



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95298 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 29/00

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФЕНІЛЗАМІЩЕНІ ГЕТЕРОАРИЛЬНІ ПОХІДНІ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ

1

2

(21) a200900717

(22) 05.07.2007

(24) 25.07.2011

(86) PCT/EP2007/056860, 05.07.2007

(31) 06116826.6

(32) 07.07.2006

(33) EP

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) ШТОЙРЕР ШТЕФФЕН, DE/AT, ЕТТМАЙЕР
ПЕТЕР, AT, МАНТОУЛІДІС АНДРЕАС, DE/AT,
САПОУНТЗІС ІОАННІС, GR/AT, ШТЕГМАЙЕР
МАРТІН, DE(73) БЬОРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ
ГМБХ, DE

(56) US2006100204 A1 11.05.2006

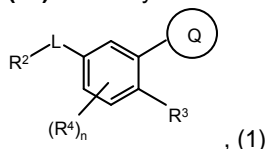
WO2005056535 A1 23.06.2005

WO2005090333 A1 29.09.2005

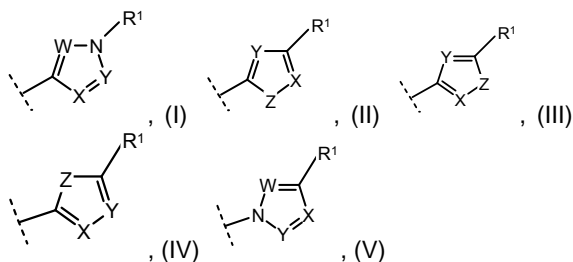
WO2005115991 A 08.12.2005

WO2004050642 A 17.06.2004

(57) 1. Сполуки загальної формули (1)



у якій

Q означає субструктуру, вибрану із субструктур (I)-
(V)W, X і Y незалежно один від одного вибрані із гру-
пи, яка включає $=CR^{5a}$ - і $=N$ -,Z у кожному випадку незалежно вибраний із групи,
яка включає $-NR^6$ -, $-O$ - і $-S$ -,L вибраний із групи, яка включає $-C(O)NH$ -, $-NHC(O)$ -, $-C(S)NH$ -, $-NHC(S)$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ -, $-NH$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)O$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)_2O$ -, $-S(O)NH$ -, $-S(O)_2NH$ -, $-OS(O)$ -, $-OS(O)_2$ -, $-OS(O)NH$ -, $-OS(O)_2NH$ -, $-C(O)O$ -, $-C(O)S$ -, $-C(NH)NH$ -, $-OC(O)$ -, $-OC(O)O$ -, $-OC(O)NH$ -, $-SC(O)$ -, $-SC(O)O$ -, $-SC(O)NH$ -, $-NHC(NH)$ -, $-NHS(O)$ -, $-NHS(O)O$ -, $-NHS(O)_2$ -, $-NHS(O)_2O$ -, $-NHS(O)_2NH$ -, $-NHC(O)O$ -, $-NHC(O)NH$ - та $-NHC(S)NH$ -, або означає зв'язок,
 R^1 вибраний із групи, яка включає R^a і R^b , R^2 означає 5-12-членний гетероарил, необов'язко-
во заміщений одним або декількома однаковими
або різними замісниками R^{5b} , R^3 і кожний R^4 незалежно один від одного вибрані
із групи, яка включає водень, галоген, $-CN$ -, $-NO_2$ -,
 $-NR^hR^h$ -, $-OR^h$ -, $-C(O)R^h$ -, $-C(O)NR^hR^h$ -, $-SR^h$ -, $-S(O)R^h$ -,
 $-S(O)_2R^h$ -, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галоалкіл, C_3 -
 C_7 циклоалкіл і 3-7-членний гетероциклоалкіл, R^{5a} і R^{5b} у кожному випадку незалежно один від
одного вибрані із групи, яка включає R^a і R^b , R^6 має ті ж значення, що й R^a ,

n означає число 0, 1, 2 або 3,

(13) C2

(11) 95298

(19) UA

R^a у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками, R^b і/або R^c залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^b означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^c$, C_1 - C_3 галоалкілоксигрупу, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^g]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N[C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N[C(O)]_2OR^g$, $-N[C(O)]_2NR^gR^c$, $[N(R^g)C(O)]_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ та $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

R^c у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^d і/або R^e залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^d означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^e$, C_1 - C_3 галоалкілоксигрупу, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-S(O)_2NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^g]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^g]_2$,

$-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N[C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N[C(O)]_2OR^g$, $-N[C(O)]_2NR^gR^e$, $[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ та $-N(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

R^e у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^f і/або R^g залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^f означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^g$, C_1 - C_3 галоалкілоксигрупу, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$, $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$, $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N[C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N[C(O)]_2OR^g$, $-N[C(O)]_2NR^gR^g$, $[N(R^h)C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$ та $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$,

R^g у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^h залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^h у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає водень, C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів і їх сумішей,

а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно нешкідливих солей,
за умови, що

(а) коли R^2 являє собою піридил, він через сусідній з його атомом азоту атом вуглецю з'єднаний з L, і

(б) з обсягу винаходу виключені наступні сполуки:
(2,2-диметилпропіл)амід 1-[5-(6-трет-бутил-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,

(2,2-диметилпропіл)амід 1-[5-(5-трет-бутил-2-метилбензооксазол-7-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,

(2,2-диметилпропіл)амід 1-[5-(6-трет-бутил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-8-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,

(2,2-диметилпропіл)амід 1-[5-(5-трет-бутил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-7-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,

(2,2-диметилпропіл)амід 1-[5-(5-трет-бутил-2,2-диметил-3-оксо-2,3-дигідробензофуран-7-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,

(2,2-диметилпропіл)амід 1-[5-(1-ацетил-6-метокси-3,3-диметил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1Н-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,

{3-[4-(5-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід 5-трет-бутил-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

{3-[4-(5-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід 5-трет-бутил-2-паратоліл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-[1,2,3]триазол-1-іл)феніл]амід 5-трет-бутил-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

[4-метил-3-(4-піридин-3-іл-[1,2,3]триазол-1-іл)феніл]амід 5-трет-бутил-2-паратоліл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

(3-{4-[6-(циклопропілметиламіно)піридин-3-іл]-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід 5-трет-бутил-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

(3-{4-[6-(циклопропілметиламіно)піридин-3-іл]-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід 5-трет-бутил-2-паратоліл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

{4-метил-3-[4-(5-метил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]феніл}амід 5-трет-бутил-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

{4-метил-3-[4-(5-метил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]феніл}амід 5-трет-бутил-2-паратоліл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти,

{3-[4-(2-циклопропіл-3-метил-3Н-імідазол-4-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід 5-трет-бутил-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти та

{3-[4-(2-циклопропіл-3-метил-3Н-імідазол-4-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід 5-трет-бутил-2-паратоліл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти.

2. Сполуки за п. 1, за умови, що

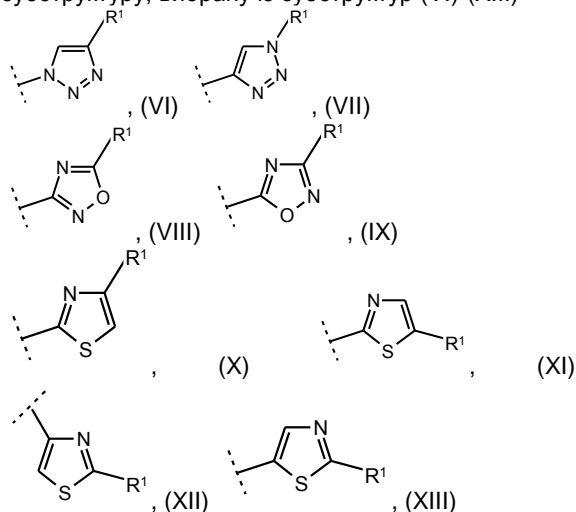
(а) коли R^1 являє собою $-C(O)NR^cR^c$, а L являє собою $(R^2)-NHC(O)-$, то R^2 може являти собою максимум 6-членний гетероарил, і

(б) коли R^2 являє собою піразоліл, а L являє собою $(R^2)-C(O)NH-$, то водень біля атома азоту піразольного кільця не може бути заміщений метилом або 4-метилфенілом.

3. Сполуки за п. 1 або 2, у яких L вибраний із групи, яка включає $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(NH)NH-$, $-NHC(NH)-$, $-NHS(O)-$ і $-NHS(O)_2-$, або означає зв'язок.

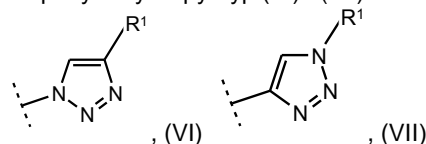
4. Сполуки за будь-яким з пп. 1-3, у яких n означає число 0.

5. Сполуки за будь-яким з пп. 1-4, у яких Q означає субструктуру, вибрану із субструктур (VI)-(XIII)



де R^1 має зазначені в п. 1 значення.

6. Сполуки за п. 5, у яких Q означає субструктуру, вибрану із субструктур (VI) і (VII)



де R^1 має зазначені в п. 1 значення.

7. Сполуки за будь-яким з пп. 1-6, у яких R^1 означає необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{b1} і/або R^{c1} залишок, вибраний із групи, яка включає C_3-C_{10} циклоалкіл, C_4-C_{16} циклоалкілалкіл, C_6-C_{10} арил, C_7-C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, або

R^1 вибраний із групи, яка включає $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ і $-C(O)R^{c1}$, R^{b1} означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^{c1}$, $-SR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-NHC(O)OR^{c1}$, $-NHC(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)R^{c1}$ і $-S(O)_2R^{c1}$, R^{c1} у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{d1} і/або R^{e1} залишок, вибраний із групи, яка включає C_1-C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_{10} циклоалкіл, C_4-C_{16} циклоалкілалкіл, C_6-C_{10} арил, C_7-C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^{d1} означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-OC(O)R^{e1}$, $-OC(O)OR^{e1}$, $-OC(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-NHC(O)OR^{e1}$ і $-NHC(O)NR^{e1}R^{e1}$,

R^{e1} у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає водень, C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл.

