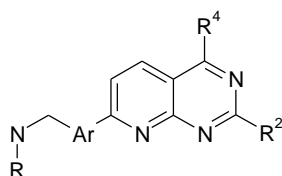


{4-[2,4-біс-(3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-бензил)-метил-амін: (93 % вихід, 87 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 449 $[M+H]^+$ R/T = 2,40 хв.

Методики синтезу Прикладів 5а - 5z

R^4 = (S)-3-метил-морфолін

R^2 = (S)-3-метил-морфолін



Умови А:

Підходящий амінобензил-субстрат (1 еквів.) розчиняли в CH_2Cl_2 (0,035 М). Потім додавали підходящий ацилхлорид або оцтовий ангідрид (2 еквів.), а також триетиламін (1 еквів.). Суміші перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищені залишки очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови В:

Підходящий метиламінобензил-субстрат (1 еквів.) розчиняли в CH_2Cl_2 (0,035 М). Додавали підходящий ацилхлорид або оцтовий ангідрид (2 еквів.), а також триетиламін (1 еквів.). Суміші перемішували протягом 12 годин при 95°C. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищені залишки очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Таблиця 5:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z $[M+H]^+$	Умови	Структура Прикладу
5а	98	4,02	477,4	А	

Таблица 5:

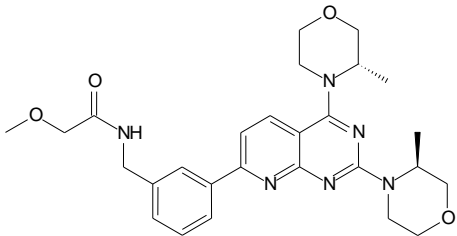
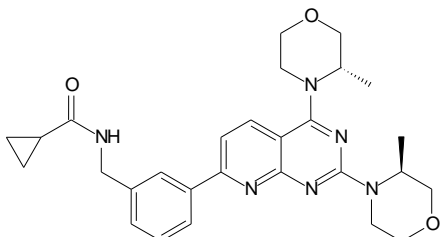
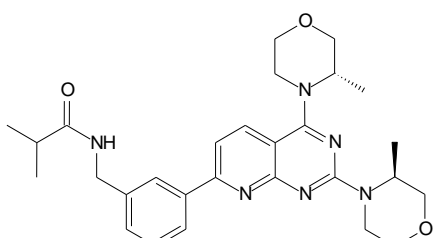
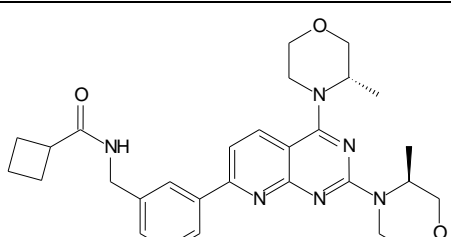
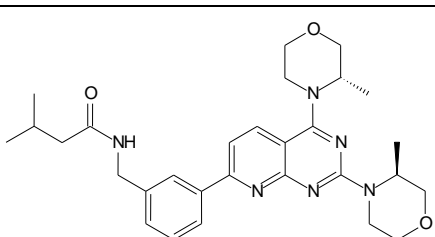
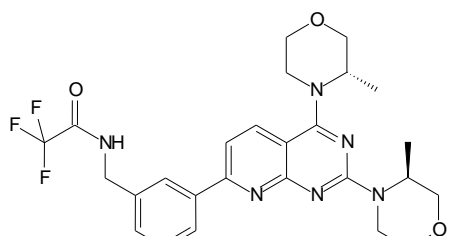
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
5b	99	4,12	507,4	A	
5c	99	4,22	503,4	A	
5d	99	4,27	505,4	A	
5e	99	4,34	517,4	A	
5f	99	4,41	519,4	A	
5g	99	4,51	531,3	A	

Таблица 5:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
5h	98	4,17	491,4	B	
5i	99	4,17	521,5	B	
5j	98	4,39	517,4	B	
5k	98	4,48	519,5	B	
5l	99	4,58	531,5	B	
5m	99	4,64	533,5	B	

Таблица 5:

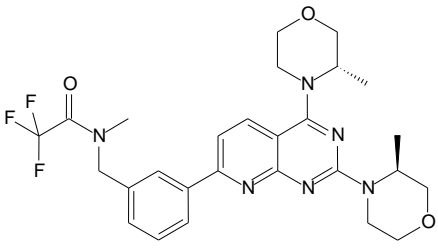
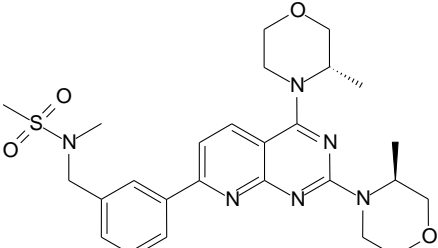
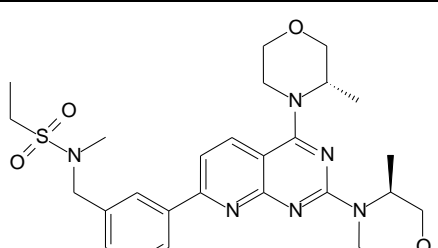
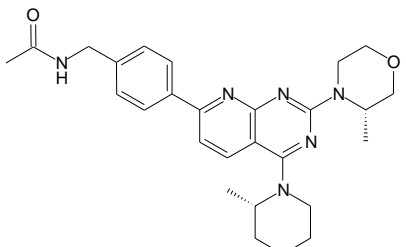
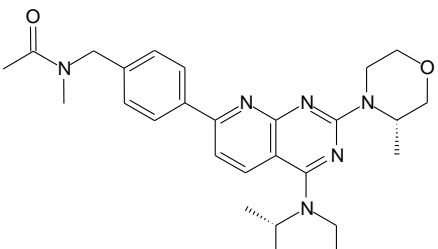
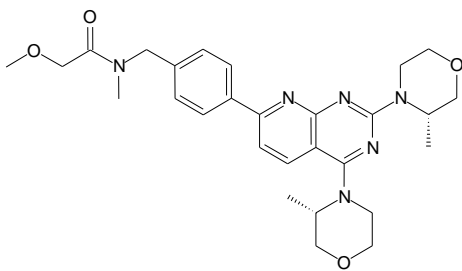
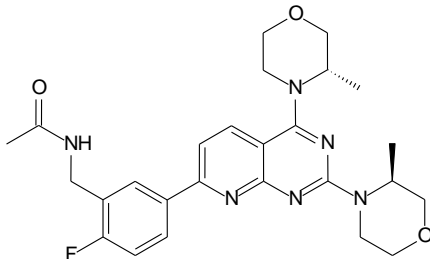
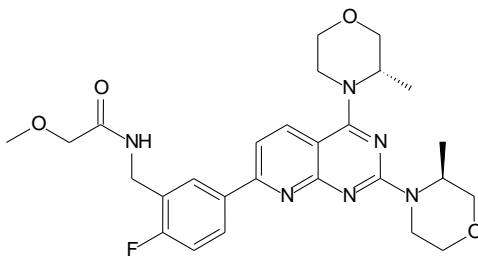
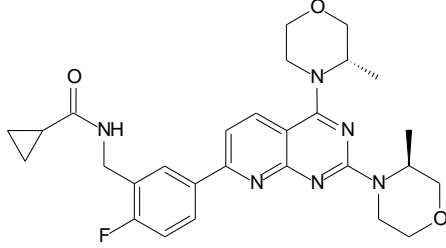
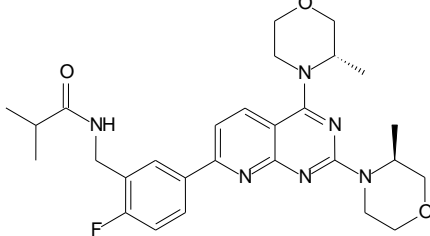
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
5n	98	4,73	545,4	В	
5o	100	4,38	527,4	С	
5p	99	4,51	541,4	С	
5q	99	3,8	477,4	А	
5r	98	3,93	491,4	В	

Таблица 5:

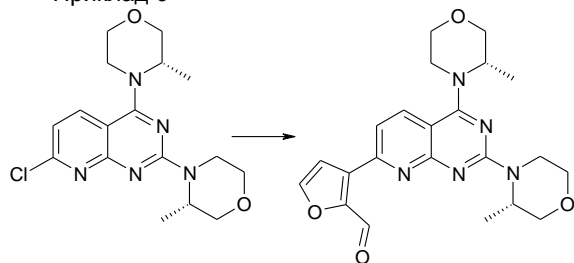
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
5s	99	3,93	521,4	В	
5t	100	3,94	495,4	А	
5u	100	4,02	525,4	А	
5v	100	4,16	521,4	А	
5w	100	4,19	523,4	А	

Таблиця 5:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
5x	100	4,27	535,4	A	
5y	100	4,32	537,5	A	
5z	98	4,38	549,5	A	

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (5a) 0,023 мкМ; Пр. (5b) 0,054 мкМ; Пр. (5c) 0,12 мкМ; Пр. (5d) 0,12 мкМ; Пр. (5e) 0,12 мкМ; Пр. (5f) 0,37 мкМ; Пр. (5g) 0,12 мкМ; Пр. (5h) 0,19 мкМ; Пр. (5i) 0,2 мкМ; Пр. (5j) 0,31 мкМ; Пр. (5k) 0,89 мкМ; Пр. (5l) 0,049 мкМ; Пр. (5m) 1,4 мкМ; Пр. (5n) 0,64 мкМ; Пр. (5o) 0,12 мкМ; Пр. (5p) 0,5 мкМ; Пр. (5q) 0,091 мкМ; Пр. (5r) 0,56 мкМ; Пр. (5s) 0,67 мкМ; Пр. (5t) 0,057 мкМ; Пр. (5u) 0,16 мкМ; Пр. (5v) 0,14 мкМ; Пр. (5w) 0,16 мкМ; Пр. (5x) 0,29 мкМ; Пр. (5y) 0,44 мкМ; Пр. (5z) 1,4 мкМ.

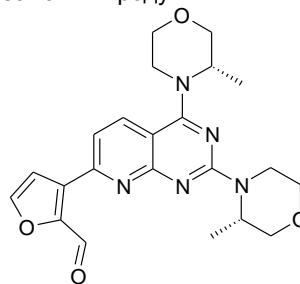
Приклад 6



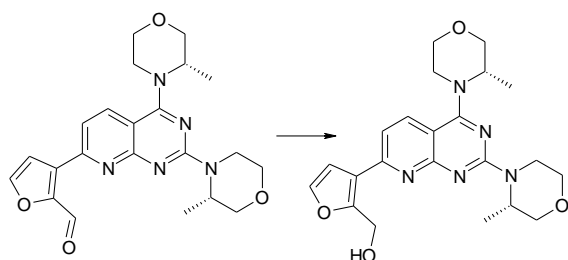
Хлор-субстрат описані в Прикладі 1.

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в н-бутанолі (0,055 М). 2-формілфуран-3-бороновий кислоти (1,0 еквів.), карбонату калію (1,2 еквів.), і додавали тетра-

кіс(трифенілфосфін)паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (110 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 15 хвилин. Після завершення реакційну суміш фільтрували через картридж діоксиду кремнію й фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи 40 % етилацетатом у гексані, одержуючи бажаний продукт.



3-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-фуран-2-карбальдегід: (26 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-МС, ESP): 424 [M+H]⁺ R/T = 2,81 хв. (Сполука 6a)



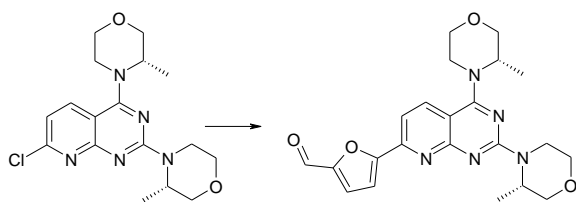
Вищеописаний продукт розчиняли в ТГФ (0,018 М) і додавали борогідрид натрію (2 еквів.). Цієї суміші дозволяли перемішуватися при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Після завершення реакційну суміш фільтрували через картридж діоксиду кремнію й фільтрат концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Таблиця 6:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
6a	96	6,89	426,3	

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (6a) 0,013 мкМ.

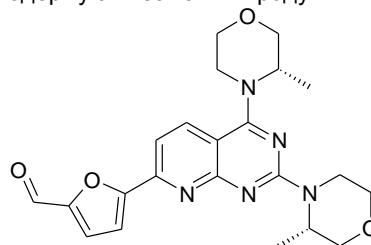
Приклад 7



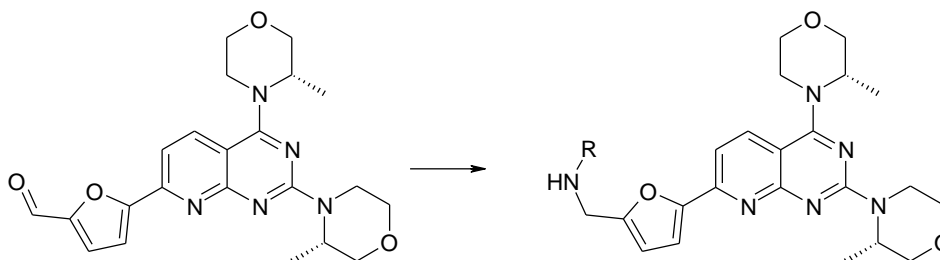
Хлор-субстрат описаний у Прикладі 1.

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в діоксані (0,16 М). Додавали 5-форміл-2-фурилборонову кислоту (1,05 еквів.), трикалійфосфат (1,5 еквів.) і біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (170 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 45 хвилин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водою й CH₂Cl₂ і

екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 40 до 100 % етилацетату в гексані, одержуючи бажаний продукт.



5-[2,4-біс-(3-метил-морфолін-4-іл)-піrido[2,3-d]піримідин-7-іл]-фуран-2-карбоксальдегід: (100 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 424 [M+H]⁺ R/T = 2,75 хв.
(Сполуки 7a - 7k)



Підходящий формілфуран-субстрат (1 еквів.) розчиняли в розчині ТГФ/CH₂Cl₂ (1:1) (0,036 М). Додавали підходящі аміни (2,2 еквів.) борогідрид натрію (2,4 еквів.) і оцтову кислоту (0,03 еквів.).

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали метанолом і потім концентрували

273

96304

274

у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи ба-

жані продукти.

Таблиця 7:

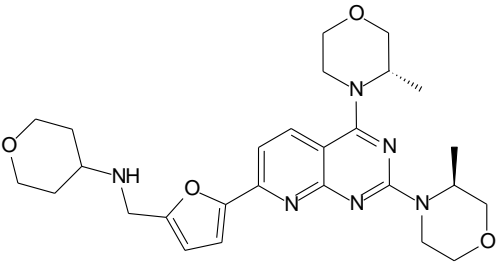
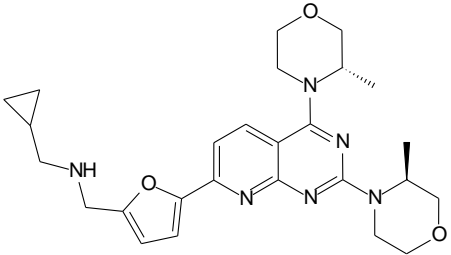
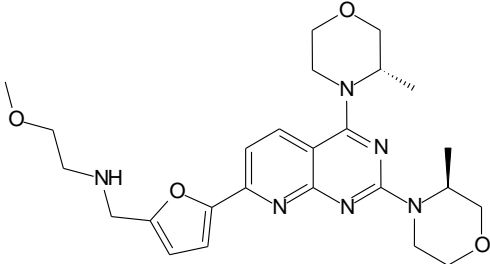
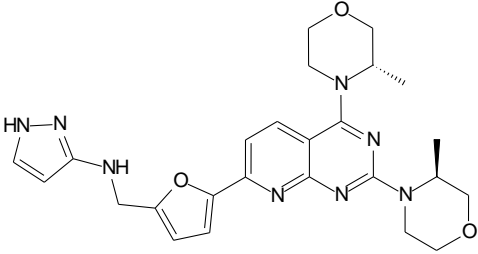
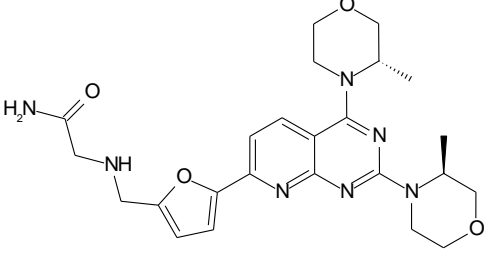
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
7a	97	3,2	496,4	
7b	99	3,32	469,4	
7c	99	3,49	439,4	
7d	99	3,51	453,4	
7e	99	3,58	465,4	

275

96304

276

Таблиця 7:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
7f	97	3,53	509,4	
7g	98	3,61	479,4	
7h	99	3,56	483,4	
7i	95	3,86	491,4	
7j	98	3,46	482,4	

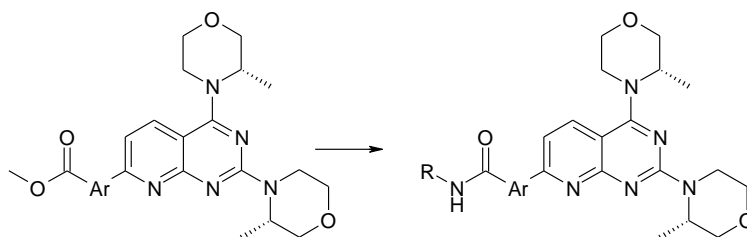
Таблиця 7:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
7k	99	3,54	467,4	

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (7a) 0,59 мкМ; Пр. (7b) 0,13 мкМ; Пр. (7c) 0,091 мкМ; Пр. (7d) 0,097 мкМ; Пр. (7e) 0,15 мкМ; Пр. (7f) 0,12 мкМ; Пр. (7g) 0,17 мкМ; Пр.

(7h) 0,33 мкМ; Пр. (7i) 0,079 мкМ; Пр. (7j) 0,12 мкМ; Пр. (7k) 0,14 мкМ.

Приклад 8
(Сполуки 8a - 8b)

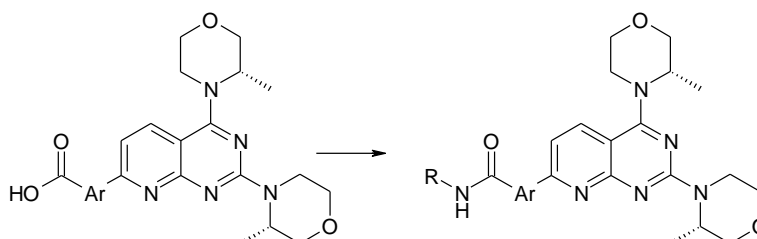


Субстрати метилбензойних ефірів описані в Прикладі 1.

Умови А:

Приклад 1ba (1 еквів.) розчиняли в діоксані (0,16 М). Додавали етаноламін (51,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 50 хвилин. Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 до 5 % MeOH в CH₂Cl₂, і одержували бажаний продукт.

Умови В:



Умови С:

До розчину підходящого похідного карбонової кислоти (1 еквів.), суспендованого в CH₂Cl₂, додавали НВТУ (1,3 еквів.), потім додавали діізопропілетиламін (3 еквів.). Суміш охолоджували (-78 °С) і

Приклад 1bg (1 еквів.) розчиняли в діоксані (0,05 М). Додавали етаноламін (2,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 2 X 20 хвилин. Після завершення реакційну суміш концентрували у вакуумі. Реакційну суміш розподіляли між водою й CH₂Cl₂ і екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи градієнт від 0 до 5 % MeOH в CH₂Cl₂, і одержували бажаний продукт.