8. Сполуки за п. 7, у яких

R^1 означає необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{b1} і/або R^{c1} залишок, вибраний із групи, яка включає C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл, де R^{b1} і R^{c1} мають зазначені в п. 7 значення.

9. Сполуки за п. 8, у яких

R^1 означає необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{b1} і/або R^{c1} залишок, вибраний із групи, яка включає піридил, піримідил, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, феніл, бензил, імідазо[2,1-b]тіазоліл, імідазо[1,2-a]піридил, тіазолілметил і оксазолілметил, де R^{b1} і R^{c1} мають зазначені в п. 7 значення.

10. Сполуки за будь-яким з пп. 1-9, у яких

R^2 вибраний із групи, яка включає піридил, піразоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл і оксазоліл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{b2} , де R^{b2} мають зазначені в п. 1 значення.

11. Сполуки за будь-яким з пп. 1-10, у яких

R^{b2} у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає R^{a2} і R^{b2} ,

R^{a2} у кожному випадку незалежно означає необов'язково заміщений одним або декількома однако-

вими або різними замісниками R^{b2} і/або R^{c2} залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^{b2} означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^{c2}$, $-SR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-OC(O)R^{c2}$, $-OC(O)OR^{c2}$, $-OC(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$, $-NHC(O)OR^{c2}$, $-NHC(O)NR^{c2}R^{c2}$,

R^{c2} у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{d2} і/або R^{e2} залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^{d2} означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-OC(O)R^{e2}$, $-OC(O)OR^{e2}$, $-OC(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$, $-NHC(O)OR^{e2}$ і $-NHC(O)NR^{e2}R^{e2}$,

R^{e2} у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає водень, C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл.

12. Сполуки загальної формули (1) за будь-яким з пп. 1-11 або їх фармакологічно нешкідливі солі як лікарський засіб.

Даний винахід стосується нових сполук загальної формули (1)



у якій залишки R^2 - R^4 , L і Q та індекс n мають зазначені у формулі винаходу й у наступному описі значення, їх ізомерів і солей, а також їх застосування як лікарських засобів.

Фенілзаміщені, азотовмісні п'ятиядерні гетероарили і їх застосування для інгібування продукування цитокінів, а тим самим і для лікування запальних захворювань описані в WO 2004/050642, WO 2005/056535, WO 2005/090333, WO 2005/115991 та US 2006/0100204.

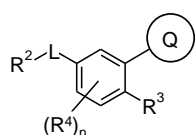
В основу даного винаходу була покладена задача запропонувати нові діючі речовини, які могли

б використовуватися для профілактики і/або лікування захворювань, для яких характерна надлишкова або аномальна проліферація клітин.

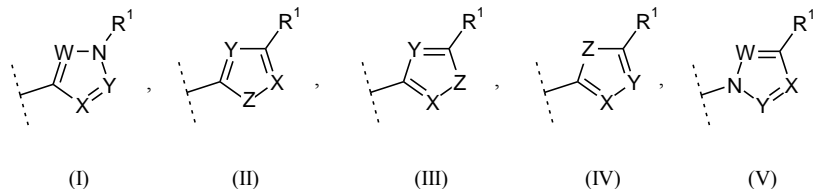
Докладний опис винаходу

При створенні винаходу несподівано було встановлено, що сполуки загальної формули (1), у якій залишки R^2 - R^4 , L та Q і індекс n мають зазначені нижче значення, мають дію інгібіторів специфічних сигнальних ферментів, які приймають участь у регуляції проліферації клітин. Тим самим пропонувані у винаході сполуки можуть використовуватися, наприклад, для лікування захворювань, які пов'язані з активністю таких сигнальних ферментів і для яких характерна надлишкова або аномальна проліферація клітин.

Відповідно до цього в даному винаході пропонуються сполуки загальної формули (1)



(1) у якій
Q означає субструктуру, вибрану із субструктур (I)-(V)



W, X та Y незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає $=CR^{5a}$ - і $=N$ -,

Z у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $-NR^6$ -, $-O$ - і $-S$ -,

L вибраний із групи, яка включає $-C(O)NH$ -, $-NHC(O)$ -, $-C(S)NH$ -, $-NHC(S)$ -, $-C(O)$ -, $-C(S)$ -, $-NH$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)O$ -, $-S(O)_2$ -, $-S(O)_2O$ -, $-S(O)NH$ -, $-S(O)_2NH$ -, $-OS(O)$ -, $-OS(O)_2$ -, $-OS(O)NH$ -, $-OS(O)_2NH$ -, $-C(O)O$ -, $-C(O)S$ -, $-C(NH)NH$ -, $-OC(O)$ -, $-OC(O)O$ -, $-OC(O)NH$ -, $-SC(O)$ -, $-SC(O)O$ -, $-SC(O)NH$ -, $-NHC(NH)$ -, $-NHS(O)$ -, $-NHS(O)O$ -, $-NHS(O)_2$ -, $-NHS(O)_2O$ -, $-NHS(O)_2NH$ -, $-NHC(O)O$ -, $-NHC(O)NH$ - і $-NHC(S)NH$ -, або означає зв'язок,

R^1 вибраний із групи, яка включає R^a і R^b ,

R^2 означає 5-12-членний гетероарил, необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{5b} ,

R^3 і кожний R^4 незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає водень, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-NR^hR^h$, $-OR^h$, $-C(O)R^h$, $-C(O)NR^hR^h$, $-SR^h$, $-S(O)R^h$, $-S(O)_2R^h$, C_1 - C_4 алкіл, C_1 - C_4 галоалкіл, C_3 - C_7 циклоалкіл і 3-7-членний гетероциклоалкіл,

R^{5a} і R^{5b} у кожному випадку незалежно один від одного вибрані із групи, яка включає R^a і R^b ,

R^6 має ті ж значення, що й R^a ,

n означає число 0, 1, 2 або 3,

R^a у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^b і/або R^c залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^b означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^c$, C_1 - C_3 галоалкілоксигрупу, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^c$, $=NR^c$, $=NOR^c$, $=NNR^cR^c$, $=NN(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-NR^cR^c$, $-ONR^cR^c$, $-N(OR^c)R^c$, $-N(R^g)NR^cR^c$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^c$, $-S(O)OR^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)_2OR^c$, $-OS(O)NR^cR^c$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)SR^c$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)NR^cR^c$, $-C(O)N(R^g)OR^c$, $-C(NR^g)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^c$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)OR^c$, $-OC(O)SR^c$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NR^g)NR^cR^c$, $-SC(O)R^c$, $-SC(O)OR^c$, $-SC(O)NR^cR^c$, $-SC(NR^g)NR^cR^c$,

$-N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)R^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^c$, $-N[C(O)R^c]NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)R^c$, $-N(R^g)S(O)R^c$, $-N(R^g)S(O)OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2R^c$, $-N[S(O)_2R^c]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^c$, $-N(R^g)S(O)_2NR^cR^c$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^c$, $-N(R^g)C(O)OR^c$, $-N(R^g)C(O)SR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^cR^c$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^cR^c$, $-N(R^g)C(S)NR^cR^c$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^c$, $-N[C(O)]_2R^c$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^cR^c$, $-N[C(O)]_2OR^c$, $-N[R^g]C(O)_2OR^c$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^c$, $-N(R^g)C(NOH)R^c$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^c$ та $-N(R^g)C(NR^g)NR^cR^c$,

R^c у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^d і/або R^e залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галоалкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл та 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^d означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^e$, C_1 - C_3 галоалкілоксигрупу, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^e$, $=NR^e$, $=NOR^e$, $=NNR^eR^e$, $=NN(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-NR^eR^e$, $-ONR^eR^e$, $-N(R^g)NR^eR^e$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^e$, $-S(O)OR^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2OR^e$, $-S(O)NR^eR^e$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)_2OR^e$, $-OS(O)NR^eR^e$, $-OS(O)_2NR^eR^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)SR^e$, $-C(O)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)NR^eR^e$, $-C(O)N(R^g)OR^e$, $-C(NR^g)NR^eR^e$, $-C(NOH)R^e$, $-C(NOH)NR^eR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(O)NR^eR^e$, $-OC(NR^g)NR^eR^e$, $-SC(O)R^e$, $-SC(O)OR^e$, $-SC(O)NR^eR^e$, $-SC(NR^g)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]_2$, $-N(OR^g)C(O)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)R^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)R^e$, $-N[C(O)R^e]NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)R^e$, $-N(R^g)S(O)R^e$, $-N(R^g)S(O)OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2R^e$, $-N[S(O)_2R^e]_2$, $-N(R^g)S(O)_2OR^e$, $-N(R^g)S(O)_2NR^eR^e$, $-N(R^g)[S(O)_2]_2R^e$, $-N(R^g)C(O)OR^e$, $-N(R^g)C(O)SR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(O)NR^gNR^eR^e$, $-N(R^g)N(R^g)C(O)NR^eR^e$, $-N(R^g)C(S)NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2R^e$, $-N[C(O)]_2R^e$, $-N(R^g)[C(O)]_2NR^eR^e$, $-N[R^g]C(O)_2OR^e$, $-N[R^g]C(O)_2NR^eR^e$, $-N[C(O)]_2OR^e$, $-N[C(O)]_2NR^eR^e$, $-[N(R^g)C(O)]_2OR^e$, $-N(R^g)C(NR^g)OR^e$, $-N(R^g)C(NOH)R^e$, $-N(R^g)C(NR^g)SR^e$ та