додавали підходящий амін (1,1 еквів.). Суміш перемішували протягом 3 годин, потім концентрували насухо й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Таблиця 8:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
8a	100	3,75	493,5	A	
8b	99	3,86	523,5	B	
8c	97	3,79	465,3	C	
8d	98	3,70	507,4	C	

Дані ЯМР для Прикладу 8a

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,55 (Ar, s, 1H), 8,09 (Ar, d, J = 7,85 Гц, 1H), 7,95 (Ar, d, J = 8,42 Гц, 1H), 7,86 (Ar, d, J = 7,86 Гц, 1H), 7,49-7,33 (Ar, m, 2H), 4,89-4,75 (CH, m, 1H), 4,56-4,46 (CH, m, 1H), 4,38-4,26 (CH₂, m, 1H), 3,97-3,87 (CH₂, m, 2H), 3,85-3,75 (CH₂, m, 4H), 3,72-3,55 (CH₂, m, 7H), 3,53-3,44 (CH₂, m, 1H), 3,34-3,24 (CH₂, m, 1H),

1,41 (CH₃, d, J = 6,77 Гц, 3H), 1,28 (CH₃, d, J = 6,82 Гц, 3H).

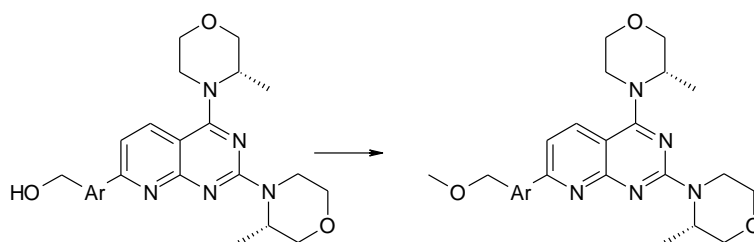
Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (8a) 0,028 мкМ; Пр. (8b) 0,079 мкМ; Пр. (8c) 0,13 мкМ; Пр. (8d) 2 мкМ.

Приклад 9
(Сполука 9a)

281

96304

282



Субстрат бензилового спирту описаний у Прикладі 1.

Приклад 1bc (1 еквів.) розчиняли в ТГФ (0,022 М). Додавали трет-бутилат натрію (3,0 еквів.) і йодметан (10,0 еквів.). Реакційну посудину перемішували при кімнатній температурі протягом 48

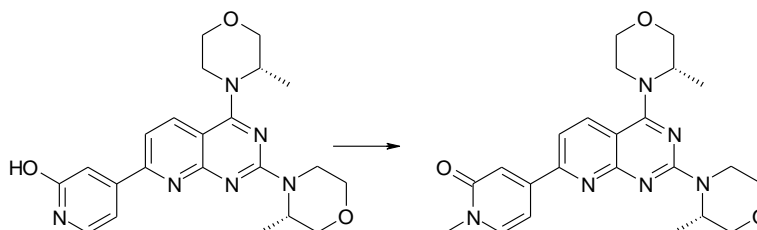
годин. Після завершення зразок фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали EtOAc і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Таблиця 9:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
9a	100	2,87	468,4	

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (9a) 0,088 мкМ.

Приклад 10
(Сполука 10a)



Піридиноновий субстрат описаний у Прикладі 13.

Приклад 13c (1 еквів.) розчиняли в ДМФА (0,1 М). Додавали карбонат калію (1,1 еквів.) і йодметан (1,1 еквів.). Реакційну посудину перемішували

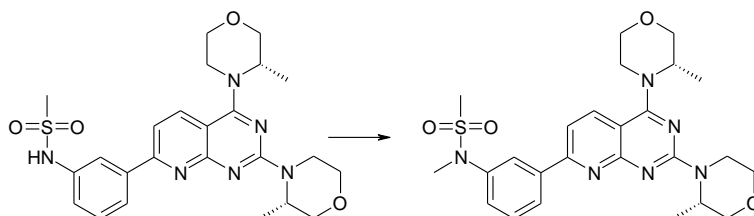
при 100°C протягом 2 годин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Таблиця 10:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
10a	100	3,67	437,2	

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (10a) 0,11 мкМ.

Приклад 11
(Сполука 11a)



Сульфонамідний субстрат описаний у Прикладі 1.

Приклад 1a (1 еквів.) розчиняли в ДМФА (0,1 М). Додавали карбонат калію (2,0 еквів.) і йодметан (1,5 еквів.). Реакційну посудину нагрівали при

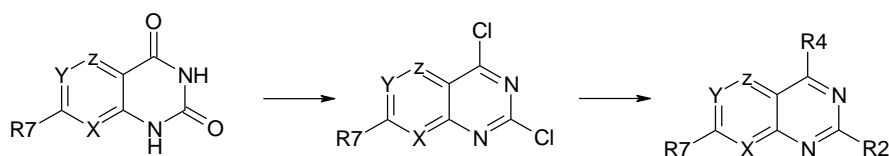
100°C протягом 2 годин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Таблиця 11:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
11a	87	4,11	513,3	

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (11a) 0,37 мкМ.

Приклад 12



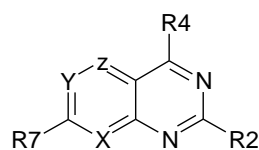
До розчину підходящого 7-замещеного-1Н-птеридин-2,4-діону (1 еквів.) у безводному толуолі (достатньому для одержання 0,1 М розчину) додавали основу Х'юніга (3 еквів.). До реакційної посу-

дини приєднували зворотний холодильник і суміш нагрівали, в інертній атмосфері до 70 °С протягом 30 хвилин. Після цього, реакцію охолоджували до 40 °С, відразу після цього додавали POCl₃ (3 ек-

вів.). Після цього суміш нагрівали, при перемішуванні, до 110 °C протягом 3 годин. Після завершення, реакцію охолоджували й концентрували у вакуумі, одержуючи смоляний залишок, який розчиняли в мінімальному об'ємі CH₂Cl₂ і фільтрували через товстий шар діоксиду кремнію. Отриманий фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи бажаний 2,4-дихлор-7-замещений-птеридиновий продукт (звичайно вихід 65-99 %) у підходяще чистій формі для застосування без будь-якого додаткового очищення.

2,4-Дихлор-7-п-толіл-птеридин; R7=толуїл, R2=Cl, R4=Cl, X=N, Y=C, Z=N: (61 % вихід, 99 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): Не іонізується, R/T = 3,27 хв.

2,4-дихлор-7-феніл-птеридин; R7=феніл, R2=Cl, R4=Cl, X=N, Y=C, Z=N: (66 % вихід, 99 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): Не іонізується, R/T = 3,10 хв.



До охолодженого (-5 °C) розчину підходящого аміну (1 еквів. = R4) в N,N-диметилацетаміді (достатньому для одержання 0,2 М розчину) додавали підходящий 2,4-дихлор-7-замещений-птеридин (1 еквів. додавали у вигляді 0,04 М розчину в N,N-диметилацетаміді). Приблизно через 10 хвилин додавали основу Х'юніга (1 еквів.) і отриману суміш перемішували при -5 °C протягом 30 хвилин. Після цього, реакції дозволяли нагрітися до кімнатної температури, відразу після цього додавали підходящий амін (1 еквів. = R2) і потім основу Х'юніга (1 еквів.). Отриману суміш нагрівали до 60 °C і витримували при цій температурі, при перемішуванні, протягом 16 годин. Після завершення, суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури, потім очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Таблиця 12:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
12a	99	5,33	421,5	
12b	96	5,55	435,4	
12c	95	10,29	421,3	

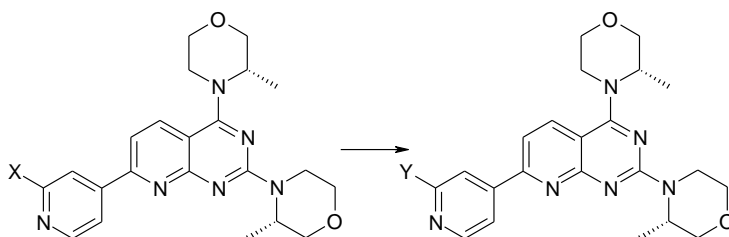
Таблиця 12:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
12d	94	9,48	407,2	
12e	94	9,48	356,2	

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (12a) 0,02669 мкМ; Пр. (12b) 0,2147 мкМ; Пр. (12c) 0,04872 мкМ; Пр. (12d) 0,0263 мкМ;

Пр. (12e) 0,5414 мкМ.

Приклад 13
(Сполуки 13a - 13f)



Піридинові субстрати описані в Прикладі 1.

Умови А:

Приклад 1w (1 еквів.) розчиняли в розчині безводний ТГФ/метанол (1:1) (0,057 М). Додавали гідрид натрію (4,5 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин в атмосфері азоту. Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 40 хвилин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Умови В:

Приклад 1w (1 еквів.) розчиняли в безводному ТГФ (0,057 М). Додавали диметилетаноламін (10,0 еквів.) і гідрид натрію (5,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин в атмосфері азоту. Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 20 хвилин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної

ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Умови С:

Приклад 1au (1 еквів.) розчиняли в ДМСО (0,59 М). Додавали 8 н. водний розчин гідроксиду натрію (50,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 20 хвилин. Після завершення обережно додавали концентровану водну НСl. Суміш нейтралізували за допомогою 2 н. водного розчину гідроксиду натрію. Суспензію розводили метанолом потім фільтрували через керамічну ліжку. Фільтрат концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови D:

Приклад 1au (1 еквів.) розчиняли в NMP (0,1 М). Додавали ціанід калію (20,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 46 годин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водою й CH₂Cl₂. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO₄), фільтрували

ли й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 50 до 100 % етилацетату в гексані, і одержували бажаний продукт.

Умови Е:

Приклад 1аі (1 еквів.) розчиняли в NMP (0,1 М). Додавали ціанід калію (20,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 46 годин. Після завершення реакційну суміш розподіляли між водою й CH₂Cl₂. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи спочатку від 50 до 100 % ети-

лацетату в гексані, потім елюючи за допомогою 10 % метанолу в CH₂Cl₂. Потім неочищені фракції додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Умови F:

Приклад 1аh (1 еквів.) розчиняли в NMP (0,1 М). Додавали ціанід калію (8,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (180 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 40 хвилин. Після завершення зразок фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали EtOAc і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Таблиця 13:

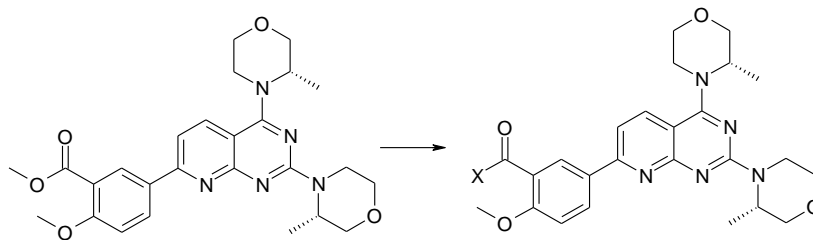
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
13a	99	4	437,3	A	
13b	99	3,42	494,4	B	
13c	97	5,77	423,4	C	
13d	97	3,96	432,4	D	

Таблиця 13:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
13e	98	6,62	450,2	E	
13f	99	3,93	432,3	F	
13g	89	5,03	478,4		

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (13a) 0,2 мкМ; Пр. (13b) 0,33 мкМ; Пр. (13c) 0,14 мкМ; Пр. (13d) 0,48 мкМ; Пр. (13e)

0,19 мкМ; Пр. (13f) 0,16 мкМ; Пр. (13g) 0,11 мкМ.
Приклад 14
(Сполуки 14a-14b)



Складноефірний субстрат описаний у Прикладі 1.

Гідроліз складного ефіру:

Умови А

Приклад 1bg (1 еквів.) розчиняли в метанолі (0,2 М). Додавали 1М водний розчин гідроксиду натрію (5,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після завершення реакційну суміш нейтралізували за допомогою 1М водної НСІ і концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 10 % MeOH в CH₂Cl₂, одержуючи бажаний продукт.

Утворення амідів:

Умови В

Приклад 1bg (1 еквів.) суспендували в ТГФ (0,05 М). По краплях додавали тіонілхлорид (2,5 еквів.) при 40°C. Потім реакційну суміш нагрівали протягом години при 40°C. Після цього в реакційну суміш повільно барботували газоподібний аміак. Потім додавали ТГФ для подальшого розведення (0,025 М) і реакційну суміш нагрівали протягом години при 40°C. Після завершення реакційну суміш охолоджували й концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між водою й CH₂Cl₂. Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO₄), фільтрували й концентру-

вали у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі,

елюючи від 0 до 5 % MeOH в CH₂Cl₂, одержуючи бажаний продукт.

Таблиця 14:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
14a	98	3,95	480,5	A	
14b	98	7,09	479,4	B	

Дані ЯМР для Прикладу 14a

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,82-8,69 (Ar, m, 1H), 8,68-8,56 (Ar, m, 1H), 8,03-7,90 (Ar, m, 1H), 7,52-7,39 (Ar, m, 1H), 7,18-7,05 (Ar, m, 1H), 4,92-4,80 (CH, m, 1H), 4,61-4,47 (CH, m, 1H), 4,37-4,27 (CH₂, m, 1H), 4,07 (OCH₃, s, 3H), 4,00-3,87 (CH₂, m, 2H), 3,85-3,60 (CH₂, m, 6H), 3,57-3,24 (CH₂, m, 3H), 1,41 (CH₃, d, J = 6,65 Гц, 3H), 1,30 (CH₃, d, J = 6,74 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,33, 134,98, 134,96, 132,64, 132,61, 132,58, 119,77, 112,83, 112,11, 100,01, 71,29, 70,90, 67,24, 66,91, 52,80, 46,96, 44,44, 39,34 і 14,74.

Дані ЯМР для Прикладу 14b

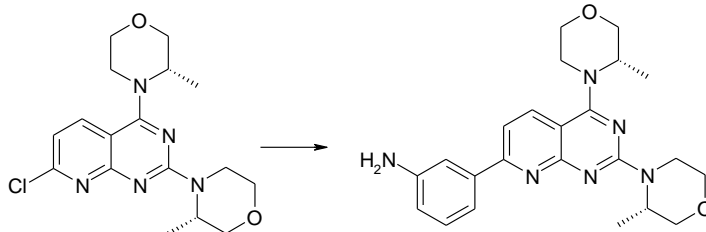
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,83 (Ar, d, J = 2,46 Гц, 1H), 8,64 (Ar, dd, J = 8,76, 2,49 Гц, 1H), 8,01 (Ar, d, J = 8,47 Гц, 1H), 7,71 (NH, s, br, 1H), 7,57 (Ar, d, J = 8,50 Гц, 1H), 7,13 (Ar, d, J = 8,83

Гц, 1H), 5,79 (NH, s, br, 1H), 5,00-4,84 (CH, m, 1H), 4,62 (CH, dd, J = 13,82, 0,70 Гц, 1H), 4,37 (CH₂, d, J = 6,77 Гц, 1H), 4,05 (OCH₃, s, 3H), 4,03-3,94 (CH₂, m, 2H), 3,91-3,79 (CH₂, m, 3H), 3,79-3,63 (CH₂, m, 4H), 3,64-3,51 (CH₂, m, 1H), 3,44-3,30 (CH₂, m, 1H), 1,47 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,35 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 166,58, 165,45, 162,87, 159,99, 159,22, 134,71, 133,75, 131,84, 131,65, 120,52, 113,07, 111,87, 104,80, 102,94, 71,33, 70,94, 67,29, 66,94, 56,28, 52,80, 46,93, 44,49, 39,33, 14,72 і 14,34.

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (14a) 0,00015 мкМ; Пр. (14b) 0,0032 мкМ.

Приклад 15

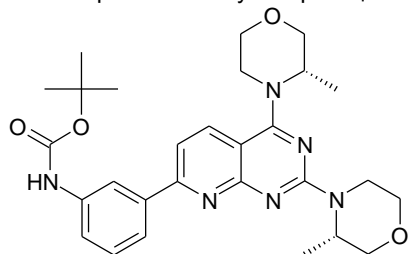


Хлор-субстрат описаний у Прикладі 1.

До суміші 7-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-2-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідину (1 еквів.), карбонату калію (1,2 еквів.), і 3-ВОС-амінофенілборонової кислоти (1,2 еквів.) в

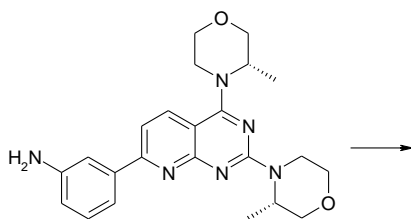
ацетонітрилі/воді (1:1) (0,08 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °C, параметри середньої абсорбції) протягом 10 хвилин

в атмосфері азоту. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали етилацетат і потім концентрували у вакуумі. Неочищений залишок використовували без додаткової обробки в наступній реакції.

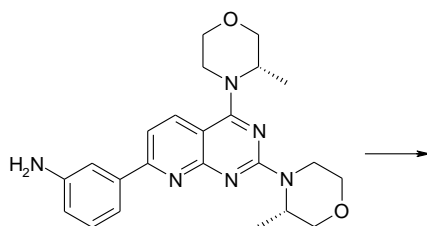


трет-бутиловий ефір {3-[2,4-біс-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-піридо[2,3-д]піримідин-7-іл]-феніл}-карбамінової кислоти: (95 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 520,9 $[M+H]^+$ R/T = 3,23 хв.

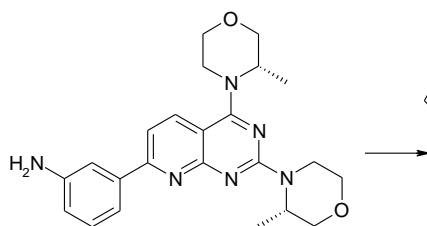
Вищеописаний продукт (1 еквів.) розчиняли в розчині ТФО/ CH_2Cl_2 (1:20) (0,018 М). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між во-



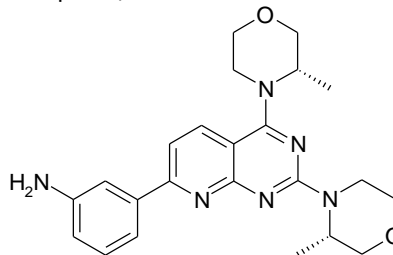
Вищеописаний продукт (1 еквів.) розчиняли в ТГФ (0,013 М). Хлоретансульфонілхлорид (3,5 еквів.) обережно додавали до реакційної суміші при 0°C і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Потім додавали 8 н. водний гідроксид натрію (50 еквів.) і реа-



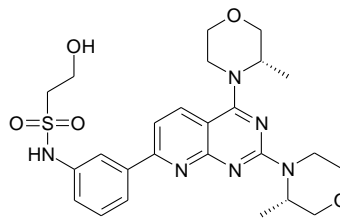
3-[2,4-біс-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-піридо[2,3-д]піримідин-7-іл]-феніламін (1 еквів.) розчиняли в ТГФ (0,1 М). До реакційної суміші додавали піридин (10 еквів.) і ізопропілсульфонілхлорид (10 еквів.) при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш перемішували при 90°C протягом



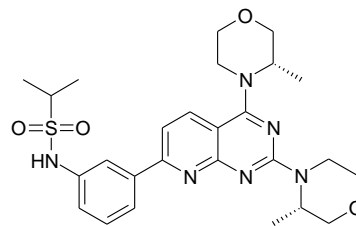
дою й CH_2Cl_2 . Водну фазу нейтралізували за допомогою 1 н. водного гідроксиду натрію. Об'єднані органічні фази висушували ($MgSO_4$), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок використовували без додаткової обробки в наступній реакції.



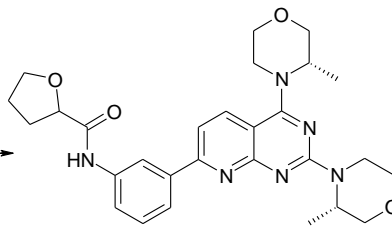
3-[2,4-біс-((S)-3-метилморфолін-4-іл)-піридо[2,3-д]піримідин-7-іл]-феніламін: (100 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 520,9 $[M+H]^+$ R/T = 2,72 хв.
(Сполука 15a)



кційну суміш нагрівали при 40°C протягом 12 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 5 % $MeOH$ в CH_2Cl_2 , одержуючи бажаний продукт.



4 годин. Реакційну суміш розподіляли між CH_2Cl_2 і водою. Органічну фазу висушували ($MgSO_4$), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 60 % $EtOAc$ у гексані, одержуючи бажаний продукт.



3-[2,4-біс-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніламін (1 еквів.) розчиняли в CH_2Cl_2 (0,24 М). Додавали тетрагідро-2-фуранкарбонову кислоту (1,1 еквів.), HBTU (2,0 еквів.) і триетиламін (2 еквів.) і потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом 3 годин. Реакційну суміш розподіляли між CH_2Cl_2 і водою. Органічну фазу висушували (MgSO_4), фільтрували й концентрували у вакуумі. Неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 до 4 % MeOH в TBME , одержуючи бажаний продукт.

Таблиця 15:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
15a	98	3,99	529,4	
15b	96	8,28	527,3	
15c	99	4,19	519,3	

Дані ЯМР для Прикладу 15b

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 8,00-7,94 (Ar, m, 2H), 7,81 (Ar, td, J = 7,12, 1,52, 1,52 Гц, 1H), 7,45-7,32 (Ar, m, 3H), 6,84 (NH, s, br, 1H), 4,93-4,80 (CH_2 , m, 1H), 4,55 (CH_2 , d, J = 12,97 Гц, 1H), 4,38-4,25 (CH_2 , m, 1H), 4,01-3,57 (CH_2 , m, 9H), 3,57-3,45 (CH_2 , m, 1H), 3,36 – 3,32 (CH_2 , m, 2H), 1,42 (CH_3 , d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,37-1,26 (3 X CH_3 , m, 9H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ част. на млн. 165,36, 162,85, 161,36, 159,98, 140,27, 137,89, 134,92, 129,80, 124,03, 121,31, 119,64, 113,30, 105,19, 71,28, 70,91, 67,25, 66,91, 52,89, 52,87, 44,42, 39,33, 31,60, 22,66, 16,60, 14,75 і 14,36.

Дані ЯМР для Прикладу 15c

¹H ЯМР (300 МГц, CD_3COCD_3) δ част. на млн. 8,52 (Ar, s, 1H), 8,24 (Ar, d, J = 8,48 Гц, 1H), 7,91-7,80 (Ar, m, 2H), 7,62 (Ar, d, J = 8,47 Гц, 1H), 7,46 (Ar, t, J = 7,94, 7,94 Гц, 1H), 6,48 (NH, br, s, 1H), 4,84-4,70 (CH_2 , m, 1H), 4,53-4,33 (CH_2 , m, 3H), 4,09-

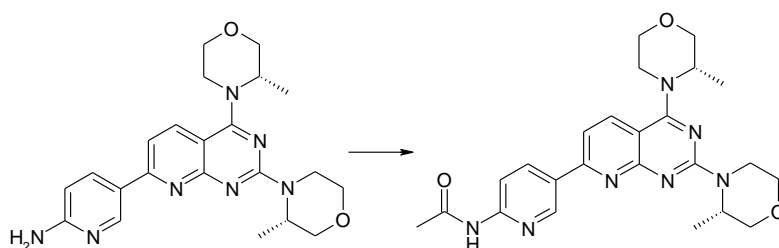
3,79 (CH_2 , m, 5H), 3,80-3,56 (CH_2 , m, 5H), 3,49-3,40 (CH_2 , m, 1H), 3,23 – 3,28 (CH_2 , m, 1H), 2,20 (CH_2 , d, J = 6,66 Гц, 1H), 2,11-1,81 (CH_2 , m, 4H), 1,39 (CH_3 , d, J = 6,75 Гц, 3H), 1,26 (CH_3 , d, J = 6,75 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CD_3COCD_3) δ част. на млн. 171,66, 160,37, 147,37, 145,71, 138,93, 138,46, 135,69, 128,98, 126,26, 126,11, 122,52, 121,58, 118,91, 118,37, 104,46, 77,93, 70,31, 70,13, 68,81, 66,28, 66,15, 51,77, 46,41, 43,85, 29,98, 25,06, 14,39 і 13,92.

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (15a) 0,0043 мкМ; Пр. (15c) 0,33 мкМ.

Протестовані у фосфо-Ser473 Акт дослідженні: Пр. (15b) 0,5051 мкМ.

Приклад 16
(Сполука 16a)



Амінопіридиновий субстрат описаний у Прикладі 1.

Приклад 1а (1 еквів.) розчиняли в піридин (0,11 М). Додавали оцтовий ангідрид (5,0 еквів.) і реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 6

годин. Після завершення зразок концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Таблиця 16:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
16a	100	3,8	464,4	

Дані ЯМР для Прикладу 16a

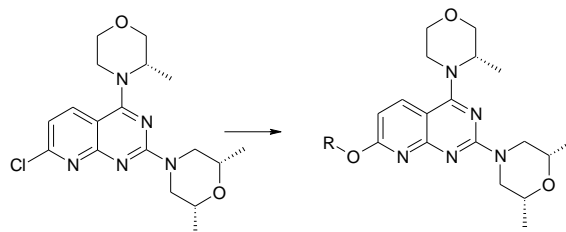
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,18-8,12 (Ar, m, 2H), 8,05 (Ar, d, J = 8,42 Гц, 1H), 7,52-7,40 (Ar, m, 3H), 4,96 (CH, d, br, J = 4,93 Гц, 1H), 4,66 (CH, d, br, J = 12,90 Гц, 1H), 4,40 (d, br, J = 6,71 Гц, 1H), 4,07-3,54 (CH₂, m, 11H), 3,47-3,35 (CH, m, 1H), 1,51 (CH₃, d, J = 6,79 Гц, 3H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,82 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,41, 162,93, 161,83, 160,02, 137,14, 136,13, 134,84, 129,19, 128,77, 112,99, 105,03, 71,29, 70,91, 67,26, 66,91, 52,85, 46,95, 44,46, 39,34, 14,73 і 14,37.

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (16a) 0,034 мкМ.

Приклад 17

(Сполука 17a)



Хлор-субстрат описаний у Прикладі 1.

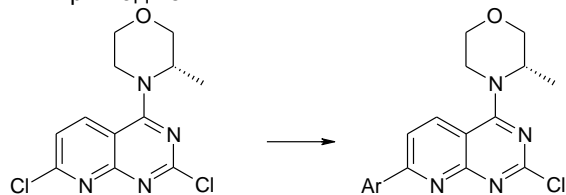
Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в толуолі (0,07 М). Додавали фенол (1,0 еквів.), ацетат паладію (0,05 еквів.), BINAP (0,05 еквів.) і трикалійфосфат (1,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (140 °C, параметри середньої абсорбції) протягом 10 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

Таблиця 17:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
17a	93	4,70	436,4	

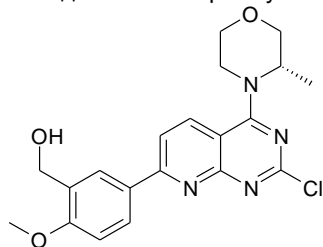
Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (17a) 0,52 мкМ.

Приклад 18

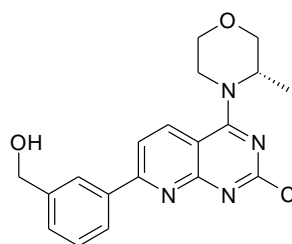


Хлор-субстрат описаний у Прикладі 1.

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,5 еквів.), і підходящої боронової кислоти (1,1 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,033 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Суспензію обробляли ультразвуком, у той час як дегазували за допомогою азоту протягом 5 хвилин, потім нагрівали до 95 °С протягом 2 годин. Після завершення реакційної суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі до половини вихідного об'єму. Неочищений залишок екстрагували CH₂Cl₂ і об'єднані органічні фази промивали соляним розчином, висушували (MgSO₄), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи жовту тверду речовину. Залишок обробляли ультразвуком у простому діетиловому ефірі, збирали шляхом вакуумної фільтрації, одержуючи бажаний продукт у вигляді жовтого порошку.



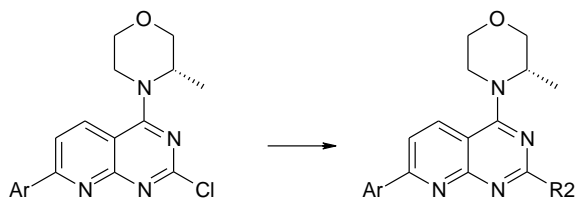
{5-[2-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-феніл}-метанол: (78 % вихід, 100 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 401 [M+H]⁺ R/T = 3,47 хв.



{3-[2-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-феніл}-метанол: (90 % вихід, 90 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 371 [M+H]⁺ R/T = 4,06 хв.

Альтернативно, до перемішуваної суміші біс(пінаcolato)диборону (1,05 еквів.) і ацетату калію (3 еквів.) в N-метилпіролідіні (13,5 еквів.), що продували за допомогою азоту, додавали відповідний бромбензиловий спирт (1 еквів.), потім додавали PdCl₂(dppf) (0,02 еквів.). Після цього суміш нагрівали до 60 °С і витримували протягом 10 хв., потім нагрівали до 70 °С і витримували протягом 15 хв. і в завершення нагрівали до 80 °С і витримували протягом 1 години. Потім додавали підходящий хлор-субстрат (1 еквів.), після цього додавали PdCl₂(dppf) (0,02 еквів.) і N-метилпіролідін (4,5 еквів.). Після цього температури підтримували при 75 °С, потім додавали 4,3М водний карбонат калію (3,5 еквів.) протягом 13 хв., потім додавали воду (12 еквів.) і реакцію перемішували при 75 °С протягом 90 хв. Потім повільно додавали воду (144 еквів.) протягом 70 хв. при перемішуванні, тоді як температуру зменшували до 66 °С. Потім температуру перемішуваної суміші підтримували при 64 °С протягом 30 хв., потім охолоджували до 20 °С протягом 2,5 годин, і витримували при 20 °С протягом ночі. Отриману суспензію фільтрували, і тверду речовину промивали спочатку сумішшю 3:1 вода:N-метилпіролідон (18 еквів. води), потім промивали водою (24 еквів.) і після цього промивали етилацетатом (4 x 4,4 еквів.). Після цього тверду речовину висушували у вакуумній сушильній шафі при 50 °С, виділяючи вказану в заголовку сполуку в підходяще чистій формі для застосування без будь-якого додаткового очищення. Наприклад, {5-[2-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-2-метокси-феніл}-метанол: (73 % вихід)

(Сполуки 18a - 18do)



Умови А:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в DMA (0,04 М). Після цього додавали трикалійфосфат (1,5 еквів.) і підходящий нуклеофіл (вторинний амін) (1,5 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (200 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали EtOAc і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови В:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) суспендували в розчині пропан-2-олу й водного аміаку (1:3) (0,02 М). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (140 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 20 хвилин. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови С:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в діоксані (0,04 М). Після цього додавали діізопропілетиламін (5,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (вторинний амін) (1,5 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 20 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови D:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в діоксані (0,04 М). Після цього додавали трикалійфосфат (3,0 еквів.), ксантифос (0,05 еквів.), ацетат паладію (0,05 еквів.) і підходящий нуклеофіл (амін) (1,5 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (150 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 20 хвилин. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали EtOAc і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови Е:

Підходящий хлор-субстрат (1,0 еквів.) розчиняли в діоксані (0,04 М). Після цього додавали діізопропілетиламін (5,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (вторинний амін, з ВОС-захищеним бічним аміноланцюгом) (1,5 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 20 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім до неочищеного залишку додавали 4 М розчин HCl

у діоксані (0,15 М). Реакційні суміші перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після завершення зразки підлугувували за допомогою 2 н. розчину гідроксиду натрію. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови F:

Підходящий нуклеофіл (заміщений імідазол) (10,0 еквів.) розчиняли в ДМФА (0,4 М). Потім додавали гідрид натрію (5,0 еквів.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин в атмосфері азоту й додавали розчин підходящого хлор-субстрату (1,0 еквів.) у ДМФА (0,075 М). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (150 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, елюювали з CH₂Cl₂ і потім концентрували у вакуумі. Після цього неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови G:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в діоксані (0,04 М). Після цього додавали діізопропілетиламін (5,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (вторинний амін) (4,5 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 40 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови H:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в діоксані (0,04 М). Після цього додавали діізопропілетиламін (5,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (вторинний амін) (10,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 60 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови I:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в розчині 1 % DMA у діоксані (0,04 М). Після цього додавали діізопропілетиламін (5,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (вторинний амін) (10,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (180 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 60 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови J:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в розчині 1 % DMA у діоксані (0,04 М). Після цього додавали діізопропілетиламін (7,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (вторинний амін) (3,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (150 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 60 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за

допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови К:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в ДМФА (0,075 М). Після цього додавали карбонат калію (5,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (спирт) (10,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (120 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 20 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови L:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в ДМФА (0,075 М). Після цього додавали карбонат калію (5,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (спирт) (20,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (150 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 40 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови M:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в DMA (0,13 М). Після цього додавали діізопропілетиламін (2,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (амін) (2,0 еквів.). Реакційну посудину нагрівали до 100 °С протягом 3 годин. Після завершення, реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою й водний шар потім екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи жовтий залишок, який очищали шляхом перекристалізації із простого діетилового ефіру.

Умови N:

5-[2-хлор-4-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-піридо[2,3-d]піримідин-7-іл]-піридин-2-іламін (1 еквів.) розчиняли в DMA (0,21 М). Після цього додавали діізопропілетиламін (1,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (амін) (1,1 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 10 хвилин. Після завершення, реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном і водою й водний шар потім екстрагували CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи жовтий залишок, який очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи від 0 % до 10 % MeOH в CH_2Cl_2 , і одержували бажаний продукт.

Умови O:

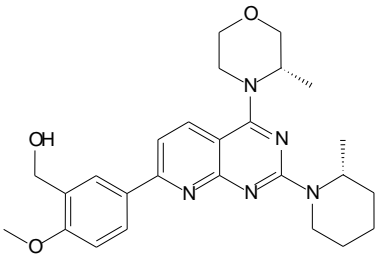
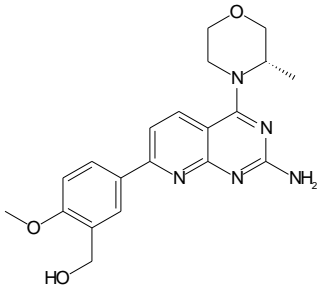
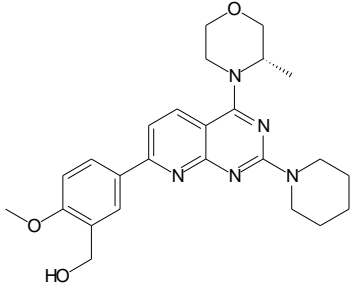
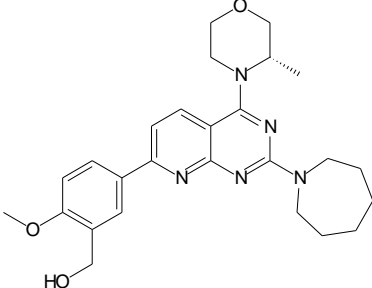
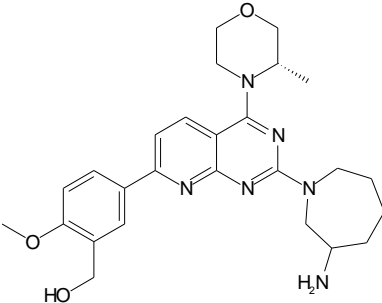
Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в DMA (0,16 М). Після цього додавали діізопропілетиламін (1,0 еквів.) і підходящий нуклеофіл (амін) (1,2 еквів.). Реакційну посудину нагрівали до

80 °С протягом 48 годин. Після завершення, реакційну суміш розподіляли між етилацетатом і водою й органічний шар промивали соляним розчином. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4), фільтрували й фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи залишок, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажаний продукт.

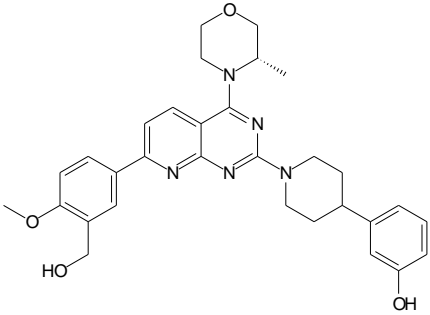
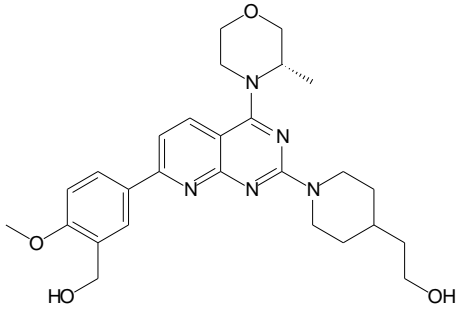
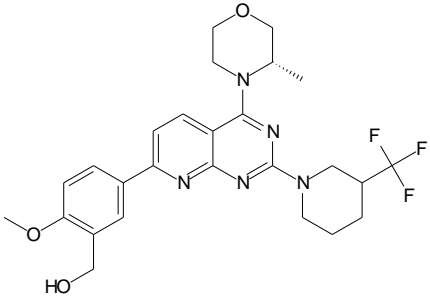
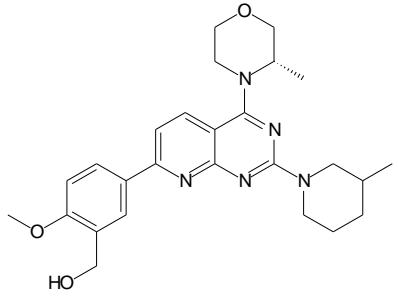
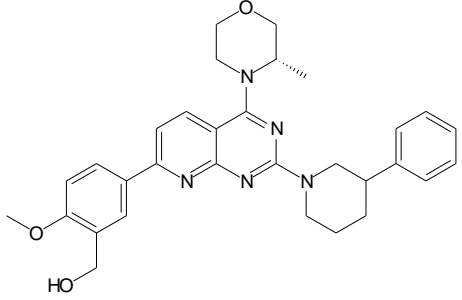
Умови P:

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в анізолі (0,25 М) (10 об.). Після цього додавали діізопропілетиламін (1,3 еквів.) і підходящий нуклеофіл (амін) (1,3 еквів.). Реакційну посудину нагрівали до 125 °С і перемішували протягом 11 годин. Після завершення, реакційній суміші дозволяли охолонути до 50 °С. Додавали водний 20% розчин лимонної кислоти (7 об.), перемішували протягом 5 хв. і потім дозволяли частково розділитися. Водний шар видаляли й зберігали. Потім органічний шар екстрагували додатковою аліквотою водного 20 % розчину лимонної кислоти (3 об.). Органічний шар відкидали, і водні шари об'єднували. Об'єднані водні шари промивали спочатку анізолом (5 об.), потім повільно додавали 50% водний розчин гідроксиду натрію (1,23 об.). Отриману водну фазу екстрагували етилацетатом (10 об.). Водний шар відкидали й органічний шар промивали спочатку 10% водним розчином гідроксиду натрію (5 об.) і потім воду (5 об.). Після цього органічний шар суспендували із силіциклічним Si-тіосечовинним уловлювачем при 50 °С протягом 2 годин, потім уловлювач відфільтровували й промивали етилацетатом (2 x 1 об.). Органічну фазу охолоджували до 20 °С, затравлювали для початку кристалізації й перемішували до утворення суспензії. Завись нагрівали до 50 °С у вакуумі й етилацетат (3 об.) видаляли шляхом вакуумної перегонки. Додавали 2-метилпентан (3,4 об.) і суміш нагрівали до 60 °С і потім повільно охолоджували до 20 °С протягом 2 годин. Отриману суспензію фільтрували, і тверду речовину промивали 1:1 етилацетат:пентан (2 x 0,5 об.). Після цього тверду речовину висушували у вакуумній сушильній шафі при 50 °С для одержання бажаний продукт. Наприклад, сполуку 1a одержували (50,4% вихід). Неочищений продукт (1 еквів.) розчиняли в ДМСО (5 об. на основі ваги продукту) при 50 °С. Додавали воду (2 об.) і суміш перемішували при 50 °С до кристалізації продукту. Завись нагрівали до 60 °С і потім повільно додавали воду (3 об.) протягом 30 хв. таким чином, щоб підтримувати температуру при 60 °С. Суміш повільно охолоджували до 20 °С протягом 2 годин, і потім витримували при 20 °С протягом 30 хв. Отриману суспензію фільтрували, і тверду речовину промивали 2:1 вода:ДМСО (0,5:1 об.), і потім водою (3 x 2 об.). Після цього тверду речовину висушували у вакуумній сушильній шафі при 50 °С, одержуючи бажаний продукт.