$-(R^g)C(NR^g)NR^eR^e$,

R^e у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^f і/або R^g залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^f означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^g$, C_1 - C_3 галогеналкілоксигрупу, $-OCF_3$, $=S$, $-SR^g$, $=NR^g$, $=NOR^g$, $=NNR^gR^g$, $=NN(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-NR^gR^g$, $-ONR^gR^g$, $-N(R^h)NR^gR^g$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^g$, $-S(O)OR^g$, $-S(O)_2R^g$, $-S(O)_2OR^g$, $-S(O)NR^gR^g$, $-S(O)_2NR^gR^g$, $-OS(O)R^g$, $-OS(O)_2R^g$, $-OS(O)_2OR^g$, $-OS(O)NR^gR^g$, $-OS(O)_2NR^gR^g$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^g$, $-C(O)SR^g$, $-C(O)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)NR^gR^g$, $-C(O)N(R^h)OR^g$, $-C(NR^h)NR^gR^g$, $-C(NOH)R^g$, $-C(NOH)NR^gR^g$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)OR^g$, $-OC(O)SR^g$, $-OC(O)NR^gR^g$, $-OC(NR^h)NR^gR^g$, $-SC(O)R^g$, $-SC(O)OR^g$, $-SC(O)NR^gR^g$, $-SC(NR^h)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]_2$, $-N(OR^h)C(O)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)R^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)R^g$, $-N[C(O)R^g]NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)R^g$, $-N(R^h)S(O)R^g$, $-N(R^h)S(O)OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2R^g$, $-N[S(O)_2R^g]_2$, $-N(R^h)S(O)_2OR^g$, $-N(R^h)S(O)_2NR^gR^g$, $-N(R^h)[S(O)_2]_2R^g$, $-N(R^h)C(O)OR^g$, $-N(R^h)C(O)SR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(O)NR^hNR^gR^g$, $-N(R^h)N(R^h)C(O)NR^gR^g$, $-N(R^h)C(S)NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2R^g$, $-N[C(O)]_2R^g$, $-N(R^h)[C(O)]_2NR^gR^g$, $-N[C(O)]_2OR^g$, $-N[R^hC(O)]_2$, $-N[C(O)]_2NR^gR^g$, $-[N(R^h)C(O)]_2OR^g$, $-N(R^h)C(NR^h)OR^g$, $-N(R^h)C(NOH)R^g$, $-N(R^h)C(NR^h)SR^g$ та $-N(R^h)C(NR^h)NR^gR^g$,

R^g у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^h залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^h у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає водень, C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів і їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно нешкідливих солей,

за умови, що

(а) коли R^2 являє собою піридил, він через су-

сідній з його атомом азоту атом вуглецю з'єднаний з L і

(б) з обсягу винаходу виключені наступні сполуки:

- (2,2-диметилпропіл)амід
- 1-[5-(6-трет-бутил-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]окса-зін-8-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,
- (2,2-диметилпропіл)амід
- 1-[5-(5-трет-бутил-2-метилбензооксазол-7-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,
- (2,2-диметилпропіл)амід
- 1-[5-(6-трет-бутил-3,4-дигідро-2H-бензо[1,4]оксазін-8-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,
- (2,2-диметилпропіл)амід
- 1-[5-(5-трет-бутил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-7-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,
- (2,2-диметилпропіл)амід
- 1-[5-(5-трет-бутил-2,2-диметил-3-оксо-2,3-дигідробензофуран-7-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,
- (2,2-диметилпропіл)амід
- 1-[5-(1-ацетил-6-метокси-3,3-диметил-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілкарбамоїл)-2-метилфеніл]-1H-[1,2,3]триазол-4-карбонової кислоти,
- {3-[4-(5-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід
- 5-трет-бутил-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти,
- {3-[4-(5-метоксипіридин-3-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід
- 5-трет-бутил-2-паратоліл-2H-піразол-3-карбонової кислоти,
- [4-метил-3-(4-піридин-3-іл-[1,2,3]триазол-1-іл)феніл]амід
- 5-трет-бутил-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти,
- [4-метил-3-(4-піридин-3-іл-[1,2,3]триазол-1-іл)феніл]амід
- 5-трет-бутил-2-паратоліл-2H-піразол-3-карбонової кислоти,
- (3-{4-[6-(циклопропілметиламіно)піридин-3-іл]-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід
- 5-трет-бутил-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти,
- (3-{4-[6-(циклопропілметиламіно)піридин-3-іл]-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід
- 5-трет-бутил-2-паратоліл-2H-піразол-3-карбонової кислоти,
- {4-метил-3-[4-(5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]феніл}амід
- 5-трет-бутил-2-метил-2H-піразол-3-карбонової кислоти,
- {4-метил-3-[4-(5-метил-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]феніл}амід
- 5-трет-бутил-2-паратоліл-2H-піразол-3-карбонової кислоти,
- {3-[4-(2-циклопропіл-3-метил-3H-імідазол-4-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід

5-трет-бутил-2-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти та

{3-[4-(2-циклопропіл-3-метил-3Н-імідазол-4-іл)-[1,2,3]триазол-1-іл]-4-метилфеніл}амід

5-трет-бутил-2-паратоліл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти.

В одному з варіантів здійснення винаходу в ньому пропонуються описані вище сполуки, за умови, що

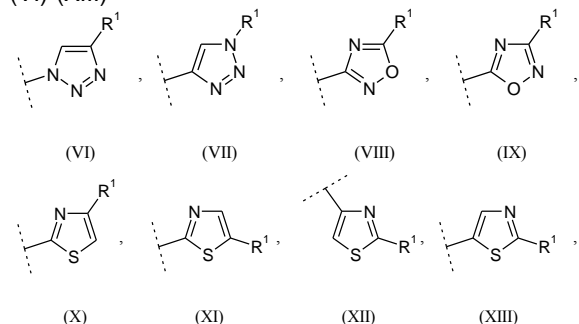
(а) коли R^1 являє собою $-C(O)NR^cR^c$, а L являє собою $(R^2)-NHC(O)-$, то R^2 може являти собою максимум 6-членний гетероарил і,

(б) коли R^2 являє собою піразоліл, а L являє собою $(R^2)-C(O)NH-$, то водень біля атому азоту піразольного кільця не може бути заміщений метилом або 4-метилфенілом.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються описані вище сполуки, у яких L вибраний із групи, яка включає $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-S(O)NH-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(NH)NH-$, $-NHC(NH)-$, $-NHS(O)-$ і $-NHS(O)_2-$, або означає зв'язок.

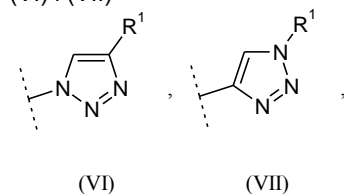
У ще одному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються описані вище сполуки, у яких n означає число 0.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються описані вище сполуки, у яких Q означає субструктуру, вибрану із субструктур (VI)-(XIII)



де R^1 має зазначені вище значення.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються описані вище сполуки, у яких Q означає субструктуру, вибрану із субструктур (VI) і (VII)



де R^1 має зазначені вище значення.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються описані вище сполуки, у яких

R^1 означає необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{b1} і/або R^{c1} залишок, вибраний із групи, яка включає C_3-C_{10} циклоалкіл, C_4-C_{16} циклоалкілалкіл, C_6-C_{10} арил, C_7-C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл, або

R^1 вибраний із групи, яка включає $-C(O)OR^{c1}$,

$-C(O)NR^{c1}R^{c1}$ і $-C(O)R^{c1}$,

R^{b1} означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^{c1}$, $-SR^{c1}$, $-NR^{c1}R^{c1}$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{c1}$, $-C(O)OR^{c1}$, $-C(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-NHC(O)R^{c1}$, $-NHC(O)OR^{c1}$, $-NHC(O)NR^{c1}R^{c1}$, $-S(O)R^{c1}$ і $-S(O)_2R^{c1}$,

R^{c1} у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{d1} і/або R^{e1} залишок, вибраний із групи, яка включає C_1-C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_{10} циклоалкіл, C_4-C_{16} циклоалкілалкіл, C_6-C_{10} арил, C_7-C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл,

R^{d1} означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^{e1}$, $-NR^{e1}R^{e1}$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e1}$, $-C(O)OR^{e1}$, $-C(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-OC(O)R^{e1}$, $-OC(O)OR^{e1}$, $-OC(O)NR^{e1}R^{e1}$, $-NHC(O)R^{e1}$, $-NHC(O)OR^{e1}$ і $-NHC(O)NR^{e1}R^{e1}$,

R^{e1} у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає водень, C_1-C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1-C_6 галогеналкіл, C_3-C_{10} циклоалкіл, C_4-C_{16} циклоалкілалкіл, C_6-C_{10} арил, C_7-C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються описані вище сполуки, у яких

R^1 означає необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{b1} і/або R^{c1} залишок, вибраний із групи, яка включає C_6-C_{10} арил, C_7-C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил і 6-18-членний гетероарилалкіл, де

R^{b1} і R^{c1} мають зазначені вище значення.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються описані вище сполуки, у яких

R^1 означає необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{b1} і/або R^{c1} залишок, вибраний із групи, яка включає піридил, піримідил, тіазоліл, імідазоліл, триазоліл, піразоліл, піроліл, фураніл, феніл, бензил, імідазо[2,1-b]тіазоліл, імідазо[1,2-a]піридил, тіазолілметил і оксазолілметил, де

R^{b1} і R^{c1} мають зазначені вище значення.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються описані вище сполуки, у яких

R^2 вибраний із групи, яка включає піридил, піразоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл і оксазоліл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{5b} , де

R^{5b} має зазначені вище значення.

У ще одному варіанті здійснення винаходу в ньому пропонуються описані вище сполуки, у яких

R^{5b} у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає R^{a2} і R^{b2} ,

R^{a2} у кожному випадку незалежно означає необов'язково заміщений одним або декількома од-

наковими або різними замісниками R^{b2} і/або R^{c2} залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл.

R^{b2} означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^{c2}$, $-SR^{c2}$, $-NR^{c2}R^{c2}$, галоген, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-S(O)R^{c2}$, $-S(O)_2R^{c2}$, $-S(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-S(O)_2NR^{c2}R^{c2}$, $-C(O)R^{c2}$, $-C(O)OR^{c2}$, $-C(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-OC(O)R^{c2}$, $-OC(O)OR^{c2}$, $-OC(O)NR^{c2}R^{c2}$, $-NHC(O)R^{c2}$, $-NHS(O)_2R^{c2}$, $-NHC(O)OR^{c2}$ і $-NHC(O)NR^{c2}R^{c2}$.