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18a	91	4,43	464,5	A	
18b	98	3,89	382,4	B	
18c	96	4,36	450,4	C	
18d	97	4,48	464,4	C	
18e	93	3,56	479,4	C	

Таблиця 18:

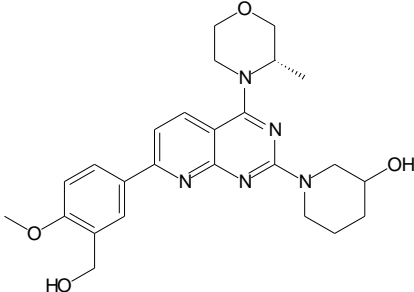
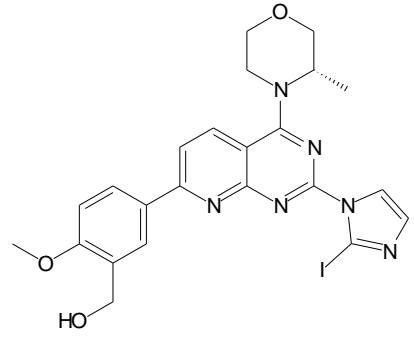
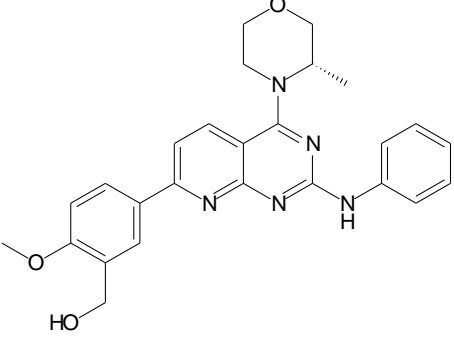
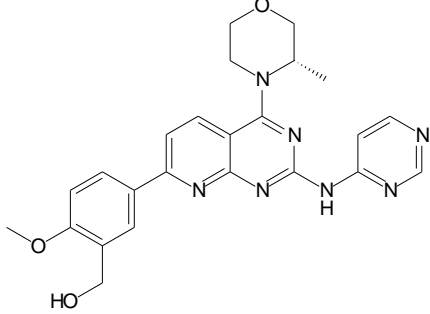
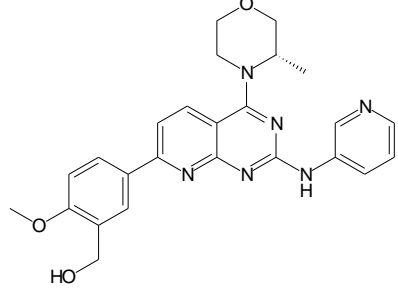
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18f	97	4,45	542,4	C	
18g	97	4,11	494,4	C	
18h	98	4,60	518,4	C	
18i	96	4,54	464,4	C	
18j	98	4,83	526,4	C	

311

96304

312

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18k	93	3,96	466,4	C	
18l	79	8,73	559,5	D	
18m	94	4,28	458,5	D	
18n	99	3,86	460,5	D	
18o	92	6,48	459,3	D	

Таблиця 18:

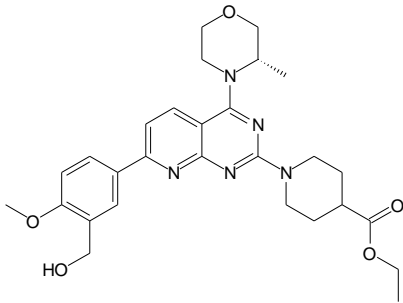
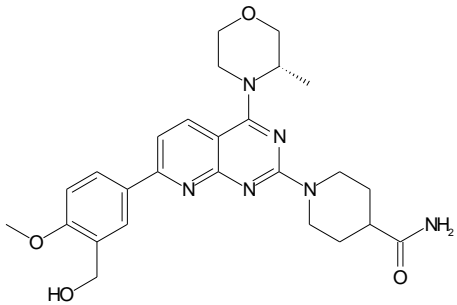
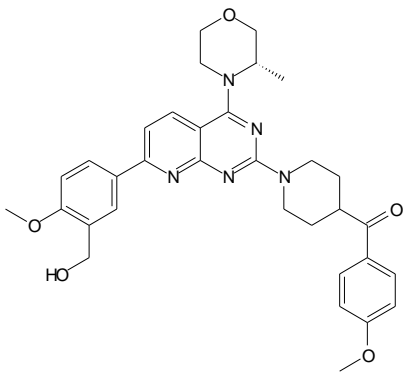
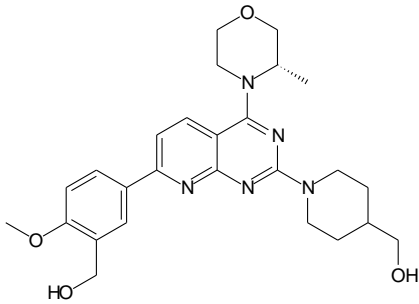
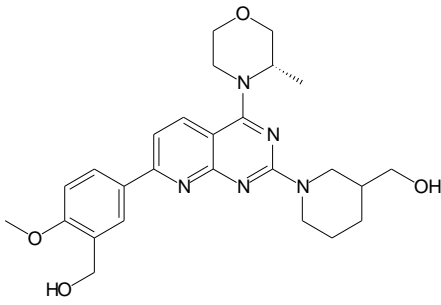
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18p	91	9,79	459,3	D	
18q	91	8,03	436,3	C	
18r	86	8,77	522,4	C	
18s	81	5,59	479,4	C	
18t	88	9,14	464,4	C	

315

96304

316

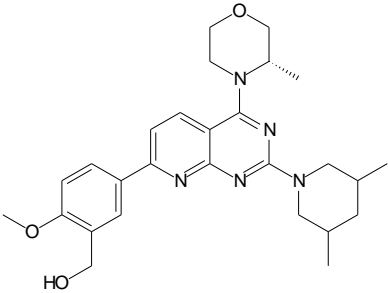
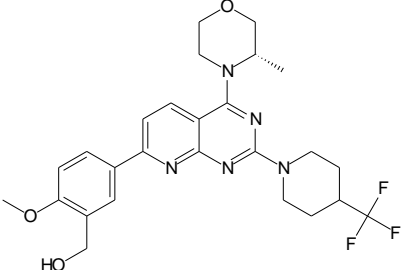
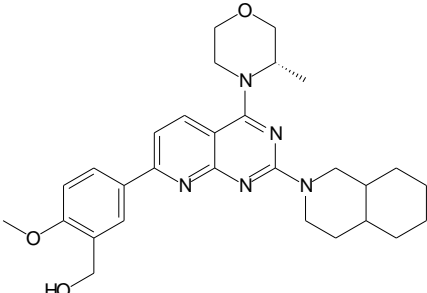
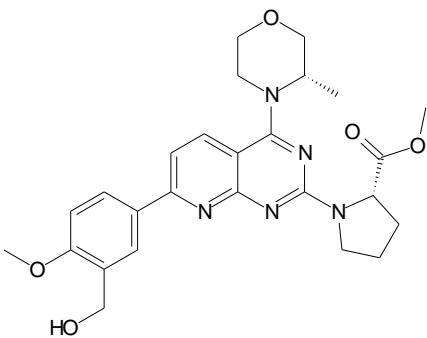
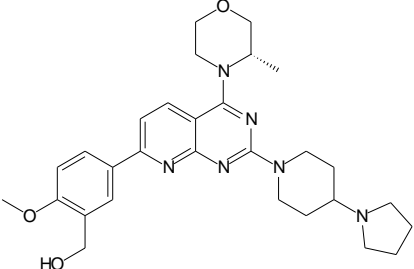
Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18u	91	8,76	522,4	C	
18v	92	6,73	493,4	C	
18w	87	9,69	584,5	C	
18x	80	7,26	480,4	C	
18y	85	7,41	480,4	C	

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18z	95	5,67	533,4	C	
18aa	88	6,79	510,3	C	
18ab	93	6,81	452,3	C	
18ac	93	5,44	535,4	C	
18ad	99	5,40	465,5	E	

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18ae	94	9,86	478,4	C	
18af	94	9,11	518,3	C	
18ag	72,25	10,37,10,81	504,4	C	
18ah	94	7,56	494,3	C	
18ai	96	5,55	519,4	C	

321

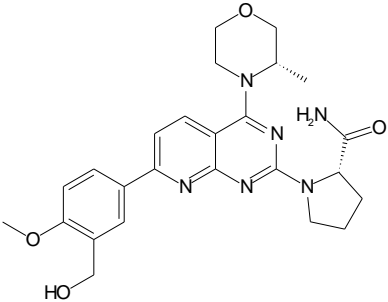
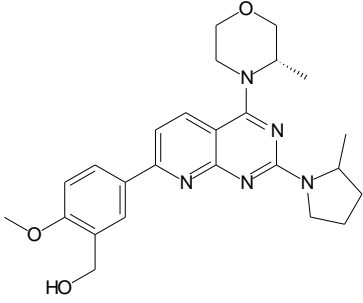
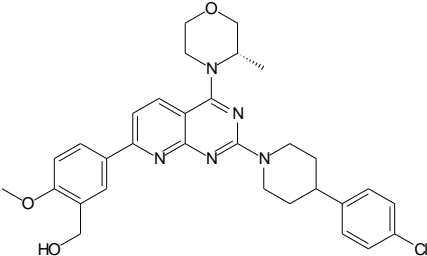
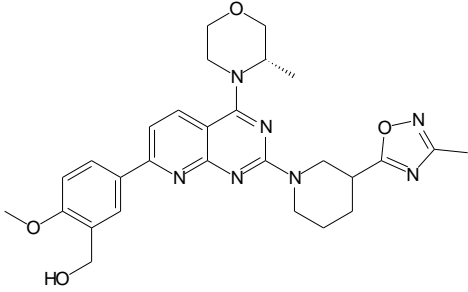
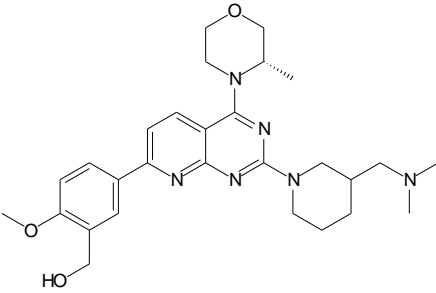
96304

322

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18aj	99	7,82	480,4	C	
18ak	96	10,49	588,4	C	
18al	96	10,92	540,4	C	
18am	97	8,84	542,4	C	
18an	95	9,74	551,4	C	

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18ao	96	6,18	479,3	C	
18ap	92	8,46	450,3	C	
18aq	97	10,99	560,4	C	
18ar	89	8,12	532,4	C	
18as	91	5,71	507,4	C	

325

96304

326

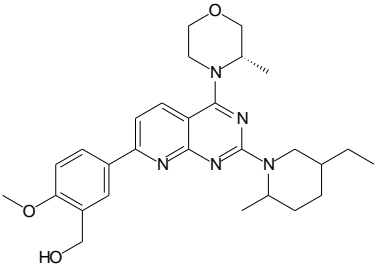
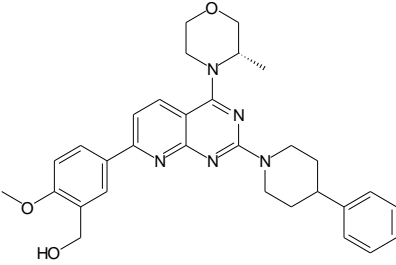
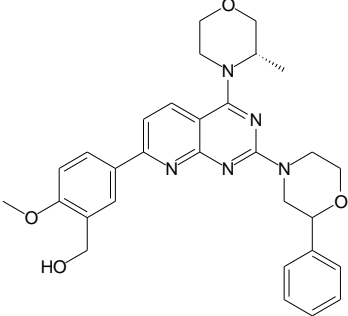
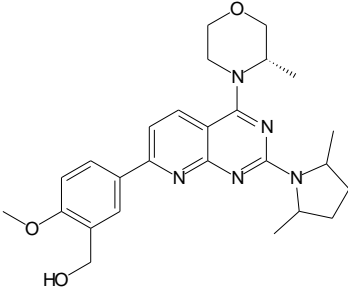
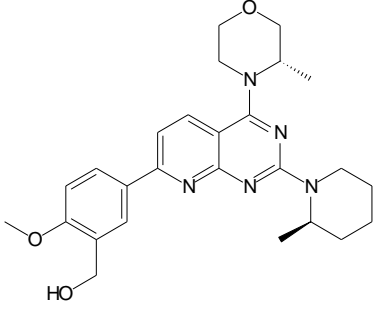
Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18at	99	10,88	679,4	C	
18au	85	5,37	465,4	E	
18av	98	4,54	466,6	C	
18aw	98	4,30	450,5	C	
18ax	99	4,02	454,5	C	

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18ay	100	3,83	433,4	F	
18az	92	9,32	491,4	F	
18ba	93	4,54	475,4	F	
18bb	100	5,06	511,4	F	
18bc	97	10,48	525,3	F	

Таблиця 18:

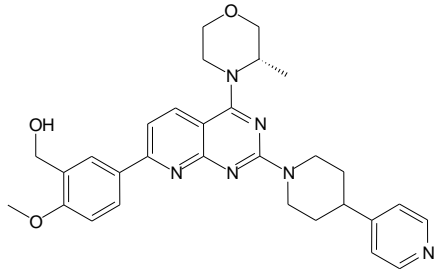
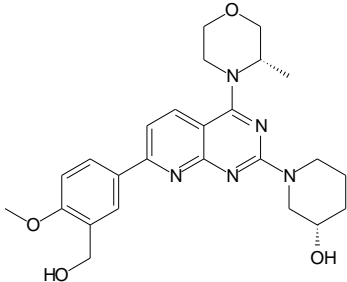
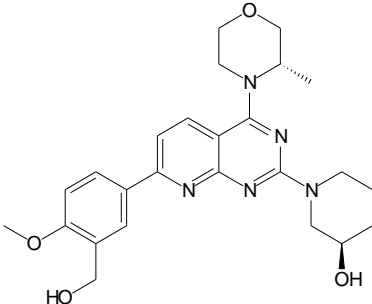
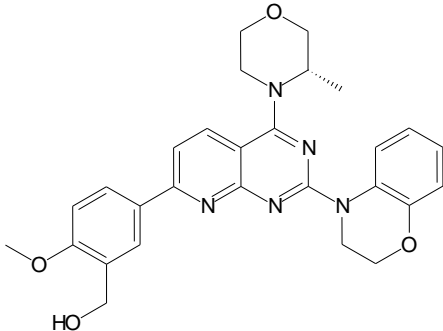
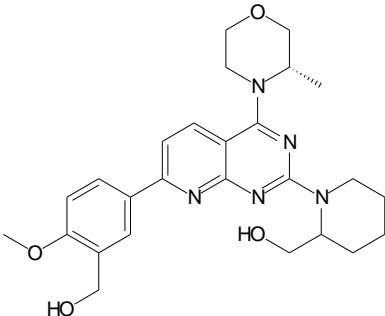
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18bd	10, 89	4,70, 4,77	492,5, 492,5	C	
18be	99	4,67	526,6	C	
18bf	99	4,48	528,5	C	
18bg	98	4,38	464,5	C	
18bh	98	4,37	464,5	C	

331

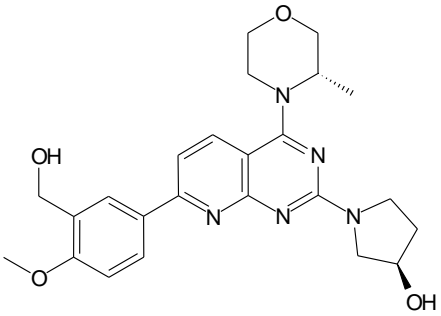
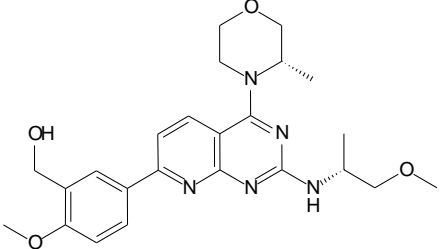
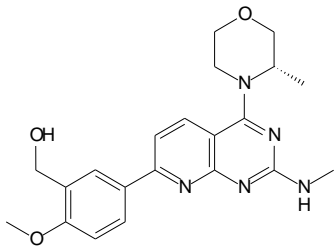
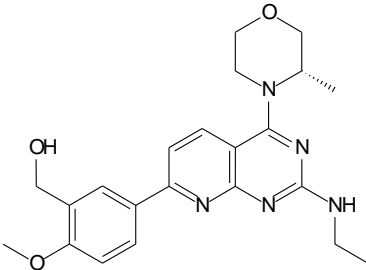
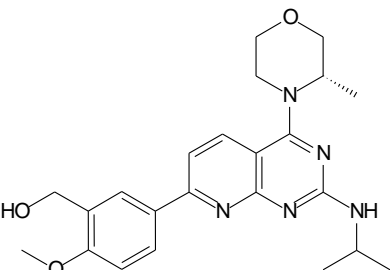
96304

332

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18bi	100	3,56	527,5	C	
18bj	99	3,84	466,4	C	
18bk	99	3,83	466,4	C	
18bl	95	9,06	500,5	C	
18bm	98	7,65	480,5	C	