R^{c2} у кожному випадку незалежно означає водень або необов'язково заміщений одним або декількома однаковими або різними замісниками R^{d2} і/або R^{e2} залишок, вибраний із групи, яка включає C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл.

R^{d2} означає прийнятний залишок, у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає $=O$, $-OR^{e2}$, $-NR^{e2}R^{e2}$, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^{e2}$, $-C(O)OR^{e2}$, $-C(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-OC(O)R^{e2}$, $-OC(O)OR^{e2}$, $-OC(O)NR^{e2}R^{e2}$, $-NHC(O)R^{e2}$, $-NHC(O)OR^{e2}$ і $-NHC(O)NR^{e2}R^{e2}$.

R^{e2} у кожному випадку незалежно вибраний із групи, яка включає водень, C_1 - C_6 алкіл, 2-6-членний гетероалкіл, C_1 - C_6 галогеналкіл, C_3 - C_{10} циклоалкіл, C_4 - C_{16} циклоалкілалкіл, C_6 - C_{10} арил, C_7 - C_{16} арилалкіл, 5-12-членний гетероарил, 6-18-членний гетероарилалкіл, 3-14-членний гетероциклоалкіл і 4-14-членний гетероциклоалкілалкіл.

Наступним об'єктом винаходу є пропонувані в ньому сполуки загальної формули (1) або їх фармакологічно нешкідливі солі як лікарські засоби.

Ще одним об'єктом винаходу є фармацевтичні композиції, які містять як діючу речовину одну або декілька сполук загальної формули (1) або одну або декілька їх фармакологічно нешкідливих солей, необов'язково в сполученні зі звичайними допоміжними речовинами і/або носіями.

Ще одним об'єктом винаходу є застосування сполук загальної формули (1) для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування і/або профілактики раку, інфекційних захворювань, запальних захворювань і аутоімунних захворювань.

Іншим об'єктом винаходу є фармацевтичний препарат, який містить сполуку загальної формули (1) і принаймні одну діючу речовину іншого, відмінного від сполук формули (1) типу із цитостатичною або цитотоксичною активністю, необов'язково у вигляді їх таутомерів, їх рацематів, їх енантіомерів, їх діастереомерів і їх сумішей, а також необов'язково у вигляді їх фармакологічно нешкідливих

солей.

Визначення

Використовувані в описі даного винаходу й формулі винаходу терміни й поняття мають, якщо не зазначено інше, наступні значення.

Пропозиція " C_x - C_y ", де x і y являють собою натуральні числа ($x < y$), означає, що позначена таким шляхом і зазначена в безпосередньому сполученні з нею ланцюжкова або циклічна структура або комбінація із ланцюжкової і циклічної структур може складатися в цілому з максимум у і мінімум x атомів вуглецю.

Під алкілом маються на увазі підгрупи "насічені вуглеводневі ланцюги" і "ненасичені вуглеводневі ланцюги", при цьому останні у свою чергу можна підрозділити на вуглеводневі ланцюги з подвійним зв'язком (алкеніл) і вуглеводневі ланцюги з потрійним зв'язком (алкініл). Алкеніл містить принаймні один подвійний зв'язок, а алкініл - принаймні один потрійний зв'язок. Вуглеводневий ланцюг із принаймні одним подвійним зв'язком і із принаймні одним потрійним зв'язком за визначенням стосується підгрупи "алкініл". Всі зазначені вище підгрупи можна далі підрозділити на прямоланцюжкові (нерозгалужені) і розгалужені. При згадуванні "заміщеного алкілу" він у кожному випадку незалежно може бути одно- або багатозаміщений за будь-яким атомом вуглецю, який несе водень.

Нижче наведені приклади представників окремих підгруп, на які можна підрозділити "алкіл".

Як приклади прямоланцюжкових (нерозгалужених) або розгалужених насичених вуглеводневих ланцюгів можна назвати метил, етил, н-пропіл, ізопропіл (1-метилетил), н-бутил, 1-метилпропіл, ізобутил (2-метилпропіл), втор-бутил (1-метилпропіл), трет-бутил (1,1-диметилетил), н-пентил, 1-метилбутил, 1-етилпропіл, ізопентил (3-метилбутил), неопентил (2,2-диметилпропіл), н-гексил, 2,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, н-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2,2,3-триметилбутил, 3-етилпентил, н-октил, н-ноніл, н-децил і інші.

Як приклади прямоланцюжкового (нерозгалуженого) або розгалуженого алкенілу можна назвати вініл (етеніл), проп-1-еніл, аліл (проп-2-еніл), ізопропеніл, бут-1-еніл, бут-2-еніл, бут-3-еніл, 2-метилпроп-2-еніл, 2-метилпроп-1-еніл, 1-метилпроп-2-еніл, 1-метилпроп-1-еніл, 1-метиліденпропіл, пент-1-еніл, пент-2-еніл, пент-3-еніл, пент-4-еніл, 3-метилбут-3-еніл, 3-метилбут-2-еніл, 3-метилбут-1-еніл, гекс-1-еніл, гекс-2-еніл, гекс-3-еніл, гекс-4-еніл, гекс-5-еніл, 2,3-диметилбут-3-еніл, 2,3-диметилбут-2-еніл, 2-метиліден-3-метилбутил, 2,3-диметилбут-1-еніл, гекса-1,3-дієніл, гекса-1,4-дієніл, пента-1,4-дієніл, пента-1,3-дієніл, бута-1,3-дієніл, 2,3-диметилбута-1,3-дієніл і інші.

Як приклади прямоланцюжкового (нерозгалуженого) або розгалуженого алкінілу можна назвати етиніл, проп-1-ініл, проп-2-ініл, бут-1-ініл, бут-2-ініл, бут-3-ініл, 1-метилпроп-2-ініл і інші.

Під родовими поняттями "пропіл", "бутил", "пентил", "гексил", "гептил", "октил", "ноніл", "децил" і т.д. без додаткових позначень маються на увазі насичені вуглеводневі залишки з відповідною кількістю атомів вуглецю, включаючи всі їх можливі ізомерні форми.

Під родовими поняттями "пропеніл", "бутеніл", "пентеніл", "гексеніл", "гептеніл", "октеніл", "ноненіл", "деценіл" і т.д. без додаткових позначень маються на увазі ненасичені вуглеводневі залишки з відповідною кількістю атомів вуглецю й одним подвійним зв'язком, включаючи всі їх можливі ізомерні форми, у тому числі і (Z)/(E)-ізомери, коли можливе їх існування.

Під родовими поняттями "бутадієніл", "пентадієніл", "гексадієніл", "гептадієніл", "октадієніл", "нонадієніл", "декадієніл" і т.д. без додаткових позначень маються на увазі ненасичені вуглеводневі залишки з відповідною кількістю атомів вуглецю й двома подвійними зв'язками, включаючи всі їх можливі ізомерні форми, у тому числі і (Z)/(E)-ізомери, коли можливе їх існування.

Під родовими поняттями "пропініл", "бутиніл", "пентиніл", "гексиніл", "гептиніл", "октиніл", "нонініл", "дециніл" і т.д. без додаткових позначень маються на увазі ненасичені вуглеводневі залишки з відповідною кількістю атомів вуглецю й одним потрійним зв'язком, включаючи всі їх можливі ізомерні форми.

Термін "гетероалкіл" означає залишки, які є похідними зазначеного вище алкілу в найбільш широкому його значенні, одержувані шляхом заміни в вуглеводневих ланцюгах однієї або незалежно один від одного декількох груп $-CH_3$ на групу $-OH$, $-SH$ або $-NH_2$, однієї або незалежно один від одного декількох груп $-CH_2-$ на групу $-O-$, $-S-$ або

$-NH-$, однієї або декількох груп $\begin{array}{c} H \\ | \\ -C- \\ | \end{array}$ на гру-

пу $-N-$, однієї або декількох груп $=CH-$ на гру-

пу $=N-$, однієї або декількох груп $=CH_2$ на групу $=NH$ або однієї або декількох груп $\equiv CH$ на групу $\equiv N$, при цьому в одному гетероалкілі можуть бути присутні в цілому максимум тільки три гетероатоми, між двома атомами кисню й між двома атомами сірки, відповідно між одним атомом кисню й одним атомом сірки повинен бути присутній принаймні один атом вуглецю, а сам такий залишок у цілому повинен мати хімічну стабільність.

З наведених вище пояснень відносно терміну "алкіл" і утворених з нього похідних безпосередньо видно, що гетероалкіл підрозділяється на підгрупи "насичені вуглеводневі ланцюги з гетероатомом(-ми)", "гетероалкеніл" і "гетероалкініл", які у свою чергу можна підрозділити на прямоланцюжкові (нерозгалужені) і розгалужені. При згадуванні "заміщеного гетероалкілу" він у кожному випадку незалежно може бути одно- або багатозаміщений за будь-якими атомами кисню, сірки, азоту і/або вуглецю, що несуть водень. Сам гетероалкіл як замісник може бути з'єднаний з іншою частиною молекули через атом вуглецю, а також через гетероатом.

Як приклади представників гетероалкілу можна назвати диметиламінометил, диметиламіноетил (1-диметиламіноетил, 2-диметиламіноетил), диметиламінопропіл (1-диметиламінопропіл, 2-диметиламінопропіл, 3-диметиламінопропіл), діетиламінометил, діетиламіноетил (1-діетиламіноетил, 2-діетиламіноетил), діетиламінопропіл (1-діетиламінопропіл, 2-діетиламінопропіл, 3-діетиламінопропіл), діізопропіламіноетил (1-діізопропіламіноетил, 2-діізопропіламіноетил), біс-2-метоксietiламіно, [2-(диметиламіноетил)етиламіно]метил, 3-[2-(диметиламіноетил)етиламіно]пропіл, гідроксиметил, 2-гідроксietiл, 3-гідроксипропіл, метоксигрупу, етоксигрупу, пропоксигрупу, метоксиметил, 2-метоксietiл і інші.