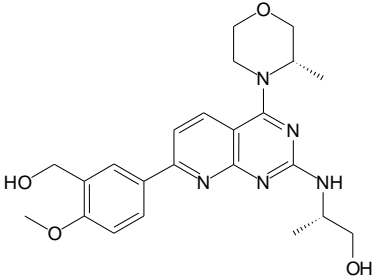
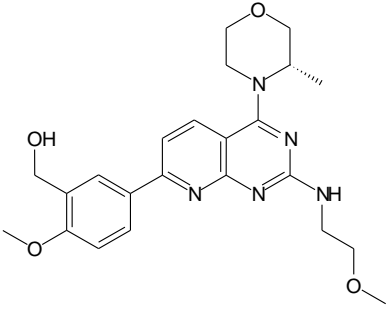
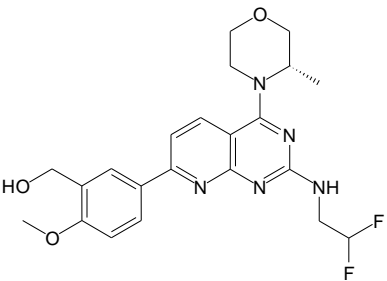
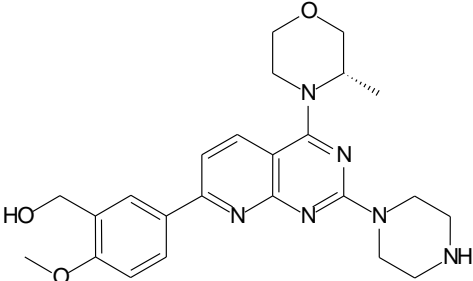
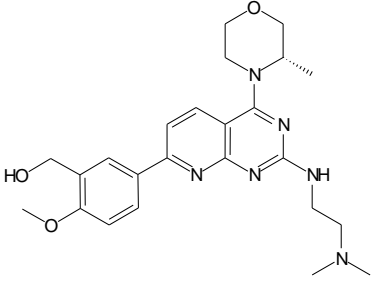
Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18bn	97	3,78	452,5	C	
18bo	95	4,03	454,4	C	
18bp	98	4,01	396,4	H	
18bq	99	4,14	410,4	G	
18br	99	4,30	424,4	H	

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18bs	93	5,27	426,4	C	
18bt	94	7,18	428,3	H	
18bu	84	5,95	439,3	I	
18bv	91	4,91	439,4	C	
18bw	94	5,38	440,4	G	

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18bx	94	5,40	440,4	G	
18by	92	5,44	440,4	C	
18bz	97	5,52	446,3	H	
18ca	90	4,92	451,4	C	
18cb	93	4,95	453,4	C	

Таблиця 18:

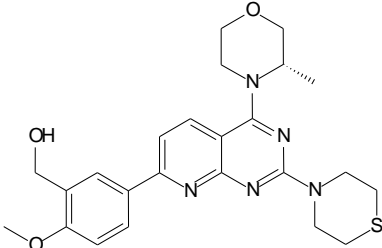
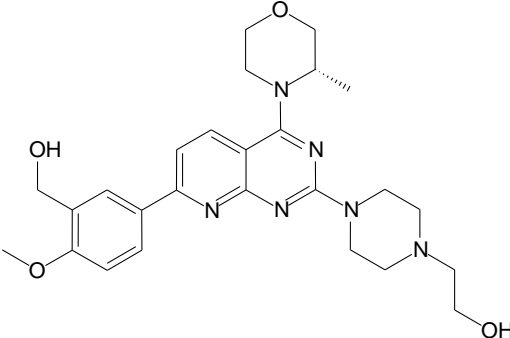
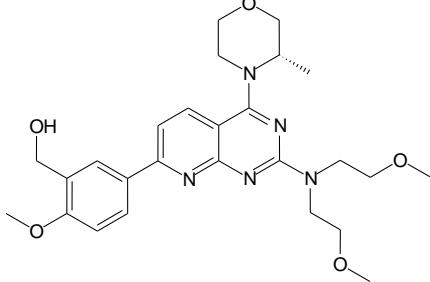
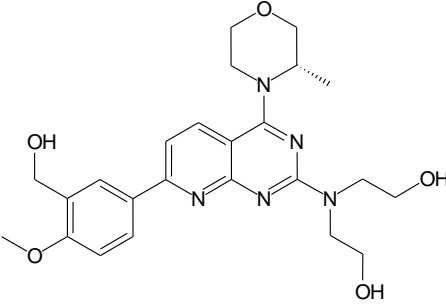
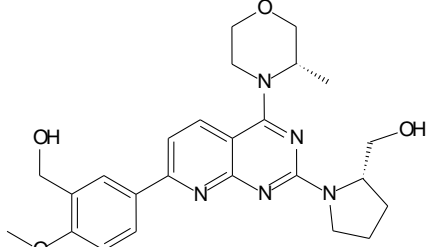
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18cc	96	5,50	454,4	H	
18cd	92	5,18	456,4	H	
18ce	96	5,37	463,4	G	
18cf	91	5,31	465,4	G	
18cg	92	4,95	465,4	C	

341

96304

342

Таблиця 18:

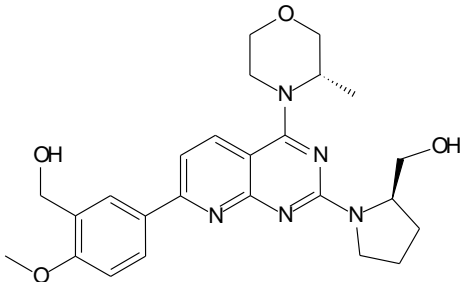
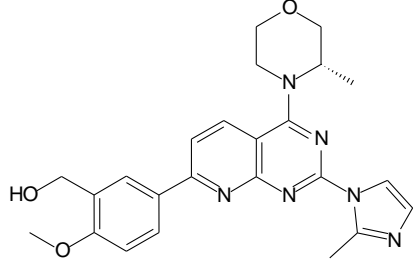
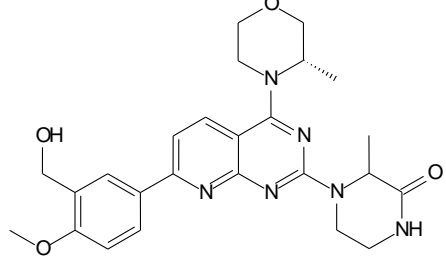
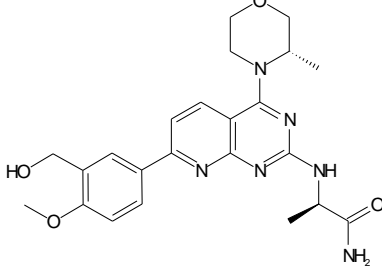
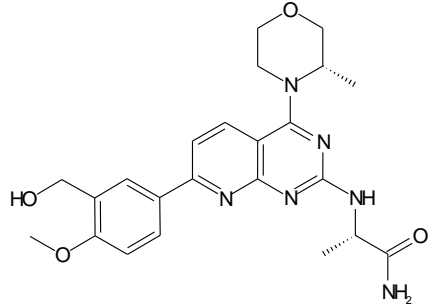
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18ch	93	5,73	468,3	C	
18ci	99	4,95	495,4	C	
18cj	97	5,79	498,4	G	
18ck	91	5,28	470,3	G	
18cl	93	5,57	466,3	C	

343

96304

344

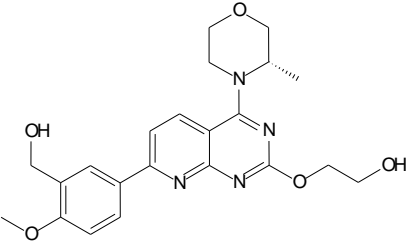
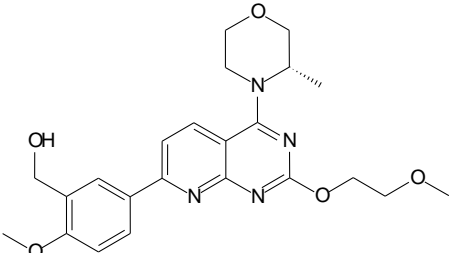
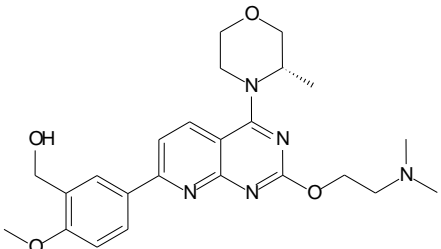
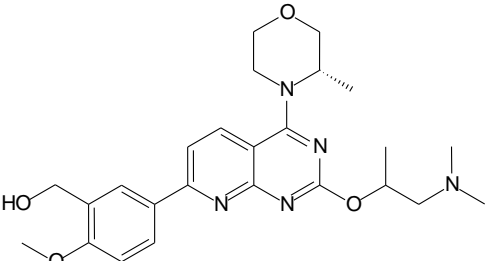
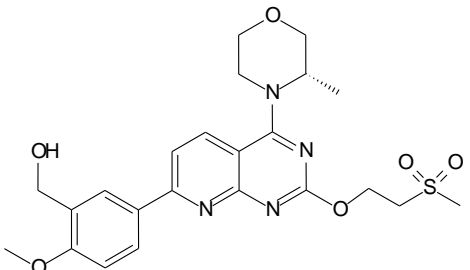
Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18cm	92	5,58	466,3	C	
18cn	97	6,87	447,3	F	
18co	93	6,70	479,2	C	
18cp	92	6,18	453,2	J	
18cq	92	6,18	453,1	J	

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18cr	92	6,72	440,2	C	
18cs	97	7,84	468,3	I	
18ct	98	5,38	467,3	I	
18cu	98	6,63	397,2	K	
18cv	88	7,17	411,2	L	

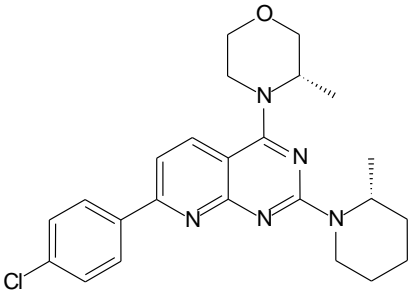
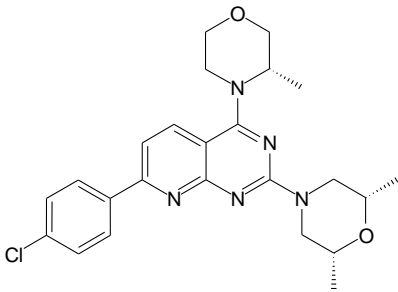
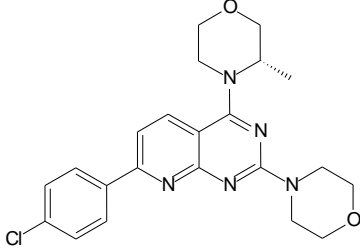
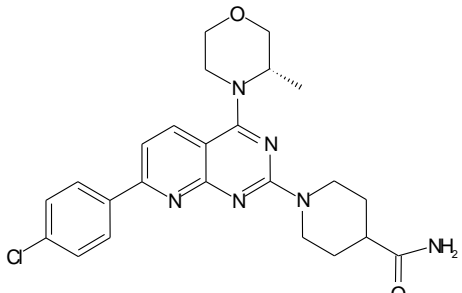
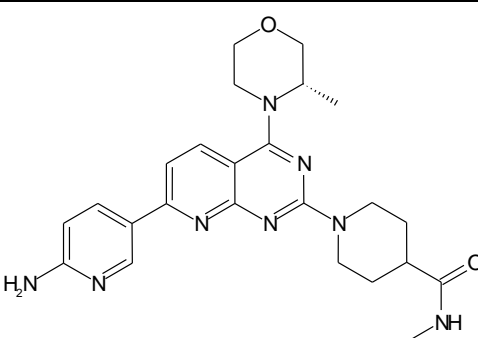
Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18cw	100	6,24	427,2	K	
18cx	83	6,87	441,2	L	
18cy	93	5,45	454,2	K	
18cz	97	5,72	468,3	K	
18da	98	7,96	489,3	K	

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18db	98	6,73	440,3	K	
18dc	96	8,26	436,2	K	
18dd	95	4,05	452,4	J	
18de	93	5,36	438,2	A	
18df	93	11,22	452,3	A	

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18dg	96	4,86	438,4	A	
18dh	100	4,66	454,4	A	
18di	100	4,37	426,4	A	
18dj	98	7,86	467,4	M	
18dk	97	4,77	463,2	N	

Таблиця 18:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
18dl	99	4,78	408,1	N	
18dm	97	4,89	477,3	N	
18dn	97	4,03	466,2	O	
18do	99	3,99	466,2	O	

Дані ЯМР для Прикладу 18b

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,85 (Ar, d, J = 2,46 Гц, 1H), 8,64 (Ar, dd, J = 8,75, 2,48 Гц, 1H), 8,30 (OH, s, br, 1H), 8,04 (Ar, d, J = 8,47 Гц, 1H), 7,59 (Ar, d, J = 8,54 Гц, 1H), 7,14 (Ar, d, J = 8,83 Гц, 1H), 5,03-4,91 (CH₂, m, 1H), 4,66 (CH₂, dd, J = 13,05, 0,77 Гц, 1H), 4,41 (CH₂, d, J = 6,75 Гц, 1H), 4,07 (OCH₃, s, 3H), 4,04-3,98 (CH₂, m, 1H), 3,97-3,68 (CH₂, m, 11H), 3,60 (CH₂, d, J = 2,75 Гц, 1H), 3,41 (CH₂, s, 1H), 1,50 (CH₃, d, J = 6,77 Гц, 3H), 1,39 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H)

Дані ЯМР для Прикладу 18k

¹H ЯМР (300 МГц, CHCl₃ δ част. на млн. 10,59-10,51 (OH, m, 1H), 8,18 (Ar, dd, J = 4,42, 2,17 Гц,

2H), 7,99 (Ar, d, J = 8,45 Гц, 1H), 7,44 (Ar, d, J = 8,48 Гц, 1H), 7,01 (Ar, d, J = 9,22 Гц, 1H), 4,81 (CH₂OH, s, 2H), 4,37-4,11 (CH₂, m, 3H), 4,09-3,65 (OCH₃ + CH₂, m, 13H), 2,02-1,94 (CH₂, m, 1H), 1,73 – 1,38 (CH₂, m, 1H), 1,50 (CH₃, d, J = 6,77 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 162,05, 161,84, 161,81, 159,16, 150,47, 134,52, 129,29, 128,68, 128,43, 127,47, 117,04, 112,75, 110,28, 104,93, 104,30, 70,96, 67,12, 66,95, 66,77, 61,97, 55,57, 52,75, 50,99, 44,48 і 14,72.

Дані ЯМР для Прикладу 18v

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,07 (Ar, dd, J = 7,09, 2,14 Гц, 2H), 7,89 (Ar, d, J = 8,47 Гц, 1H), 7,33 (Ar, d, J = 8,49 Гц, 1H), 6,91 (Ar, d, J =

9,31 Гц, 1H), 6,88 (NH, s, Br, 1H), 5,34 (NH, s, Br, 1H), 4,95 (CH₂, dd, J = 12,22, 0,66 Гц, 2H), 4,70 (CH₂OH, s, 2H), 4,34-4,20 (CH, m, 1H), 3,93-3,53 (OCH₃ + CH₂, m, 10H), 2,91 (CH₂, d, J = 12,29 Гц, 2H), 2,38 (CH₂, s, 2H), 1,89 (CH₂, dd, J = 6,92, 6,38 Гц, 2H), 1,76-1,54 (CH₂, m, 3H), 1,38 (CH₃, d, J = 6,76 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 176,91, 165,39, 162,98, 161,80, 160,14, 159,13, 134,52, 131,20, 129,28, 128,84, 128,44, 119,99, 112,70, 110,26, 104,34, 70,97, 67,10, 66,94, 61,97, 55,57, 52,76, 44,52, 43,73, 43,69, 43,16, 26,88, і 14,70.

Дані ЯМР для Прикладу 18ab

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,19 (Ar, d, J = 7,14 Гц, 2H), 8,00 (Ar, d, J = 8,47 Гц, 1H), 7,43 (Ar, d, J = 8,42 Гц, 1H), 7,01 (Ar, d, J = 9,13 Гц, 1H), 4,82 (CH₂OH, s, 2H), 4,71-4,59 (CH₂, m, 1H), 4,47-4,35 (CH₂, m, 1H), 3,97 (OCH₃, s, 3H), 3,85 (CH₂, ddd, J = 17,63, 13,74, 9,24 Гц, 8H), 2,12 (CH₂, s, Br, 5H), 1,50 (CH₃, d, J = 6,75 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 159,35, 159,10, 134,61, 131,26, 129,22, 128,89, 128,54, 112,41, 110,21, 104,39, 71,06, 66,95, 61,99, 55,56, 52,80, 44,51, 27,01 і 14,78.

Дані ЯМР для Прикладу 18ax

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,27-8,17 (Ar, m, 2H), 8,00 (Ar, d, J = 8,50 Гц, 1H), 7,45 (Ar, d, J = 8,51 Гц, 1H), 7,01 (Ar, d, J = 8,65 Гц, 1H), 5,40 (NH, br, s, 1H), 4,81 (CH₂OH, s, 2H), 4,49-4,35 (CH₂, m, 1H), 3,97 (OCH₃, s, 3H), 3,93-3,64 (CH₂, m, 6H), 3,58-3,48 (CH₂, m, 2H), 3,43 (OCH₃, s, 3H), 1,49 (CH₃, d, J = 6,71 Гц, 3H), 1,34 (CH₃, d, J = 6,68 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,67, 161,56, 160,64, 159,19, 134,53, 129,27, 128,83, 128,39, 112,53, 110,30, 76,23, 70,98, 67,00, 62,02, 59,18, 55,57, 52,73, 44,31, 18,23, 18,20 і 14,85.

Дані ЯМР для Прикладу 18bn

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,23-8,15 (Ar, m, 2H), 7,99 (Ar, d, J = 8,45 Гц, 1H), 7,42 (Ar, d, J = 8,46 Гц, 1H), 7,00 (Ar, d, J = 8,35 Гц, 1H), 4,81 (CH₂OH, s, 2H), 4,65 (CH, s, br, 1H), 4,05-3,64 (OCH₃ + CH₂, m, 13H), 3,24 (OH, s, 1H), 1,50 (CH₃, d, J = 6,73 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,18, 162,87, 159,34, 159,06, 134,57, 131,25, 129,26, 128,84, 128,47, 112,36, 110,20, 104,35, 71,00, 70,97, 66,94, 61,91, 55,55, 52,82, 44,43, 27,01 і 14,87.

Дані ЯМР для Прикладу 18bo

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,28-8,17 (Ar, m, 2H), 8,00 (Ar, d, J = 8,49 Гц, 1H), 7,45 (Ar, d, J = 8,50 Гц, 1H), 7,02 (Ar, d, J = 8,60 Гц, 1H), 5,51-5,34 (CH, m, 1H), 4,81 (CH₂OH, s, 2H), 4,47-4,34 (CH, m, 1H), 4,00 (CH₂, d, J = 1,94 Гц, 1H), 3,97 (OCH₃, s, 3H), 3,93-3,89 (CH₂, m, 2H), 3,83-3,63 (CH₂, m, 4H), 3,53 (CH₂, d, br, J = 4,02 Гц, 2H), 3,43 (OCH₃, s, 3H), 1,50 (CH₃, d, J = 6,73 Гц, 3H), 1,34 (CH₃, d, J = 6,69 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,69, 161,55, 160,67, 159,19, 134,52, 131,15, 129,26, 128,84, 128,41, 119,72, 112,58, 110,30, 70,98, 67,12, 67,00, 62,05, 59,18, 55,58, 52,73, 44,32, 18,20 і 14,84.

Дані ЯМР для Прикладу 18dj

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,10-

8,03 (Ar, m, 2H), 7,95 (Ar, d, J = 8,41 Гц, 1H), 7,42-7,30 (Ar, m, 3H), 5,52-5,27 (NH₂, m, br, 2H), 4,98 (CH₂, dd, J = 12,74, 0,96 Гц, 2H), 4,31-4,29 (CH, m, 1H), 3,97-3,55 (CH₂, m, 8H), 3,07-2,86 (CH₂, m, 2H), 2,45-2,35 (CH₂, m, 1H), 1,99-1,88 (CH₂, m, br, 2H), 1,70 (CH₂, m, 2H), 1,41 (CH₃, d, J = 6,76 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 176,75, 170,03, 165,35, 162,99, 161,12, 160,17, 137,17, 136,10, 134,83, 129,19, 128,76, 112,81, 104,86, 100,00, 70,95, 67,12, 66,91, 52,83, 44,50, 43,72, 43,68, 43,10, 28,88 і 14,73.