Галогеналкіл є похідною зазначеного вище алкілу в найбільш широкому його значенні, одержуваним шляхом заміни одного або незалежно один від одного декількох атомів водню вуглеводневого ланцюга на однакові або різні атоми галогену. З наведених вище пояснень відносно терміну "алкіл" і утворених з нього похідних безпосередньо випливає, що галогеналкіл підрозділяється на підгрупи "насичені галогенвуглеводневі ланцюги", "галогеналкеніл" і "галогеналкініл", які у свою чергу можна підрозділити на прямоланцюжкові (нерозгалужені) і розгалужені. При згадуванні "заміщеного галогеналкілу" він у кожному випадку незалежно може бути одно- або багатозаміщений за будь-яким атомом вуглецю, який несе водень.

Як приклади представників галогеналкілу можна назвати $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CHFCH_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CH_3$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CF_2CH_2CH_3$, $-CF=CF_2$, $-CCl=CH_2$, $-CBr=CH_2$, $-Cl=CH_2$, $-C\equiv C-CF_3$, $-CHFCH_2CH_3$, $-CHFCH_2CF_3$ і інші.

Під галогеном маються на увазі атоми фтору, хлору, брому і/або йоду.

Під циклоалкілом маються на увазі підгрупи "моноциклічні вуглеводневі структури", "біциклічні вуглеводневі структури" і "вуглеводневі спіросистеми", при цьому кожна з таких підгруп у свою чергу можна підрозділити на насичену й ненасичену (циклоалкеніл). Під "ненасиченою" при цьому мається на увазі відповідна кільцева система із принаймні одним подвійним зв'язком, але без утворення ароматичної системи. У біциклічних вуглеводневих структурах два з'єднаних один з одним кільця мають принаймні два загальних атоми вуглецю. В вуглеводневих спіросистемах два кільця мають один загальний атом вуглецю (спіроатом). При згадуванні "заміщеного циклоалкілу" він у кожному випадку незалежно може бути одно- або багатозаміщений за будь-яким атомом вуглецю, який несе водень. Сам циклоалкіл як замісник може бути з'єднаний з іншою частиною молекули в будь-якому придатному для цього положенні своєї кільцевої системи.

Нижче наведені приклади представників окремих підгруп, на які можна підрозділити "циклоалкіл".

Як приклади моноциклічних насичених вуглеводневих структур можна назвати циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогеп-

тил і інші.

Як приклади моноциклічних ненасичених вуглеводневих структур можна назвати циклопроп-1-еніл, циклопроп-2-еніл, циклобут-1-еніл, циклобут-2-еніл, циклопент-1-еніл, циклопент-2-еніл, циклопент-3-еніл, циклогекс-1-еніл, циклогекс-2-еніл, циклогекс-3-еніл, циклогепт-1-еніл, циклогепт-2-еніл, циклогепт-3-еніл, циклогепт-4-еніл, циклобута-1,3-дієніл, циклопента-1,4-дієніл, циклопента-1,3-дієніл, циклопента-2,4-дієніл, циклогекса-1,3-дієніл, циклогекса-1,5-дієніл, циклогекса-2,4-дієніл, циклогекса-1,4-дієніл, циклогекса-2,5-дієніл і інші.

Як приклади біциклічних вуглеводневих структур (насичених і ненасичених) можна назвати біцикло[2.2.0]гексил, біцикло[3.2.0]гептил, біцикло[3.2.1]октил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[4.3.0]ноніл (октагідроінденіл), біцикло[4.4.0]децил (декагідронафталін), біцикло[2.2.1]гептил (норборніл), біцикло[2.2.1]гепта-2,5-дієніл (норборна-2,5-дієніл), біцикло[2.2.1]гепт-2-еніл (норборненіл), біцикло[4.1.0]гептил (норкараніл), біцикло[3.1.1]гептил (пінаніл) і інші.

Як приклади вуглеводневих спіросистем (насичених і ненасичених) можна назвати спіро[2.5]октил, спіро[3.3]гептил, спіро[4.5]дец-2-ен і інші.

Під циклоалкілалкілом мається на увазі залишок, який представляє собою комбінацію з вищевказаних залишків - алкілу та циклоалкілу - у найбільш широкому значенні кожного з них. При цьому алкільний залишок як замісник безпосередньо з'єднаний з іншою частиною молекули й у свою чергу заміщений циклоалкілним залишком. Алкіл і циклоалкіл можуть бути з'єднані один з одним через будь-які придатні для цього атоми вуглецю обох цих залишків. У комбінації з алкілу й циклоалкілу можуть бути присутні будь-які з підгруп, на які підрозділяється кожний з обох цих залишків.

Під арилом маються на увазі моно-, бі- або трициклічні вуглецеві структури із принаймні одним ароматичним кільцем. При згадуванні "заміщеного арилу" він у кожному випадку незалежно може бути одно- або багатозаміщений за будь-яким атомом вуглецю, який несе водень. Сам арил як замісник може бути з'єднаний з іншою частиною молекули в будь-якому придатному для цього положенні своєї кільцевої системи.

Як приклади представників арилу можна назвати феніл, нафтил, інданіл (2,3-дигідроінденіл), 1,2,3,4-тетрагідронафтил, флуореніл і інші.

Під арилалкілом мається на увазі залишок, який представляє собою комбінацію з вищевказаних залишків - алкілу й арилу - у найбільш широкому значенні кожного з них. При цьому алкільний залишок як замісник безпосередньо з'єднаний з іншою частиною молекули й у свою чергу заміщений арилним залишком. Алкіл і арил можуть бути з'єднані один з одним через будь-які придатні для цього атоми вуглецю обох цих залишків. У комбінації з алкілу та арилу можуть бути присутні будь-які з підгруп, на які підрозділяється кожний з обох цих залишків.

Як приклади представників арилалкілу можна назвати бензил, 1-фенілетил, 2-фенілетил, фенілвініл, фенілаліл і інші.

Під гетероарилом маються на увазі моноциклічні ароматичні структури або поліциклічні структури із принаймні одним ароматичним кільцем, які в порівнянні з відповідним арилом, відповідно циклоалкілом замість одного або декількох атомів вуглецю містять один або декілька однакових або різних гетероатомів, незалежно один від одного вибраних із групи, яка включає азот, сірку й кисень, при цьому утворений у результаті залишок повинен бути хімічно стабільним. При згадуванні "заміщеного гетероарилу" він у кожному випадку незалежно може бути одно- або багатозаміщений за будь-яким атомом вуглецю, який несе водень і/або азот. Сам гетероарил як замісник може бути з'єднаний з іншою частиною молекули в будь-якому придатному для цього положенні його кільцевої системи й через атом вуглецю, і через атом азоту.

Нижче наведені приклади різних представників гетероарилу.

Як приклади моноциклічних гетероарильних залишків можна назвати фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, піридил, піримідил, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, піридил-N-оксид, піроліл-N-оксид, піримідиніл-N-оксид, піридазиніл-N-оксид, піразиніл-N-оксид, імідазоліл-N-оксид, ізоксазоліл-N-оксид, оксазоліл-N-оксид, тіазоліл-N-оксид, оксадіазоліл-N-оксид, тіадіазоліл-N-оксид, триазоліл-N-оксид, тетразоліл-N-оксид і інші.

Як приклади поліциклічних гетероарильних залишків можна назвати індопіл, ізоіндопіл, бензофураніл, бензотієніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізоксазоліл, бензоізотіазоліл, бензоімідазоліл, індазоліл, ізохінолініл, хінолініл, хіноксалініл, цінолініл, фталазиніл, хіназолініл, бензотриазиніл, індолізиніл, оксазоліпіридил, імідазоліпіридил, нафтиридиніл, індолініл, ізохроманіл, хроманіл, тетрагідроізохінолініл, ізоіндолініл, ізобензотетрагідрофурил, ізобензотетрагідротієніл, ізобензотієніл, бензоксазоліл, піридопіридил, бензотетрагідрофурил, бензотетрагідротієніл, пуриніл, бензодіоксоліл, феноказиніл, фенотіазиніл, птеридиніл, бензотіазоліл, імідазоліпіридил, імідазотіазоліл, дигідробензоізоксазиніл, бензоізоксазиніл, бензоксазиніл, дигідробензоізотіазиніл, бензопіраніл, бензотіопіраніл, кумариніл, ізокумариніл, хромоніл, хроманоніл, тетрагідрохінолініл, дигідрохінолініл, дигідрохіноліноніл, дигідроізохіноліноніл, дигідрокумариніл, дигідроізокумариніл, ізоіндоліноніл, бензодіоксаніл, бензоксазоліноніл, хінолініл-N-оксид, індоліл-N-оксид, індолініл-N-оксид, ізохіноліл-N-оксид, хіназолініл-N-оксид, хіноксалініл-N-оксид, фталазиніл-N-оксид, індолізиніл-N-оксид, індазоліл-N-оксид, бензотіазоліл-N-оксид, бензоімідазоліл-N-оксид, бензотіопіраніл-S-оксид, бензотіопіраніл-S,S-діоксид і інші.

Під гетероарилалкілом мається на увазі залишок, який представляє собою комбінацію з вищевказаних залишків - алкілу й гетероарилу - у най-

більш широкому значенні кожного з них. При цьому алкільний залишок як замісник безпосередньо з'єднаний з іншою частиною молекули й у свою чергу заміщений гетероарильним залишком. Алкіль і гетероарил можуть бути з'єднані один з одним з боку алкілу через будь-які його придатні для цього атоми вуглецю, а з боку гетероарилу - через будь-які його придатні для цього атоми вуглецю або азоту. У комбінації з алкілу та гетероарилу можуть бути присутні будь-які з підгруп, на які підрозділяється кожний з обох цих залишків.

Термін "гетероциклоалкіль" означає залишки, які є похідними зазначеного вище циклоалкілу, одержувані шляхом заміни в вуглеводневих кільцях однієї або незалежно один від одного декількох груп $-CH_2-$ на групу $-O-$, $-S-$ або $-NH-$ або однієї або декількох груп $=CH-$ на групу $=N-$, при цьому можуть бути присутні в цілому максимум тільки п'ять гетероатомів, між двома атомами кисню й між двома атомами сірки, відповідно між одним атомом кисню й одним атомом сірки повинен бути присутній принаймні один атом вуглецю, а сам такий залишок у цілому повинен мати хімічну стабільність. Гетероатоми можуть одночасно бути присутні у будь-якому можливому ступені окиснення (сірка може бути присутня у вигляді сульфоксидів $-SO-$, сульфонів $-SO_2-$, а азот – у вигляді N-оксидів). З наведених вище пояснень відносно терміну "циклоалкіль" і утворених з нього похідних безпосередньо випливає, що гетероциклоалкіль підрозділяється на підгрупи "одноядерні гетероциклічні структури", "двоядерні гетероциклічні структури" і "гетероциклічні спіросистеми", при цьому кожну з таких підгруп у свою чергу можна підрозділити на насичену й ненасичену (гетероциклоалкенілі). Під "ненасиченою" при цьому мається на увазі відповідна кільцева система із принаймні одним подвійним зв'язком, але без утворення ароматичної системи. У двоядерних гетероциклічних структурах два з'єднаних один з одним кільця мають принаймні два загальних атоми вуглецю. У гетероциклічних спіросистемах два кільця мають один загальний атом вуглецю (спіроатом). При згадуванні "заміщеного гетероциклоалкілу" він у кожному випадку незалежно може бути одно- або багатозаміщений за будь-яким атомом вуглецю, який несе водень і/або азоту. Сам гетероциклоалкіль як замісник може бути з'єднаний з іншою частиною молекули в будь-якому придатному для цього положенні своєї кільцевої системи.

Нижче наведені приклади представників окремих підгруп, на які можна підрозділити "гетероциклоалкіль".

Як приклади одноядерних гетероциклічних структур (насичених і ненасичених) можна назвати тетрагідрофурил, піролідиніліл, піролініліл, імідазолініліл, тіазолініліл, імідазолініліл, піразолініліл, піперидиніліл, піперазиніліл, оксипаніліл, азиридиніліл, азетидиніліл, 1,4-діоксаніліл, азепапаніліл, діазепапаніліл, морфолініліл, тіоморфолініліл, гомоморфолініліл, гомопіперидиніліл, гомопіперазиніліл, гомотіоморфолініліл, тіоморфолініліл-S-оксид, тіоморфолініліл-S,S-діоксид, 1,3-діоксоланіліл, тетрагідропіраніліл, тетрагідротіопіраніліл, [1,4]-оксазепапаніліл, тетрагідротієніліл, гомотіоморфолініліл-S,S-діоксид, оксазоліди-

ноніл, дигідропіразоліліл, дигідропіроліліл, дигідропіразиніліл, дигідропіридиніліл, дигідропіримідиніліл, дигідрофурил, дигідропіраніліл, тетрагідротієніліл-S-оксид, тетрагідротієніліл-S,S-діоксид, гомотіоморфолініліл-S-оксид, 2,3-дигідроазет, 2Н-піроліліл, 4Н-піраніліл, 1,4-дигідропіридиніліл і інші.

Як приклади двоядерних гетероциклічних структур (насичених і ненасичених) можна назвати 8-азабіцикло[3.2.1]октил, 8-азабіцикло[5.1.0]октил, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептил, 8-окса-3-азабіцикло[3.2.1]октил, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октил, 2,5-діазабіцикло-[2.2.1]гептил, 1-азабіцикло[2.2.2]октил, 3,8-діазабіцикло[3.2.1]октил, 3,9-діазабіцикло[4.2.1]ноніл, 2,6-діазабіцикло[3.2.2]ноніл та інші.

Як приклади гетероциклічних спіросистем (насичених і ненасичених) можна назвати 1,4-діоксаспіро[4.5]децил, 1-окса-3,8-діазаспіро[4.5]децил, 2,6-діазаспіро[3.3]гептил, 2,7-діазаспіро[4.4]ноніл, 2,6-діазаспіро[3.4]октил, 3,9-діазаспіро[5.5]ундецил, 2,8-діазаспіро[4.5]децил і інші.

Під гетероциклоалкілалкілом мається на увазі залишок, який представляє собою комбінацію з вищевказаних залишків - алкілу й гетероциклоалкілу - у найбільш широкому значенні кожного з них. При цьому алкільний залишок як замісник безпосередньо з'єднаний з іншою частиною молекули й у свою чергу заміщений гетероциклоалкільним залишком. Алкіль і гетероциклоалкіль можуть бути з'єднані один з одним з боку алкілу через будь-які його придатні для цього атоми вуглецю, а з боку гетероциклоалкілу - через будь-які його придатні для цього атоми вуглецю або азоту. У комбінації з алкілу й гетероциклоалкілу можуть бути присутні будь-які з підгруп, на які підрозділяється кожний з обох цих залишків.

Вираз "заміщений" означає, що один атом водню, який безпосередньо зв'язаний з розглянутим атомом, замінений іншим атомом або групою інших атомів.

Двовалентні замісники, такі, наприклад, як $=O$, $=S$, $=NR$, $=NOR$, $=NNRR$, $=NN(R)C(O)NRR$, $=N_2$ і інші аналогічні замісники, можуть бути замісниками тільки біля атомів вуглецю. Подібні замісники вимагають заміни на них двох гемінальних атомів водню, тобто атомів водню, які зв'язані з тим самим, насиченим перед заміщенням атомом вуглецю. Тим самим заміщення дво валентним замісником можливе тільки у групах $-CH_3$ і $-CH_2-$ і

неможливе у групах $\begin{array}{c} H \\ | \\ -C- \\ | \end{array}$, $\begin{array}{c} | \\ -C- \\ | \end{array}$,

$\begin{array}{c} H \\ \diagup \\ =C \\ \diagdown \end{array}$, $\begin{array}{c} H \\ \diagup \\ =C \\ \diagdown \end{array}$, $\begin{array}{c} H \\ \diagup \\ =C \\ \diagdown \end{array}$, $\begin{array}{c} H \\ \diagup \\ \equiv C-H \\ \diagdown \end{array}$, $\begin{array}{c} H \\ \diagup \\ \equiv C- \\ \diagdown \end{array}$,
відповідно неможливе за ароматичними атомами вуглецю.

Крім цього під виразом "прийнятний замісник/прийнятний залишок" мається на увазі заміс-

ник, який, по-перше, доречний завдяки своїй валентності, а по-друге, приводить до утворення хіміч-

но стабільної системи.
Скорочення

абс.	абсолютний, безводний
Ac	ацетил
Bn	бензил
Boc	трет-бутилоксикарбоніл
Bu	бутил
c	концентрація
ДБАД	ди-трет-бутилазодикарбоксилат
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ДХМ	дихлорметан
ДЕА	діетиламін
ДІПЕА	N-етил-N,N-діізопропіламін (основа Х'юніга)
ДМАП	4-N,N-диметиламінопіридин
ДМЕ	1,2-диметоксietан
ДМФ	N,N-диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
ЕА	етилацетат (етиловий ефір оцтової кислоти)
ESI	іонізація електророзпиленням
Et	етил
EtOH	етанол
год	година(-и)
ГАТУ	тетрафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію
РХВР	рідинна хроматографія високого розрізнення
основа Х'юніга	N-етил-N,N-діізопропіламін
i	ізо-
ІЧ	інфрачервона спектроскопія
конц.	концентрований
t _{кип}	температура кипіння
РХ	рідинна хроматографія
ГМДСЛ	гексаметилдисилазан літію
Me	метил
MeOH	метанол
хв	хвилина(-и)
РХСТ	рідинна хроматографія середнього тиску
МС	мас-спектрометрія
N-МП	N-метилпіролідон
НФ	нормальна фаза
Ph	феніл
Pr	пропіл
ПС	полістирол
Pu	піридин
рац	рацемічний
R _f	коефіцієнт утримання
ОФ	обернена фаза
КТ	кімнатна температура
ТБАФ	тетрабутиламоніфторид
ТБТУ	тетрафторборат O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуранію
трет	третинний
Tf	трифлат
ТФОК	трифтороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ТМС	триметилсиліл
t _{ут}	час утримання (РХВР)
TsOH	паратолуолсульфонова кислота
УФ	ультрафіолет (ультрафіолетове випромінювання)

Відмінні риси та переваги винаходу впливають із представлених нижче докладних прикладів, які ілюструють основні аспекти винаходу, але не обмежують його обсяг.

Одержання пропонованих у винаході сполук

Загальні пояснення

Якщо не зазначено інше, всі реакції проводять

в наявних у продажу апаратах, які є загальноприйнятими в хімічних лабораторіях методами. Чутливі до повітря і/або вологи вихідні речовини зберігають в атмосфері захисного газу, а відповідні реакції й операції з ними також проводять в атмосфері захисного газу (азоту або аргону).

Проведені в мікрохвильовій печі реакції про-

водять у мікрохвильовій печі Initiator фірми Biotage або мікрохвильовій печі Explorer фірми CEM у закритих ємностях (об'ємом бажано 2, 5 або 20 мл), краще при перемішуванні.

Хроматографія

Для препаративної хроматографії середнього тиску (РХСТ, нормальна фаза) використовують силікагель фірми Millipore (назва: Granula Silica Si-60A, 35-70 мкм) або обернено-фазовий силікагель C-18 (ОФ-фаза) фірми Macherey Nagel (назва: Polygoprep 100-50 C18).

Для тонкошарової хроматографії використовують готові пластини для ТШХ типу силікагелю 60 на склі (із флуоресцентним індикатором F-254) фірми Merck.