Дані ЯМР для Прикладу 18dk

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,67 (Ar, d, J = 1,86 Гц, 1H), 8,38 (Ar, dd, J = 8,76, 2,36 Гц, 1H), 8,29 (NH, s, слабкий сигнал, 1H), 7,91 (Ar, d, J = 8,45 Гц, 1H), 7,27 (Ar, d, J = 8,46 Гц, 1H), 6,58 (Ar, d, J = 8,75 Гц, 1H), 5,54-5,45 (CH₂, m, 1H), 4,97 (NH₂, br, s, 2H), 4,37-4,24 (CH₂, m, 1H), 3,97-3,54 (CH₂, m, 6H), 3,09-2,87 (CH₂, m, 2H), 2,77 (NHCH₃, d, J = 4,82 Гц, 3H), 2,42-2,24 (CH₂, m, 1H), 1,87 (CH₂, d, J = 0,84 Гц, 2H), 1,79-1,59 (CH₂, m, 2H), 1,40 (CH₃, d, J = 6,76 Гц, 3H).

Дані ЯМР для Прикладу 18dl

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,68 (Ar, d, J = 1,98 Гц, 1H), 8,49 (Ar, dd, J = 8,87, 2,32 Гц, 1H), 8,38 (NH, s, br, слабкий сигнал, 1H), 7,99 (Ar, d, J = 8,47 Гц, 1H), 7,34 (Ar, d, J = 8,49 Гц, 1H), 6,67 (Ar, d, J = 8,85 Гц, 1H), 4,38 (CH₂, d, J = 6,77 Гц, 1H), 4,05-3,82 (CH₂, m, 7H), 3,81-3,62 (CH₂, m, 7H), 1,47 (CH₃, d, J = 6,77 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 165,16, 162,79, 160,31, 159,09, 158,45, 143,98, 139,12, 135,00, 124,48, 111,80, 110,03, 104,70, 70,92, 67,00, 66,90, 52,81, 44,57, 44,40 і 14,78.

Дані ЯМР для Прикладу 18dm

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,67 (Ar, d, J = 2,05 Гц, 1H), 8,36 (Ar, dd, J = 8,76, 2,27 Гц, 1H), 7,90 (Ar, dd, J = 8,45, 2,12 Гц, 1H), 7,26 (Ar, dd, J = 8,47, 0,73 Гц, 1H), 6,57 (Ar, d, J = 8,76 Гц, 1H), 5,10-4,87 (NH₂, m, 2H), 4,37-4,22 (CH₂, m, 1H), 3,96-3,51 (CH₂, m, 6H), 3,08 (NCH₃ + CH₂, s, 4H), 2,95-2,91 (NCH₃, s, 3H), 2,80-2,59 (CH₂, m, 1H), 1,76 (CH₂, d, J = 2,61 Гц, 3H), 1,64-1,44 (CH, m, 1H), 1,38 (CH₃, t, J = 6,34, 6,34 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 173,59, 165,46, 165,31, 163,03, 160,17, 158,89, 145,99, 138,35, 134,76, 124,89, 111,71, 109,15, 104,41, 70,96, 66,96, 52,81, 46,85, 44,38, 39,43, 37,26, 35,56, 28,06, 24,95 і 14,71.

Дані ЯМР для Прикладу 18dn

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,10 (Ar, d, J = 7,89 Гц, 2H), 7,97 (Ar, d, J = 8,49 Гц, 1H), 7,42 (Ar, d, J = 8,46 Гц, 1H), 6,98 (Ar, d, J = 8,55 Гц, 1H), 4,88 (CH₂, d, J = 5,25 Гц, 1H), 4,77 (CH₂OH, s, 2H), 4,56 (CH₂, d, J = 13,38 Гц, 1H), 4,38 – 4,36 (CH₂, m, 1H), 4,02 – 3,51 (OCH₃ + CH₂, m, 11H), 3,43 – 3,33 (CH₂, m, 1H), 1,47 (CH₃, d, J = 6,77 Гц, 3H), 1,35 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃COCD₃) δ част. на млн. 165,11, 162,27, 161,87, 159,54, 159,23, 134,74, 130,76, 129,41, 128,86, 128,39, 113,09, 110,32, 104,45, 71,20, 70,95, 67,17, 66,91, 61,80, 55,57, 52,82, 47,05, 44,44, 39,45, 14,74 і 14,44.

Дані ЯМР для Прикладу 18do

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 8,10

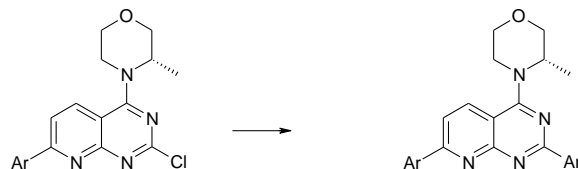
(Ar, d, J = 8,76 Гц, 2H), 7,98 (Ar, d, J = 8,49 Гц, 1H), 7,42 (Ar, d, J = 8,46 Гц, 1H), 6,97 (Ar, d, J = 8,37 Гц, 1H), 4,88 (CH₂, d, J = 5,46 Гц, 1H), 4,77 (CH₂OH, s, 2H), 4,58 – 4,49 (CH₂, m, 1H), 4,39 – 4,36 (CH₂, d J = 7,41 Гц, 1H), 4,02 – 3,51 (OCH₃ + CH₂, m, 11H), 3,43 – 3,33 (CH₂, m, 1H), 1,48 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H), 1,35 (CH₃, d, J = 6,78 Гц, 3H).

¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃COCD₃) δ част. на млн. 165,05, 161,87, 159,45, 159,24, 134,78, 130,70, 129,44, 128,86, 128,38, 113,14, 110,33, 104,43, 71,19, 70,95, 67,16, 66,90, 61,77, 55,57, 52,82, 47,08, 44,44, 39,47, 14,76 і 14,44.

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (18a) 0,03 мкМ; Пр. (18b) 0,1 мкМ; Пр. (18c) 0,066 мкМ; Пр. (18d) 0,15 мкМ; Пр. (18e) 0,039 мкМ; Пр. (18f) 0,038 мкМ; Пр. (18g) 0,031 мкМ; Пр. (18h) 0,23 мкМ; Пр. (18i) 0,03 мкМ; Пр. (18j) 0,088 мкМ; Пр. (18k) 0,019 мкМ; Пр. (18l) 0,097 мкМ; Пр. (18m) 0,042 мкМ; Пр. (18n) 0,31 мкМ; Пр. (18o) 0,51 мкМ; Пр. (18p) 0,25 мкМ; Пр. (18q) 0,11 мкМ; Пр. (18r) 0,18 мкМ; Пр. (18s) 0,037 мкМ; Пр. (18t) 0,054 мкМ; Пр. (18u) 0,073 мкМ; Пр. (18v) 0,014 мкМ; Пр. (18w) 0,25 мкМ; Пр. (18x) 0,014 мкМ; Пр. (18y) 0,023 мкМ; Пр. (18z) 0,088 мкМ; Пр. (18aa) 0,019 мкМ; Пр. (18ab) 0,012 мкМ; Пр. (18ac) 0,014 мкМ; Пр. (18ad) 0,078 мкМ; Пр. (18ae) 0,034 мкМ; Пр. (18af) 0,23 мкМ; Пр. (18ag) 0,25 мкМ; Пр. (18ah) 0,03 мкМ; Пр. (18ai) 0,063 мкМ; Пр. (18aj) 0,022 мкМ; Пр. (18ak) 0,42 мкМ; Пр. (18al) 0,36 мкМ; Пр. (18am) 0,077 мкМ; Пр. (18an) 0,14 мкМ; Пр. (18ao) 0,073 мкМ; Пр. (18ap) 0,013 мкМ; Пр. (18aq) 0,19 мкМ; Пр. (18ar) 0,079 мкМ; Пр. (18as) 0,08 мкМ; Пр. (18at) 0,78 мкМ; Пр. (18au) 0,11 мкМ; Пр. (18av) 0,27 мкМ; Пр. (18aw) 0,058 мкМ; Пр. (18ax) 0,026 мкМ; Пр. (18ay) 0,087 мкМ; Пр. (18az) 0,092 мкМ; Пр. (18ba) 0,16 мкМ; Пр. (18bb) 0,65 мкМ; Пр. (18bc) 0,043 мкМ; Пр. (18bd) 0,19 мкМ; Пр. (18be) 0,79 мкМ; Пр. (18bf) 0,077 мкМ; Пр. (18bg) 0,047 мкМ; Пр. (18bh) 0,04 мкМ; Пр. (18bi) 0,32 мкМ; Пр. (18bj) 0,024 мкМ; Пр. (18bk) 0,022 мкМ; Пр. (18bl) 0,61 мкМ; Пр. (18bm) 0,025 мкМ; Пр. (18bn) 0,01 мкМ; Пр. (18bo) 0,058 мкМ; Пр. (18bp) 0,049 мкМ; Пр. (18bq) 0,072 мкМ; Пр. (18br) 0,03 мкМ; Пр. (18bs) 0,042 мкМ; Пр. (18bt) 0,062 мкМ; Пр. (18bu) 0,047 мкМ; Пр. (18bv) 0,11 мкМ; Пр. (18bw) 0,031 мкМ; Пр. (18bx) 0,035 мкМ; Пр. (18by) 0,039 мкМ; Пр. (18bz) 0,01 мкМ; Пр. (18ca) 0,0026 мкМ; Пр. (18cb) 0,25 мкМ; Пр. (18cc) 0,018 мкМ; Пр. (18cd) 0,025 мкМ; Пр. (18ce) 0,37 мкМ; Пр. (18cf) 0,013 мкМ; Пр. (18cg) 0,067 мкМ; Пр. (18ch) 0,078 мкМ; Пр. (18ci) 0,068 мкМ; Пр. (18cj) 0,055 мкМ; Пр. (18ck) 0,0095 мкМ; Пр. (18cl) 0,023 мкМ; Пр. (18cm) 0,029 мкМ; Пр. (18cn) 0,013 мкМ; Пр. (18co) 0,0052 мкМ; Пр. (18cp) 0,0057 мкМ; Пр. (18cq) 0,027 мкМ; Пр. (18cr) 0,0063 мкМ; Пр. (18cs) 0,0047 мкМ; Пр. (18ct) 0,097 мкМ; Пр. (18cu) 0,08 мкМ; Пр. (18cv) 0,043 мкМ; Пр. (18cw) 0,034 мкМ; Пр. (18cx) 0,024 мкМ; Пр. (18cy) 0,12 мкМ; Пр. (18cz) 0,079 мкМ; Пр. (18da) 0,71 мкМ; Пр. (18db)

0,0031 мкМ; Пр. (18dc) 0,21 мкМ; Пр. (18dd) 0,028 мкМ; Пр. (18de) 0,26 мкМ; Пр. (18df) 0,4 мкМ; Пр. (18dg) 0,3 мкМ; Пр. (18dh) 0,15 мкМ; Пр. (18di) 0,15 мкМ; Пр. (18dj) 0,052 мкМ; Пр. (18dm) 0,061 мкМ; Пр. (18dn) 0,0094 мкМ; Пр. (18do) 0,026 мкМ. Протестовані у фосфо-Ser473 Akt дослідженні: Пр. (18dk) 0,6821 мкМ; Пр. (18dl) 0,2951 мкМ.

Приклад 19



Хлор-субстрати описані в Прикладі 18.

(Сполуки 19a - 19x)

Умови А:

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (3,5 еквів.), і підходящої боронової кислоти (1,0 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,026 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й нагрівали при 95 °С протягом 2 годин. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали CH₂Cl₂ і метанолом і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

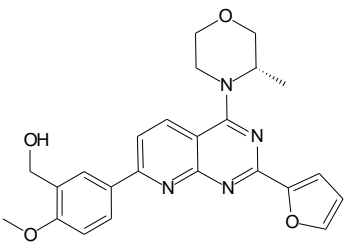
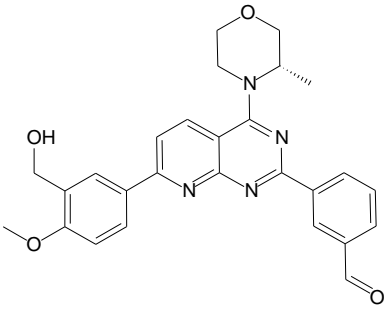
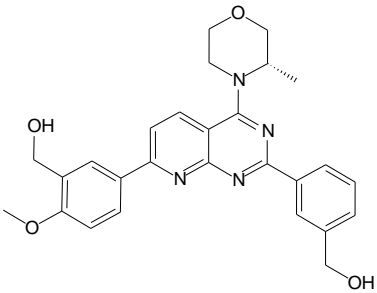
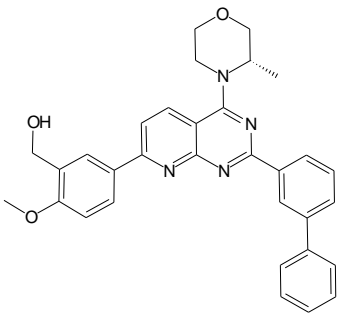
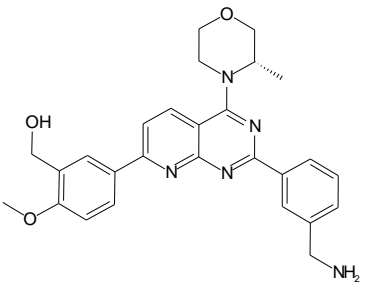
Умови В:

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), фториду цезію (3,5 еквів.), і підходящої боронової кислоти (1,0 еквів.) в ацетонітрилі (0,026 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й нагрівали при 95 °С протягом 2 годин. Після завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали CH₂Cl₂ і метанолом і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови С:

До суміші підходящого хлор-субстрату (1 еквів.), карбонату калію (2,5 еквів.), і підходящої пінаколатоборонової складного ефіру або боронової кислоти (1,1 еквів.) в ацетонітрилі/воді (1:1) (0,041 М хлор-субстрату) додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,05 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (150 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин в атмосфері азоту. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Таблиця 19:

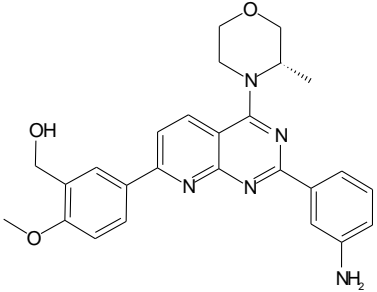
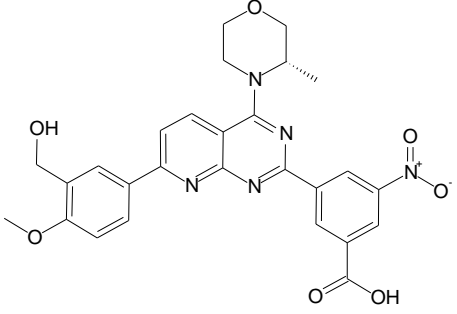
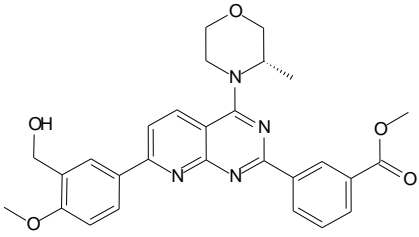
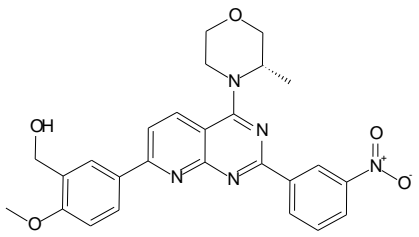
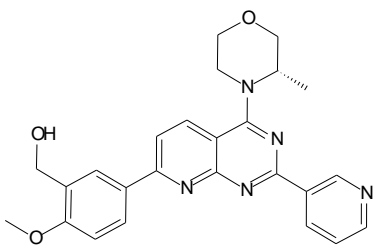
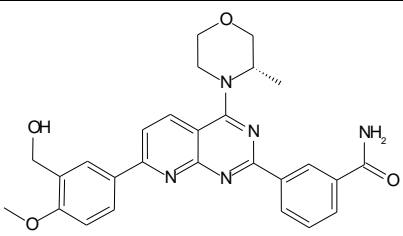
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
19a	93	7,66	433,2	A	
19b	88	8,95	471,3	A	
19c	79	7,54	473,3	A	
19d	92	11,14	519,3	A	
19e	99	6,14	472,3	A	

361

96304

362

Таблиця 19:

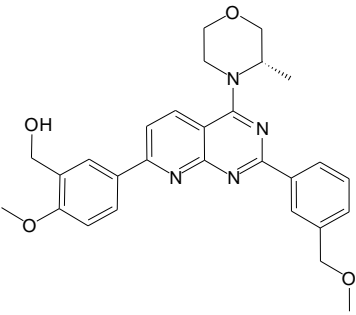
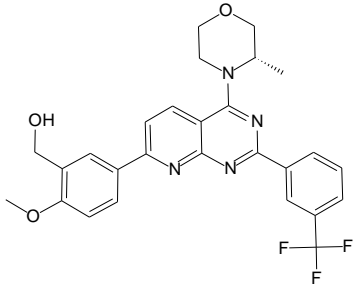
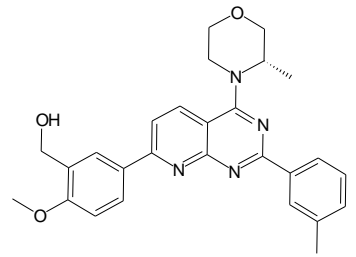
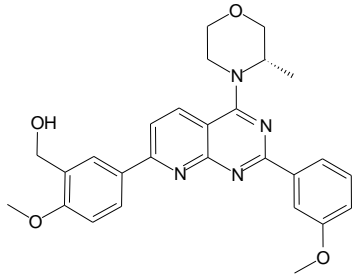
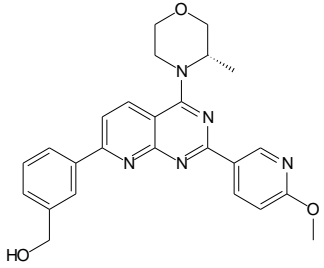
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
19f	90	7,43	458,3	A	
19g	84	10,52	532,3	A	
19h	75	9,58	501,3	B	
19i	94	11,13	488,3	A	
19j	84	7,36	444,3	A	
19k	88	7,33	486,3	A	

363

96304

364

Таблиця 19:

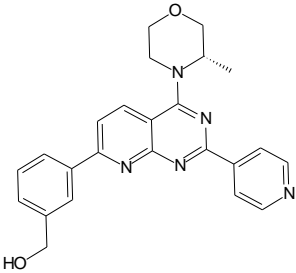
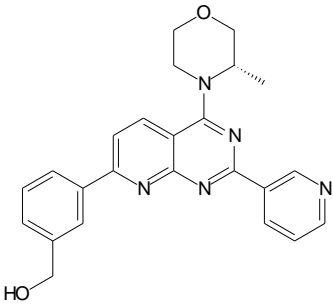
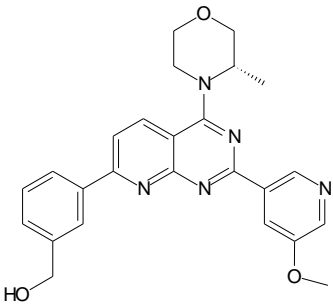
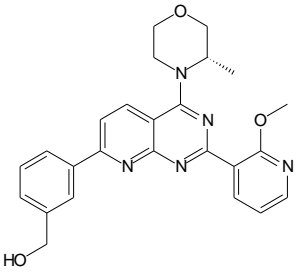
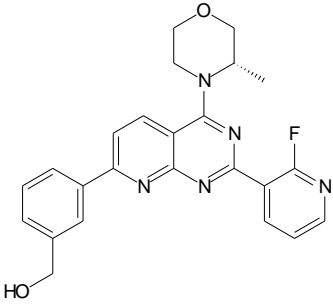
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
19l	88	8,75	487,3	A	
19m	93	11,64	511,3	A	
19n	87	9,26	457,3	A	
19o	89	9,05	473,3	A	
19p	97	4,31	444,3	C	

365

96304

366

Таблиця 19:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
19q	95	4,13	414,2	C	
19r	94	4,14	414,2	C	
19s	97	4,43	444,2	C	
19t	98	4,28	444,2	C	
19u	87	4,41	432,2	C	

Таблиця 19:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
19v	98	4,07	417,2	C	
19w	96	4,12	445,3	C	
19x	99	5,66	418,2	A	

Дані ЯМР для Прикладу 19j

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО δ част. на млн. 9,63 (Ar, d, J = 1,49 Гц, 1H), 8,84-8,69 (Ar, m, 2H), 8,49-8,37 (Ar, m, 1H), 8,19 (Ar, dd, J = 8,61, 2,35 Гц, 1H), 8,00 (Ar, d, J = 8,76 Гц, 1H), 7,57 (Ar, ddd, J = 7,99, 4,81, 0,71 Гц, 1H), 7,15 (Ar, d, J = 8,71 Гц, 1H), 5,23 (Ar, dd, J = 2,03, 1,13 Гц, 1H), 5,23 (CH, m, 1H), 4,78 (CH, d, J = 6,83 Гц, 1H), 4,61 (CH₂OH, s, 2H), 4,22 (CH₂, d, J = 13,08 Гц, 1H), 4,03-3,92 (CH₂, m, 1H), 3,98 (OCH₃, s, 3H), 3,88-3,61 (CH₂, m, 3H), 2,50 1,49 (CH₃, d, J = 6,79 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО δ част. на млн. 164,91, 161,77, 161,25, 160,36, 158,71, 151,75, 149,97, 136,10, 133,86, 131,45, 129,97, 127,92, 126,79, 124,08, 117,24, 110,92, 108,15, 70,77, 66,83, 66,80, 58,39, 56,04, 52,15, 44,39 і 15,24.