Для препаративної РХВР використовують колонки фірми Waters (назви: XTerra Prep. MC C18, 5 мкм, 30×100 мм; XTerra Prep. MC C18, 5 мкм, 50×100 мм, OBD; Symmetrie C18, 5 мкм, 19×100 мм; Symmetrie C18, 5 мкм, 19×100 мм; Sunfire C18, 5 мкм, 19×100 мм, OBD; Sunfire Prep C, 10 мкм, 50×150 мм, OBD; або X-Bridge Prep C18, 5 мкм,

19×50 мм, OBD), фірми Agilent (назва: Zorbax SB-C8, 5 мкм PrepHT, 21,2×50 мм) і фірми Phenomenex (назви: Gemini C18, 5 мкм AXIA, 21,2×50 мм; або Gemini C18, 10 мкм, 50×150 мм), а для аналітичної РХВР (контроль за реакцією) використовують колонки фірми Agilent (назви: Zorbax SB-C8, 5 мкм, 21,2×50 мм; або Zorbax SB-C8, 3,5 мкм, 2,1×50 мм) і фірми Phenomenex (назва: Gemini C18, 3 мкм, 2×30 мм).

РХВР-мас-спектроскопія/УФ-спектрометрія

Час утримання/МС(ESI⁺) для визначення характеристик сполук із прикладів визначають за допомогою системи для РХВР-МС (система для рідинної хроматографії високого розрізнення з мас-спектрометричним детектором) фірми Agilent. Для сполук, які елюються з першим піком при введенні проби, час утримання $t_{\text{ут}}$ приймали таким, що дорівнює 0,00.

Для РХВР-МС використовували наступну систему при наступних налаштуваннях:

Колонка:	Waters, Xterra MS C18, 2,5 мкм, 2,1×30 мм, кат. № 186000592
Елюент:	А: H ₂ O з 0,1% HCOOH, Б: ацетонітрил (із чистотою для РХВР)
Виявлення:	МС: сканування в режимі визначення позитивних і негативних іонів
Діапазон вимірюваних мас:	120-900 m/z
Фрагментатор:	120
Посилення EMV:	1, поріг: 150, розмір кроку: 0,25, УФ: 254 нм, ширина смуги: 1
Введення проби:	об'єм, який вводять 5 мкл
Розділення:	швидкість потоку 1,10 мл/хв
Температура колонки:	40°C
Гradient:	0,00 хв: 5% розчинника Б 0,00-2,50 хв: 5% → * 95% розчинника Б 2,50-2,80 хв: 95% розчинника Б 2,81-3,10 хв: 95% → 5% розчинника Б

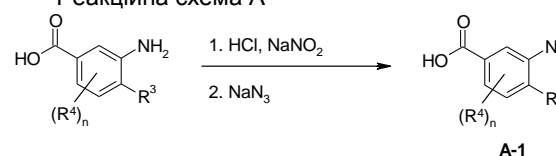
Крім цього в деяких випадках для РХВР-МС використовували наступну систему при наступних налаштуваннях:

Колонка:	Waters, Xterra MS C18, 2,5 мкм, 2,1×50 мм, кат. № 186000594
Елюент:	А: деіонізована вода з 0,1% HCOOH, Б: ацетонітрил з 0,1% HCOOH
Виявлення:	МС: сканування в режимі визначення позитивних і негативних іонів
Діапазон вимірюваних мас:	100-1200 m/z
Фрагментатор:	70
Посилення EMV:	поріг: 1 mAU, розмір кроку: 2 нм, УФ: 254 нм, а також 230 нм, ширина смуги: 8
Введення проби:	1 мкл у стандартному режимі
Швидкість потоку:	0,6 мл/хв
Температура колонки:	35°C
Gradient:	0,00 хв: 5% розчинника Б 0,00-2,50 хв: 5% > 95% розчинника Б 2,50-4,00 хв: 95% розчинника Б 4,50-6,00 хв: 95% розчинника А

Пропоновані у винаході сполуки одержують відповідно до описаних нижче методів синтезу, проілюстрованих відповідними схемами, на яких замісники в загальних формулах мають зазначені вище значення. Ці методи використовуються винятково для пояснення винаходу, обсяг якого в частині заявлених у ньому сполук не обмежений описаними в наступних прикладах сполуками. Вихідні сполуки, одержання яких не описується, являють собою наявні у продажу продукти або можуть бути одержані аналогічно до відомих сполук

або розглянутих у даному описі способів. Описані в літературі речовини одержують опублікованими в літературі методами синтезу.

Реакційна схема А

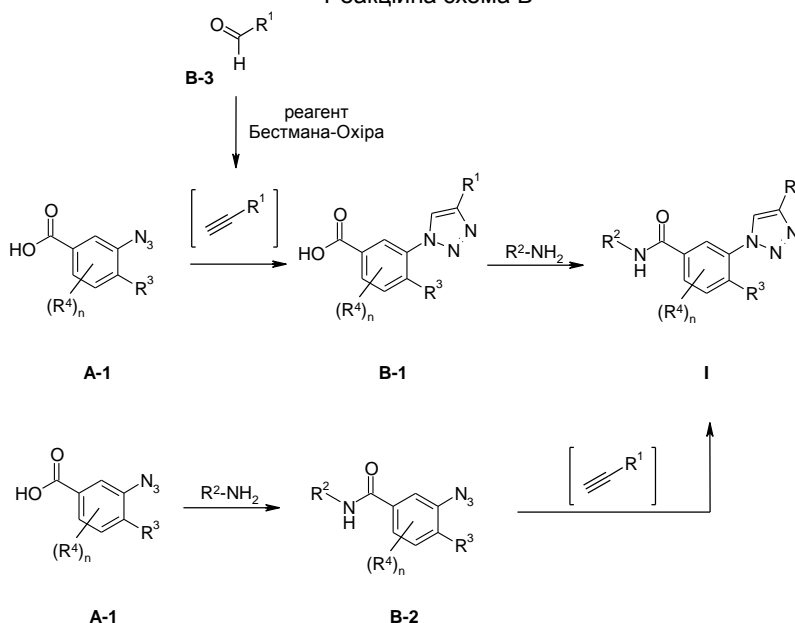


Сполуки А-1 одержують за відомими з літера-

тури методами, для чого 3-амінобензойні кислоти діазотують у солянокислому розчині NaNO_2 і потім

взаємодією з азидом натрію перетворюють на ароматичні азиди.

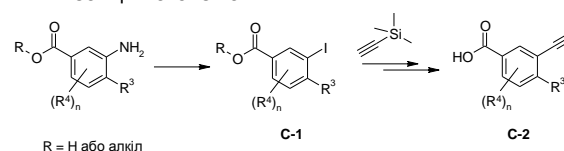
Реакційна схема Б



Сполуки типу I синтезують із сполук A-1 шляхом циклоприєднання (для введення залишку R^1) і амідного сполучення (для введення залишку R^2), при цьому обидві ці окремі стадії можна проводити в будь-якій послідовності. Амідне сполучення проводять при цьому за відомими з літератури методами за допомогою традиційних агентів сполучення, таких, наприклад, як ГАТУ або ТБТУ, або сполуки A-1, відповідно B-1 за відомими з літератури методами активують тіонілхлоридом, оксалілхлоридом або реагентом Госеза (Ghosez) до відповідного хлорангідриду кислоти й потім піддають взаємодії з аміном $\text{R}^2\text{-NH}_2$. Використовувані аміни являють собою при цьому продукти, які є у продажу, або їх синтезують за відомими з літератури методами. Циклоприєднання взаємодією із сполуками A-1, відповідно B-2 також проводять за відомими з літератури методами з використанням відповідного алкіну, CuSO_4 і аскорбату натрію. Використовувані для введення залишків R^1 алкіни або є у продажу, або їх одержують із наявних у продажу або синтезованих за відомими з літератури методам альдегідів, наприклад, з використанням реагенту Бестмана-Охіра (Bestmann-Ohira). Потім у безпосередньо одержу-

ваних такими способами сполуках типу I відомими з літератури методами, відповідно до аналогічно відомих з літератури методів додатково варіюють замісник R^1 .

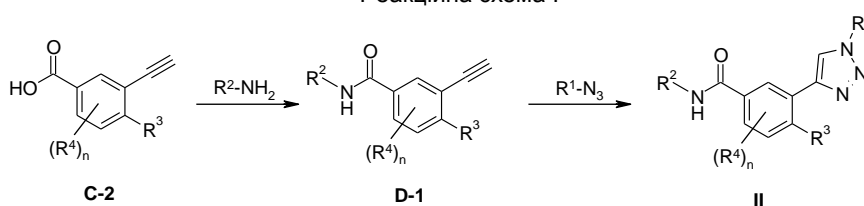
Реакційна схема В



$\text{R} = \text{H}$ або алкіл

Сполуки C-2 одержують різними шляхами. Відповідно до відомих з літератури методів сполуки типу C-1 піддають сполученню із TMC-ацетиленом за реакцією Соногашіра (Sonogashira). Силільну групу можна відщиплювати також за відомими з літератури методами (наприклад, обробкою K_2CO_3 або ТБАФ). Можливе розщеплення складного ефіру також здійснюють за відомими з літератури методами. Сполуки C-1 у свою чергу, якщо вони не є у продажу, одержують відомими методами з відповідних анілінів шляхом діазотилування й наступної взаємодії з йодидом калію.