Дані ЯМР для Прикладу 19x

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 9,86-9,80 (Ar, m, 1H), 9,00-8,91 (Ar, m, 1H), 8,77 (Ar, dd, J = 4,80, 1,71 Гц, 3H), 8,28 (Ar, ddd, J = 9,24, 8,03, 5,57 Гц, 1H), 7,83 (Ar, d, J = 8,64 Гц, 2H), 7,60-7,53 (Ar, m, 2H), 7,53-7,43 (CH, m, 1H), 4,72 (CH₂, d, J =

6,93 Гц, 1H), 4,33-4,23 (CH₂, m, 1H), 4,00-3,80 (CH₂, m, 4H), 1,65 (CH₃, d, J = 6,81 Гц, 3H)

¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃ δ част. на млн. 164,55, 161,73, 161,53, 151,52, 150,66, 136,99, 136,34, 134,91, 133,42, 129,34, 129,12, 123,19, 119,66, 117,15, 108,64, 106,49, 70,98, 67,02, 52,92, 44,49 і 15,16.

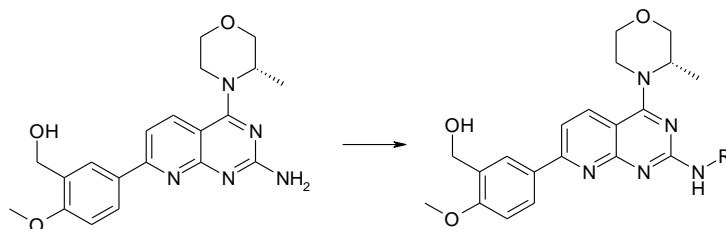
Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (19a) 0,048 мкМ; Пр. (19b) 0,018 мкМ; Пр. (19c) 0,052 мкМ; Пр. (19d) 0,25 мкМ; Пр. (19e) 0,11 мкМ; Пр. (19f) 0,096 мкМ; Пр. (19g) 0,0087 мкМ; Пр. (19h) 0,77 мкМ; Пр. (19i) 0,28 мкМ; Пр. (19j) 0,057 мкМ; Пр. (19k) 0,077 мкМ; Пр. (19l) 0,12 мкМ; Пр. (19m) 0,41 мкМ; Пр. (19n) 0,22 мкМ; Пр. (19o) 0,19 мкМ; Пр. (19p) 0,24 мкМ; Пр. (19q) 0,14 мкМ; Пр. (19r) 0,012 мкМ; Пр. (19s) 2 мкМ; Пр. (19t) 0,097 мкМ; Пр. (19u) 0,055 мкМ; Пр. (19v) 0,07 мкМ; Пр. (19w) 0,086 мкМ; Пр. (19x) 0,81 мкМ.

Приклад 20

369

96304

370



Аміносубстрат описаний у Прикладі 18.

(Сполуки 20a - 20c)

Умови А:

Підходящий аміно-субстрат (1 еквів.) суспендували в ТГФ (0,04 М). Додавали підходящий сульфонілхлорид (2,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (140 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 10 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови В:

Підходящий аміно-субстрат (1 еквів.) суспендували в ДМФА (0,04 М). Додавали підходящий ацилхлорид (1,2 еквів.) і карбонат калію (2,4 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддава-

ли мікрохвильовому опроміненню (140 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 10 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Умови С:

Підходящий аміно-субстрат (1 еквів.) суспендували в ДМФА (0,09 М). Додавали підходящий ацилхлорид (3,0 еквів.). Реакційну посудину запечатували й піддавали мікрохвильовому опроміненню (130 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 15 хвилин. Після завершення зразки концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані продукти.

Таблиця 20:

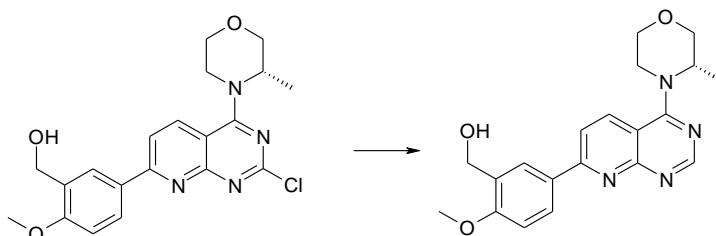
	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
20a	93	4,67	536,5	А	
20b	97	4,58	486,4	В	

Таблиця 20:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Умови	Структура Прикладу
20с	85	4,56	436,3	С	

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (20a) 1,4 мкМ; Пр. (20b) 0,67 мкМ;

Пр. (20с) 0,024 мкМ.
Приклад 21



Хлор-субстрат описаний у Прикладі 18.
(Сполука 21a)

Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в етанолі (0,025 М). Додавали форміат натрію (11,0 еквів.) і паладій на вугіллі (0,5 еквів.). Реакційну посудину запечатували й нагрівали при 100 °С протягом 12 годин. Після завершення зразок

фільтрували через Целіт™, і фільтрат концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою хроматографії зі оберненою фазою, елюючи градієнтом від 5 до 95 % ацетонітрилу в 0,1 % мурашиній кислоті /воді, і одержували бажаний продукт.

Таблиця 21:

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Прикладу
21a	97	5,94	367,3	

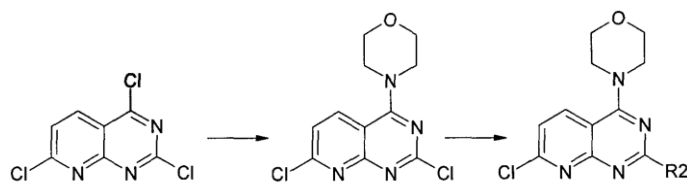
Дані ЯМР для Прикладу 21a

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО δ част. на млн. 8,70 (Ar, s, 1H), 8,42 - 8,37 (Ar, m, 2H), 8,16 (Ar, dd, J = 8,59, 2,34 Гц, 1H), 8,01 (Ar, d, J = 8,79 Гц, 1H), 7,14 (Ar, d, J = 8,69 Гц, 1H), 5,20 (CH, t, J = 5,67, 5,67 Гц, 1H), 4,59 (CH₂, d, J = 5,61 Гц, 2H), 4,05 - 3,93 (CH₂, m, 2H), 3,89 (OCH₃, s, 3H), 3,80-3,59 (CH₂, m, 4H), 3,57 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,50 (td, J = 3,64, 1,80, 1,80 Гц, 1H), 1,42 (CH₃, d, J = 6,79 Гц, 3H)

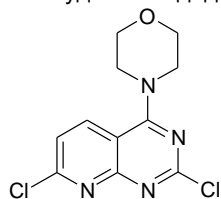
¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО δ част. на млн. 164,04, 161,48, 160,52, 158,69, 157,38, 136,11, 131,43, 129,96, 127,87, 126,77, 117,33, 110,93, 109,11, 70,71, 66,83, 58,37, 56,03, 52,14, 44,28 і 15,17.

Протестовані в альтернативному дослідженні ферменту: Пр. (21a) 0,2 мкМ.

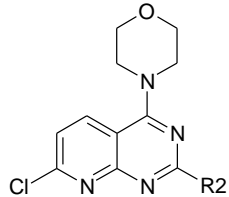
Порівняльний Приклад 1



Використовуючи метод, описаний у Прикладі 1, до охолодженого (0-5 °C) перемішаного розчину (0,1 М) підходящого трихлор субстрату (1 еквів.) в CH_2Cl_2 додавали діізопропілетиламін (1 еквів.) по краплях. Потім до реакційної суміші порціями додавали підходящий амін (1 еквів.) протягом 1 години. Розчин підтримували при кімнатній температурі при перемішуванні додатково протягом 1 години, потім суміш промивали водою (2x1 реакційні об'єми). Водні екстракти об'єднували й екстрагували CH_2Cl_2 (2x1 реакційні об'єми). Потім об'єднували органічні екстракти, висушували (сульфат натрію), фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи маслянистий залишок, який затвердівав при тривалому висушуванні. Тверду речовину розтирали в порошок із простим діетиловим ефіром і потім фільтрували й осад після фільтрації промивали холодним простим діетиловим ефіром, виділяючи вказану в заголовку сполуку в підходяще чистій формі, яку використовували без будь-якого додаткового очищення.

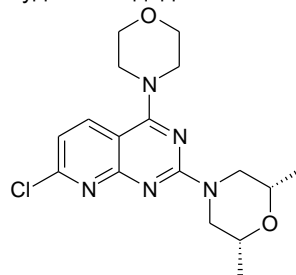


2,7-Дихлор-4-морфолін-4-іл-піrido[2,3-d]піримідин - R1= морфолін: (92% вихід, 90% чистота) m/z (PX-MC, ESP): 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,90 хв.

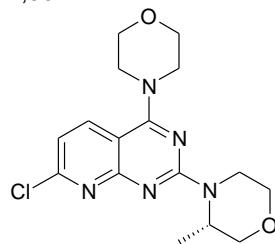


До розчину (0,2 М) підходящого дихлор-субстрату (1 еквів.) у безводному диметилацетаміді в інертній атмосфері додавали діізопропілетиламін (1 еквів.), потім додавали підходящий амін (1 еквів.). Отриману суміш нагрівали протягом 48 годин при 70 °C, після цього охолоджували до температури навколишнього середовища. Реакцію розводили CH_2Cl_2 (1 реакційні об'єми) і потім промивали водою (3x1 реакційні об'єми). Органічний екстракт концентрували у вакуумі, одержуючи сироп, що розчиняли в EtOAc (1 реакційного об'єму) і промивали насиченим соляним розчином, потім висушували, фільтрували (сульфат натрію) і концентрували у вакуумі, одержуючи масло. Неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (SiO_2 , елювали з EtOAc:Hex (7:3) переходячи до (1:1)), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини, яка

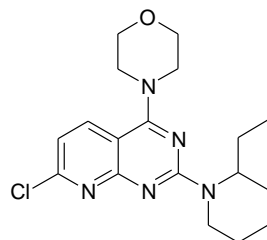
була підходяще чистою для застосування без будь-якого додаткового очищення.



7-хлор-2-((2S,6R)-2,6-диметил-морфолін-4-іл)-4-морфолін-4-іл-піrido[2,3-d]піримідин - R1= морфолін, R2=цис-диметилморфолін: (42% вихід, 100% чистота) m/z (PX-MC, ESP): 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 2,96 хв.

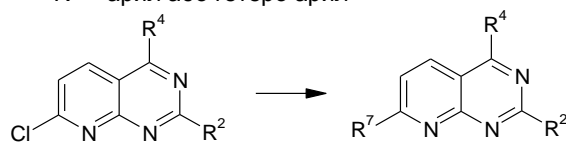


7-хлор-2-((S)-3-метил-морфолін-4-іл)-4-морфолін-4-іл-піrido[2,3-d]піримідин R1 = морфолін, R2= (S)-3-Метил-морфолін: (70 % вихід, 97 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,44 хв.



7-хлор-2-(2-етил-піперидин-1-іл)-4-морфолін-4-іл-піrido[2,3-d]піримідин R1 = морфолін, R2= 2-Етил-піперидин: (56 % вихід, 95 % чистота) m/z (PX-MC, ESP): 362 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R/T = 3,78 хв.

Порівняльні Приклади 1a, 1b, 1c, 1j, і 1k
 R^4 = морфолін
 R^2 = (S)-3-метил-морфолін або цис-диметилморфолін або 2-Етил-піперидин
 R^7 = арил або гетеро арил



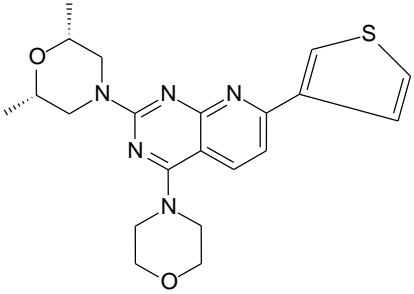
Підходящий хлор-субстрат (1 еквів.) розчиняли в розчині толуол/етанол (1:1) (0,02 М). Після цього додавали карбонат натрію (2 еквів.) і підхо-

дящий пінаколатобороновий складний ефір або боронову кислоту (1 еквів.), потім додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій⁰ (0,1 еквів.). Реакційну посудину запечатували й суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню (140 °С, параметри середньої абсорбції) протягом 30 хвилин. Після

завершення зразки фільтрували через картридж діоксиду кремнію, промивали EtOAc і потім концентрували у вакуумі. Потім неочищений залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ, одержуючи бажані порівняльні приклади.

Одержували наступні Порівняльні Приклади

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Порівняльного Прикладу
1a	99	4,13	452,3	
1b	95	3,95	452,3	
1c	99	9,01	464,4	
1j	88	8,57	406,5	

	Чистота (%)	Час утримання (хв.)	m/z [M+H] ⁺	Структура Порівняльного Прикладу
1k	93	8,12	412,3	

Приклад 22

Біологічне дослідження

Для досліджень активності ферменту mTOR, mTOR білок виділяли із цитоплазматичного екстракту клітин HeLa шляхом імунопреципітації, і активність визначали по суті, як описано раніше, використовуючи рекомбінантний PHAS-1 як субстрат (посилання 21).

Тестували Приклади 1a – 1l, 1ak, 1al, 1ap, 1at, 1az, 3l, 4a, 4c, 4d, 4f, 4i, 4w, 4x, 5q і вони проявляли значення IC₅₀ по відношенню до mTOR менше, ніж 200 нМ. Було визначено, що Приклад 5q має IC₅₀ 46 нМ.

Також тестували порівняльні приклади й при порівнянні з відповідними Прикладами, виявлені значення IC₅₀ порівняльних Прикладів були вищі, ніж такі відповідних Прикладів (тобто IC₅₀ порівняльного Прикладу 1a > IC₅₀ Прикладу 1a). Наприклад, було визначено, що Приклад 1k має IC₅₀ 5 нМ, тоді як для порівняльного Прикладу 1k було визначено, що він має IC₅₀ 33 нМ. Отже, сполуки згідно із даним винаходом є більш активними в дослідженні mTOR.

Приклад 23

Альтернативне дослідження ферменту

У цьому дослідженні використовували технологію AlphaScreen (Gray та ін., *Analytical Biochemistry*, 2003, 313: 234-245) для визначення здатності тестованих сполук інгібувати фосфорилювання шляхом рекомбінантного mTOR.

С-кінцеве усікання mTOR, який включає амінокислотні залишки 1362 - 2549 mTOR (EMBL рег. № L34075) стабільно експресували у вигляді FLAG-міченого злиття в клітинах HEK293, як описано Vilella-Bach та ін., *Journal of Biochemistry*, 1999, 274, 4266-4272. HEK293 FLAG-мічену mTOR (1362-2549) стабільну клітинну лінію за стандартною методикою підтримували при 37°C з 5% CO₂ до злиття 70-90% у модифікованому за способом Дульбеко ростовому середовищі Ігла (DMEM; Invitrogen Limited, Paisley, UK № каталогу 41966-029), що містить 10% інактивовану нагріванням фетальну телячу сироватку (FCS; Sigma, Poole, Dorset, UK, № каталогу F0392), 1% L-глутамін (Gibco, № каталогу 25030-024) і 2 мг/мл Генетицин (G418 сульфат; Invitrogen Limited, UK № каталогу 10131-027). Після експресії в клітинній лінії HEK293 савців, експресований білок очищали за допомогою FLAG епітопної мітки відповідно до стандартних методик очищення.

Тестовані сполуки готували у вигляді 10 мМ маточних розчинів у ДМСО й розводили водою, як потрібно, одержуючи діапазон кінцевих концентрацій для дослідження. Аліквоти (2 мкл) кожного розведення сполуки поміщали в лунку Greiner білого полістирольного планшета на 384 лунки низького об'єму (LV) (Greiner Bio-one). В аналізовані планшети додавали 10 мкл суміші рекомбінантного очищеного mTOR ферменту, 1 мкМ біотинілованого пептидного субстрату (Biotin-Ahx-Lys-Lys-Ala-Asn-Gln-Val-Phe-Leu-Gly-Phe-Thr-Tyr-Val-Ala-Pro-Ser-Val-Leu-Glu-Ser-Val-Lys-Glu-NH₂; Bachem UK Ltd), АТФ (20 мкМ) у буферному розчині [що містить Трис-HCl pH7,4 буфер (50 мМ), EGTA (0,1 мМ), бичачий сироватковий альбумін (0,5 мг/мл), DTT (1,25 мМ) і хлорид марганцю (10 мМ)] і інкубували зі сполукою протягом 2 годин при кімнатній температурі.

Кожну реакцію зупиняли шляхом додавання 5 мкл суміші EDTA (50 мМ), бичачого сироваткового альбуміну (BSA; 0,5 мг/мл) і Трис-HCl pH7,4 буфера (50 мМ), що містить р70 S6 Кіназу (T389) 1A5 моноклональне антитіло (Cell Signalling Technology, № каталогу 9206B) і AlphaScreen стрептавідин-донорні й білок А акцепторні кульки (200 нг/лунку; Perkin Elmer, № каталогу 6760002B і 6760137R відповідно). Досліджувані планшети залишали приблизно на 16 годин при кімнатній температурі перед вимірюванням. Генеровані сигнали, отримані при збудженні лазерним світлом при 680 нм, аналізували за допомогою приладу Packard Envision.

Фосфорилований біотинілований пептид утворювався *in situ* у результаті опосередкованого mTOR фосфорилювання. Фосфорилований біотинілований пептид, що асоційований з AlphaScreen стрептавідин-донорними кульками, утворює комплекс із р70 S6 Кіназа (T389) 1A5 моноклональним антитілом, що асоційовано з Alphascreeen білок А акцепторними кульками. При збудженні лазерним світлом при 680 нм, комплекс донорна кулька: акцепторна кулька генерує сигнал, який можна виміряти. Отже, наявність активності mTOR кінази приводить до аналізованого сигналу. У присутності інгібітора mTOR кінази, інтенсивність сигналу зменшується.

Контрольні лунки, що генерують максимальний сигнал, який відповідає максимальній активності ферменту, готували за допомогою 5% ДМСО замість тестованої сполуки. Контрольні лунки, які

генерують мінімальний сигнал, що відповідає повністю інгібованому ферменту, готували шляхом додавання EDTA (83 мМ) замість тестованої сполуки.

Інгібування ферменту mTOR для даної тестованої сполуки виражали у вигляді значення IC₅₀.

Сполуки, тестовані в цьому дослідженні, проявляли значення IC₅₀ по відношенню до mTOR менше, ніж 40 мкМ.

Наступні сполуки проявляли значення IC₅₀ по відношенню до mTOR менше, ніж 1 мкМ: 1bp, 1ca, 1cb, 1cd, 12e, 18df, 1m, 1q, 1r, 17, 19h, 19m, 18n, 18o, 18ak, 18al, 18at, 1t, 18bb, 18be, 18bi, 18bl, 1x, 1y, 1ba, 1z, 20b, 1ae, 7a, 7h, 18ce, 5f, 4af, 4ag, 4aj, 5y, 3b, 5j, 5k, 5p, 3w, 3y, 3z, 11a, 18da, 3m, 3o, 3p, 3r, 3s, 1aj, 5r, 5s, 1cn, 2a, 2b, 1cq, 1cr, 2d, 3ad, 2h, 1cw і 1dd, при цьому наступні сполуки проявляли значення IC₅₀ по відношенню до mTOR менше, ніж 300 нМ: 1c, 1bq, 1bt, 1ch, 1ci, 4ap, 4at, 4aw, 4ax, 4ay, 4bd, 12b, 18de, 18dh, 18di, 18dg, 21a, 1o, 18b, 18d, 18h, 19d, 19e, 19i, 19l, 19n, 19o, 18p, 18q, 18r, 18w, 18af, 18ag, 18an, 18aq, 18au, 18av, 1v, 18ay, 18ba, 18bd, 1bg, 1w, 1ac, 4p, 9a, 1bb, 1av, 7b, 7e, 7f, 7g, 7k, 7j, 5c, 5d, 5e, 5g, 4v, 4x, 4y, 4z, 4aa, 4ae, 4ah, 4ai, 5u, 5v, 5w, 5x, 3d, 3f, 18bv, 18cb, 3h, 5h, 5i, 5l, 5o, 3i, 3j, 3v, 3x, 3u, 3ab, 1al, 1am, 1an, 1be, 18cy, 18dc, 13a, 19p, 19q, 3k, 3n, 3q, 13f, 13b, 4g, 1au, 5q, 1ay, 18dj, 13c, 13e, 10a, 1cl, 2c, 2e, 1cs, 2i, 8d, 13g і 1cu, при цьому наступні сполуки проявляли значення IC₅₀ по відношенню до mTOR менше, ніж 100 нМ: 1b, 1a, 1d, 1bl, 1bm, 1bn, 1f, 1bo, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bu, 1bv, 1e, 1j, 1bw, 1bx, 1by, 1bz, 1cc, 1ce, 1k, 1cf, 1cg, 1l, 1cj, 4al, 4am, 4an, 4ao, 4aq, 4ar, 4as, 4au, 4av, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4be, 4bf, 12c, 12d, 12a, 18a, 6a, 1as, 1ax, 1n, 1p, 1s, 1ck, 18c, 18e, 18f, 18g, 18i, 18j, 18k, 1ar, 19a, 19b, 19c, 19f, 19g, 19j, 19k, 18l, 18m, 1bd, 1aq, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18z, 18aa, 18ab, 18ac, 18ad, 18ae, 18ah, 18ai, 18aj, 18am, 18ao, 18ap, 18ar, 18as, 18aw, 18ax, 18az, 18bc, 18bf, 18bg, 18bk, 18bh, 18bj, 15a, 18bm, 8b, 4h, 14a, 8a, 1aa, 1ab, 1ad, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 1ah, 4j, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bh, 16a, 1at, 7c, 7d, 7i, 3a, 3c, 5a, 5b, 4w, 4ac, 4ad, 5t, 3e, 3g, 18bp, 18bq, 18br, 18bs, 18bt, 18bu, 18bw, 18by, 18bz, 18ca, 18cc, 18cd, 18cf, 18cg, 18ch, 18ci, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18bx, 18cm, 18cv, 1bi, 1bj, 4a, 1aw, 3t, 3aa, 1ap, 1bf, 18cn, 18co, 18cp, 18cs, 18ct, 18cu, 18cw, 18cx, 18cz, 18cq, 19r, 19t, 3l, 19u, 19v, 19w, 20c, 1u, 4b, 4q, 4t, 4c, 4e, 4f, 18dd, 4d, 1az, 4r, 4s, 2f, 2g, 2j і 1cv. Наприклад, Сполука 4aa має IC₅₀ 151 нМ.

Також тестували Порівняльні Приклади й при порівнянні з відповідними Прикладами, виявлені значення IC₅₀ для Порівняльних Прикладів, були вищі, ніж значення відповідних Прикладів. Наприклад, було визначено, що Приклад 1k має IC₅₀ 15 нм, тоді як було виміряно, що Порівняльний Приклад 1k має IC₅₀ 225 нм. Отже, сполуки згідно із даним винаходом є більш активними щодо зменшення росту клітин.

Приклад 24

Дослідження проліферації клітин (GI₅₀)

Ріст клітин досліджували за допомогою сульфорохаміну В (SRB) аналізу (А). Клітини Т47D (ЕCACC, 85102201) пасивували звичайним спосо-

бом в RPMI (Invitrogen, 42401018) плюс 10% фетальна теляча сироватка (FCS), 1% L-глутамін (Gibco BRL, 25030) до злиття, не більше, ніж 80%. Для здійснення дослідження, клітини Т47D висівали при $2,5 \times 10^3$ клітин/ лунку в 90 мкл RPMI плюс 10% фетальна теляча сироватка, 1% L-глутамін у планшетах на 96 лунок (Costar, 3904) і інкубували при 37°C (+5% CO₂) у вологій камері. Після повного прилипання клітин (звичайно після інкубації протягом 4-5 годин) планшет видаляли з інкубатора й додавали 10 мкл розріджувача в контрольні лунки (A1-12 і B1-12). Сполука готували у вигляді напівлогарифмічних розведень із шістьма точками при 10х необхідної фінальної концентрації, наприклад, для 6-ти точкового інтервалу від 30 мкМ до 100 нМ з напівлогарифмічними стадіями розведення, починаючи від 300 мкМ у матковому планшеті. Дозування завершували шляхом додавання 10 мкМ сполуки від найбільш високих концентрацій в С1-12 до найбільш низьких концентрацій в Н1-12. Після цього планшети інкубували протягом 120 годин перед SRB аналізом.

Після завершення інкубування, середовище видаляли й клітини фіксували за допомогою 100 мкл льодяної 10% (мас./об.) трихлороцтової кислоти. Планшети інкубували при 4°C протягом 20 хвилин і потім чотири рази промивали водою. Після цього кожен лунку клітин фарбували за допомогою 100 мкл 0,4% (мас./об.) SRB (сульфорохамін В, Sigma, Poole, Dorset, UK, № каталог S-9012) в 1% оцтовій кислоті протягом 20 хвилин, потім чотири рази промивали 1% оцтовою кислотою. Після цього планшети висушували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Барвник з пофарбованих клітин солюбілізували шляхом додавання в кожен лунку 100 мкл 10 мМ трис-основи. Планшети акуратно струшували й залишали при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після цього вимірювали оптичну густину при 564 нМ на мікротитрувальному спектрофотометрі для аналізу планшет Microquant. Концентрацію інгібітора, що викликає зменшення росту на 50% (GI₅₀), визначали шляхом аналізу інтенсивності фарбування оброблених клітин у вигляді відсотка від контрольних лунок з наповнювачем, використовуючи програмне забезпечення Excelfit.

(A) Skehan, P., Scudiero, R., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J. T., Bokesch, H., Kenny, S. і Boyd, M. R. (1990) New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. J. Natl. Cancer Inst. 82, 1107-1112.

Тестували Приклади 1a –1l і вони проявляють значення GI₅₀ менше, ніж 300 нМ.

Також тестували Порівняльні Приклади й при порівнянні з відповідними Прикладами, виявлені значення GI₅₀ для Порівняльних Прикладів були вищі, ніж значення відповідних Прикладів (тобто GI₅₀ Порівняльного Прикладу 1a > GI₅₀ Прикладу 1a). Наприклад, було визначено, що Приклад 1k має GI₅₀ 32 нм, тоді як було виміряно, що Порівняльний Приклад 1k має GI₅₀ 268 нм. Отже, сполуки згідно із даним винаходом є більш активними щодо зменшення росту клітин.

Приклад 25

Дослідження фосфо-Ser473 Akt в умовах in

vitro

У цьому дослідженні визначали здатність тестованих сполук інгібувати фосфорилювання серину 473 в Akt, що оцінюється за допомогою методики Acumen Explorer (Acumen Bioscience Limited), спектрофотометра для аналізу планшет, що може застосовуватися для швидкого кількісного аналізу характерних властивостей зображень, отриманих шляхом лазерного сканування.

Клітинну лінію аденокарциноми молочної залози людини MDA-MB-468 (LGC Promochem, Teddington, Мідлсекс, UK, кат. № HTB-132) за стандартною методикою підтримували при 37°C з 5% CO₂ до злиття 70–90% в DMEM, що містить 10% інактивовану нагріванням FCS і 1% L-глутамін.

Для цього дослідження, клітини відокремлювали від культуральної колби за допомогою 'Accutase' (Innovative Cell Technologies Inc., Сан-Дієго, CA, USA; кат. № AT104) за допомогою стандартних методик культур тканини й ресуспендували в середовищі до одержання 1,7x10⁵ клітин/мл. Аліквоти (90 мкл) висівали в кожну з 60 внутрішніх лунок чорного лункового планшета Packard 96 (PerkinElmer, Boston, MA, USA; кат. № 6005182), одержуючи щільність ~15000 клітин/лунку. Аліквоти (90 мкл) культурального середовища поміщали в зовнішні лунки для запобігання крайових ефектів. Клітини інкубували протягом ночі при 37°C з 5% CO₂ для забезпечення можливості їх адгезії.

В день 2, клітини обробляли тестованими сполуками й інкубували протягом 2 годин при 37°C з 5% CO₂. Тестовані сполуки готували у вигляді 10 мМ маточних розчинів у ДМСО й для одержання діапазону концентрацій серійно розводили живильним середовищем, одержуючи діапазон концентрацій для даного аналізу, що становить 10-ти кратні кінцеві тестовані концентрації. Для одержання кінцевих необхідних концентрацій аліквоти (10 мкл) кожної розведення сполуки поміщали в лунку (у трьох повторях). Як контроль із мінімальною відповіддю кожний планшет містив лунки, що містять кінцеву концентрацію 100 мкМ LY294002 (Calbiochem, Бистон, UK, кат. № 440202). Як контроль із максимальною відповіддю лунки містили 1% ДМСО замість тестованої сполуки. Після інкубування вміст планшетів фіксували шляхом обробки 1,6% водним розчином формальдегіду (Sigma, Роол, Дорсет, UK, кат. № F1635) при кімнатній температурі протягом 1 години.

Всі наступні етапи відсмоктування й промивання здійснювали за допомогою промивача лункового планшета Теспа 96 (швидкість відсмоктування 10 мм/с). Фіксуючий розчин видаляли й вміст планшетів промивали забуференим фосфатом фізіологічним розчином (PBS; 50 мкл; Gibco, кат. № 10010015). Вміст планшетів обробляли протягом 10 хвилин при кімнатній температурі аліквотою (50 мкл) буфера для проникності клітин, що становить із суміші PBS і 0,5% Tween-20. 'Проникний' буфер видаляли й неспецифічні зв'язувальні ділянки блокували шляхом обробки протягом 1 години при кімнатній температурі аліквотою (50 мкл) блокуючого буфера, що складається з 5% сухого сепарованого молока ['Marvel' (зареєстрована торговельна марка); Premier

Beverages, Стаффорд, GB] у суміші PBS і 0,05% Tween-20. 'Блокуючий' буфер видаляли й клітини інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі з розчином кролячого анти фосфо-Akt (Ser473) антитіла (50 мкл на лунку; Cell Signalling, Hitchin, Хертц, U.K., кат. № 9277), що розводили 1:500 в 'блокуючому' буфері. Клітини промивали три рази в суміші PBS і 0,05% Tween-20. Після цього клітини інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі з Alexafluor488 міченим ципиним антикролячим IgG (50 мкл на лунку; Molecular Probes, Invitrogen Limited, Пейсли, UK, кат. № A11008), що розводили 1:500 в 'блокуючому' буфері. Клітини 3 рази промивали сумішшю PBS і 0,05% Tween-20. У кожну лунку додавали аліквоту PBS (50 мкл) і планшети запечатували чорними герметиками для планшет, визначали й аналізували флуоресцентний сигнал.

Аналізували дані відповідної дозозалежної флуоресценції, отримані для кожної сполуки, і ступінь інгібування серину 473 в Akt виражали у вигляді значення IC₅₀.

Сполуки, тестовані в цьому дослідженні, проявляли значення IC₅₀ по відношенню до mTOR менше, ніж 10 мкМ.

Наступні сполуки проявляли значення IC₅₀ по відношенню до mTOR менше, ніж 1 мкМ: 1bu, 1ce, 12b, 18de, 18dg, 18j, 1ar, 19e, 19h, 19i, 19l, 19m, 19n, 19o, 18n, 18o, 18z, 18aa, 18ag, 18ai, 18al, 1v, 18az, 1ah, 7e, 7i, 7j, 5d, 5f, 4v, 4ab, 4aj, 5t, 5u, 5w, 5x, 5y, 5z, 3f, 3g, 18bp, 18bs, 18bv, 18by, 18cb, 18cv, 1aw, 3u, 1bf, 18ct, 19q, 19s, 19u, 19v, 19w, 1au, 5r, 4t, 18dj, 1cl, 2d, 2e, 1cs, 2h, 2j і 1cw, при цьому наступні сполуки проявляли значення IC₅₀ по відношенню до mTOR менше, ніж 300 нМ: 1bo, 1bp, 1j, 1bx, 1by, 1cf, 1ci, 1cj, 4an, 4ap, 4av, 12d, 18dh, 18di, 6a, 1n, 1p, 1q, 18e, 18h, 19b, 19c, 19f, 19k, 18p, 1bd, 18w, 18ab, 18af, 18aj, 18aq, 18as, 18av, 18ay, 18bb, 18bc, 18bf, 18bl, 1ab, 4p, 9a, 1av, 3a, 5b, 5c, 5e, 5g, 4aa, 4ad, 4ah, 5v, 3e, 18bq, 18bt, 18bz, 18ca, 18cd, 18cg, 18ci, 18bx, 5n, 1am, 1ao, 18cn, 18cx, 1bk, 13b, 4g, 5s, 4q, 18dd, 1cp, 1cq, 2f, 2g, 13g, 1cv і 1ct, при цьому наступні сполуки проявляли значення IC₅₀ values по відношенню до mTOR менше, ніж 100 нМ: 1b, 1a, 1c, 1d, 1bl, 1bm, 1f, 1i, 1g, 1h, 1br, 1bs, 1bv, 1e, 1ab, 1cc, 1k, 1cg, 1l, 4al, 4am, 4ao, 4aq, 4as, 4at, 4aw, 4az, 4ay, 4az, 4ba, 4bb, 4bc, 4bd, 4be, 4bf, 12c, 12a, 18a, 1as, 1s, 18c, 18d, 18f, 18g, 18i, 18k, 19j, 18m, 18q, 18r, 18s, 18t, 18u, 18v, 18x, 18y, 18ac, 18ad, 18ae, 18ah, 18ak, 18am, 18an, 18ap, 18ar, 18au, 18aw, 18ax, 18ba, 18bd, 18be, 18bg, 18bi, 18bk, 18bh, 18bj, 18bm, 1bg, 8b, 4h, 1ba, 8a, 1aa, 1ac, 1ae, 1af, 1ag, 14b, 1bc, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 18bn, 18bo, 4u, 1bb, 1at, 7b, 7c, 7d, 7f, 7g, 7k, 5a, 4w, 4x, 4y, 4z, 4ac, 4af, 4ai, 18br, 18bw, 18cc, 18cf, 18ch, 18cj, 18ck, 18cl, 4ak, 18cm, 4a, 3i, 3y, 1ak, 1al, 1ap, 1be, 18co, 18cr, 18cs, 18db, 19p, 3l, 1u, 4b, 5q, 4c, 4e, 4f, 4d, 1az, 4r, 4s, 1cn, 1co і 3ad. Наприклад, Сполука 18di має IC₅₀ 151 нМ

Також тестували Порівняльні Приклади й при порівнянні з відповідними Прикладами, виявлені значення IC₅₀ для Порівняльних Прикладів були вищі, ніж значення відповідних Прикладів. Наприклад, було визначено, що Приклад 1k має IC₅₀ 83

нм, тоді як було виміряно, що Порівняльний Приклад 1к має IC₅₀ 412 нм. Отже, сполуки згідно із даним винаходом є більш активними щодо зменшення росту клітин.

Список літератури

Всі наступні документи включені в даний винахід як посилання.

- 1) Brown, та ін., Nature, 369, 756-758 (1994)
- 2) Chiu, та ін., Proc Natl Acad Sci, 91, 12574-12578 (1994)
- 3) Sabatini, та ін., Cell, 78, 35-43, (1994)
- 4) Sabers, та ін., J Biol Chem, 270, 825-822 (1995)
- 5) Abraham, Curr Opin Immunol, 8, 412-418 (1996)
- 6) Schmelze i Hall, Cell, 103, 253-262 (2000)
- 7) Burnett, та ін., Proc Natl Acad Sci, 95, 1432-1437 (1998)
- 8) Terada, та ін., Proc Natl Acad Sci, 91, 11477-11481 (1994)
- 9) Jeffries, та ін., EMBO J, 16, 3693-3704 (1997)
- 10) Bjornsti i Houghton, Nat Rev Cancer, 4, 335-348 (2004)
- 11) Gingras, та ін., Genes Dev, 13, 1422-1437 (1999)
- 12) Gingras, та ін., Genes Dev, 15, 807-826 (2001)
- 13) Neuhaus, та ін., Liver Transplantation, 7, 473-484 (2001)
- 14) Woods i Marks, Ann Rev Med, 55, 169-178

- (2004)
- 15) Dahia, Endocrine-Related Cancer, 7, 115-129 (2000)
- 16) Cristofano i Pandolfi, Cell, 100, 387-390 (2000)
- 17) Samuels, та ін., Science, 304, 554 (2004)
- 18) Huang i Houghton, Curr Opin Pharmacol, 3, 371-377 (2003)
- 19) Sawyers, Cancer Cell, 4, 343-348 (2003)
- 20) Huang i Houghton, Curr Opin in Invest Drugs, 3, 295-304 (2002)
- 21) Brunn, та ін., EMBO J, 15, 5256-5267 (1996)
- 22) Edinger, та ін., Cancer Res, 63, 8451-8460, (2003)
- 23) Lawrence, та ін., Curr Top Microbiol Immunol, 279, 199-213 (2004)
- 24) Eshleman, та ін., Cancer Res, 62, 7291-7297 (2002)
- 25) Berge, та ін., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).
- 26) Green, T. i Wuts, P., "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-є вид., John Wiley i Sons (1999).
- 27) "Handbook of Pharmaceutical Additives", 2-е вид. (ред. M. Ash i I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA).
- 28) "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20-е вид., опубл. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
- 29) "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2-е вид., 1994.