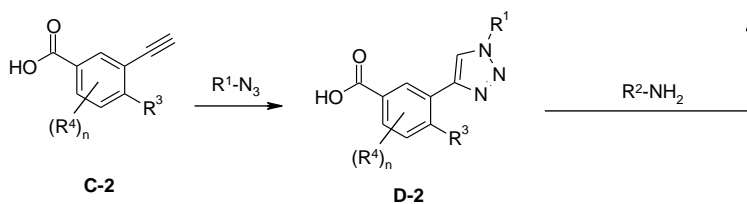
Реакційна схема Г



29

95298

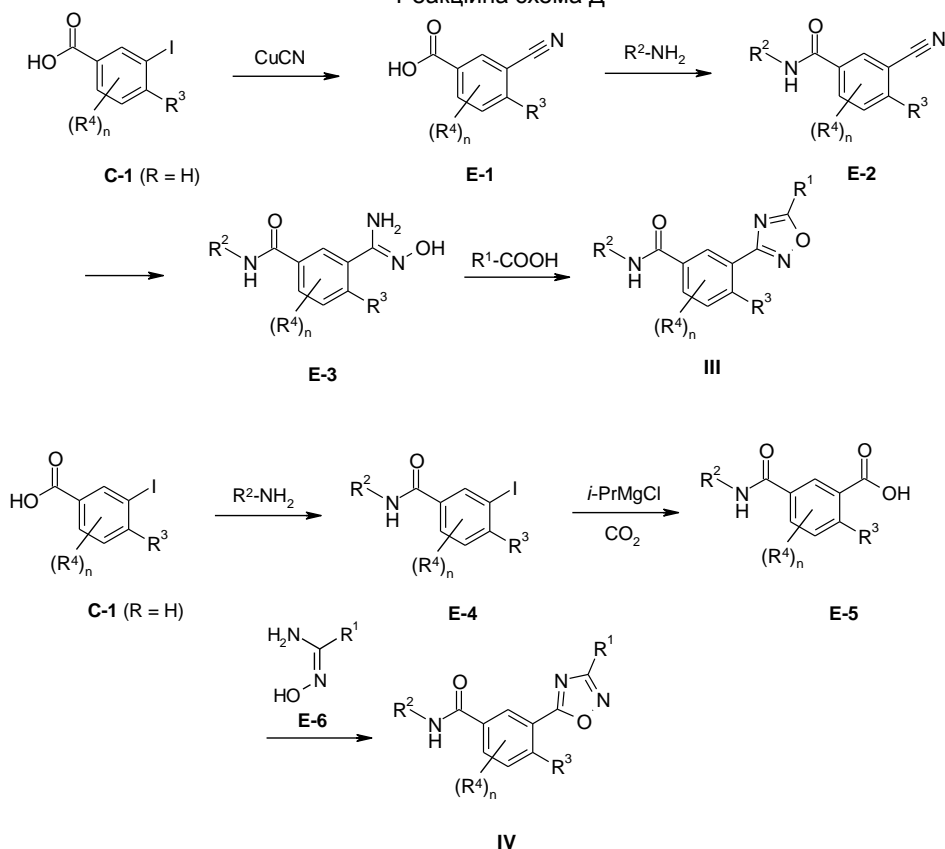
30



Сполуки типу II синтезують із сполук C-2 шляхом амідного сполучення (для введення залишку R^2) і циклоприєднання (для введення залишку R^1), при цьому обидві ці окремі стадії можна проводити в будь-якій послідовності. Амідне сполучення проводять при цьому за відомими з літератури методами за допомогою традиційних агентів сполучення, таких, наприклад, як ГАТУ або ТБТУ, або сполуки C-2, відповідно D-2 за відомими з літератури методами активують тіонілхлоридом, оксалілхлоридом або реагентом Гессеа до відповідного хлорангідриду кислоти й потім піддають взаємодії з аміном R^2-NH_2 . Використовувані аміни являють собою при цьому наявні у продажу продукти або їх

синтезують за відомими з літератури методами. Циклоприєднання взаємодією із сполуками C-2, відповідно D-1 також проводять за відомими з літератури методами з використанням $CuSO_4$ і аскорбату натрію. Арил- або гетероарилазида для введення залишків R^1 одержують відомими методами з відповідного аміну шляхом діазотилування й взаємодії з азидом натрію. Арилалкілазида, гетероарилалкілазида, а також більшість інших азидів одержують шляхом нуклеофільного заміщення відповідних галогенідів, наприклад, броміду, взаємодією з азидом натрію.

Реакційна схема Д

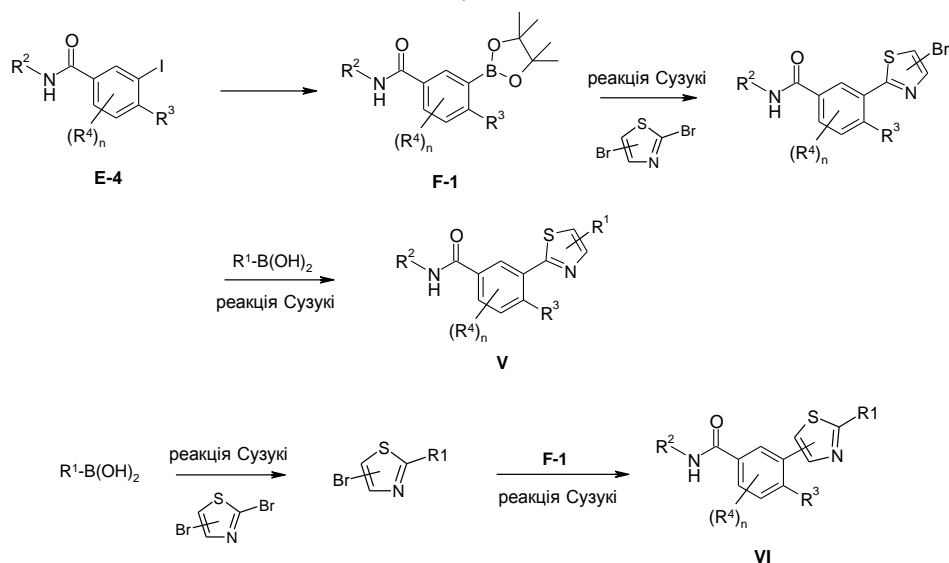


Сполуки типу III синтезують через проміжні сполуки E-2, які можна одержувати із сполук C-1 взаємодією з $CuCN$ з наступним амідним сполученням для введення залишку R^2 . Сполуки E-2 спочатку за відомими з літератури методами піддають взаємодії з гідроксиламіном з одержанням сполук E-3, а з них потім взаємодією з активованими карбоновими кислотами одержують сполуки типу III.

Сполуки типу IV також можна одержувати виходячи із сполук C-1 через проміжні карбонові кислоти E-5, які за відомими з літератури методами циклізують взаємодією з гідроксіамідинами E-6.

Сполуки типу IV також можна одержувати виходячи із сполук C-1 через проміжні карбонові кислоти E-5, які за відомими з літератури методами циклізують взаємодією з гідроксіамідинами E-6.

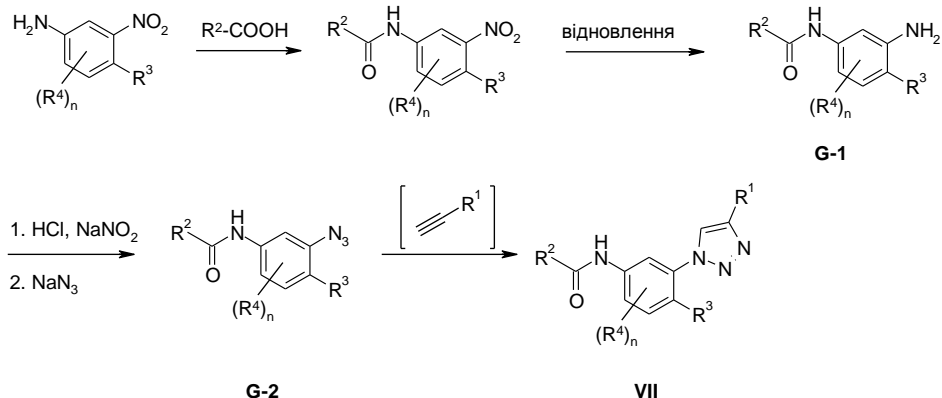
Реакційна схема Е



Сполуки типу V і типу VI синтезують через проміжні ефіри боронової кислоти F-1, які одержують відомими з літератури методами із проміжних сполук E-4. З них шляхом двох послідовних реакцій сполучення за Сузукі взаємодією з наявними у

продажу дибромтіазолами, сполуками F-1 і сполуками $R^1-B(OH)_2$ відомими з літератури методами одержують сполуки типу V і типу VI.

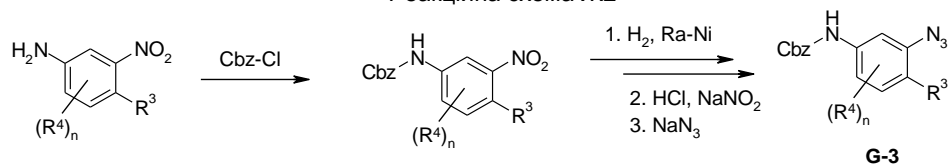
Реакційна схема Ж1

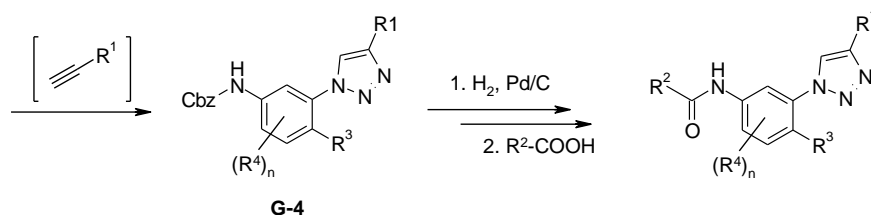


Сполуки типу VII, одержувані відповідно до загальної реакційної схеми Ж1, мають відносно сполук типу I (реакційна схема Б) інверсний амідний зв'язок. При синтезі таких сполук виходять із наявних у продажу або одержуваних за відомими з літератури методами метанітроанілінів. Спочатку карбонову кислоту R^2-COOH після активації кислотної функціональної групи, наприклад, взаємодією з агентами сполучення, такими як ТБТУ або ГАТУ, відповідно після перетворення в хлорангідрид кислоти, наприклад, взаємодією з оксалілхлоридом,

тіонілхлоридом або реагентом Госеза, піддають сполученню з похідною аніліну. Після цього ароматичну нітрогрупу відомим з літератури способом, наприклад, обробкою залізом, відновлюють до аміну G-1. Аміни G-1 відомим способом трансформують у відповідні азиди G-2, які, наприклад, взаємодією з наявними у продажу, відповідно одержуваними за відомими з літератури методами алкінами перетворюють шляхом циклоприєднання на сполуки загального типу VII.

Реакційна схема Ж2

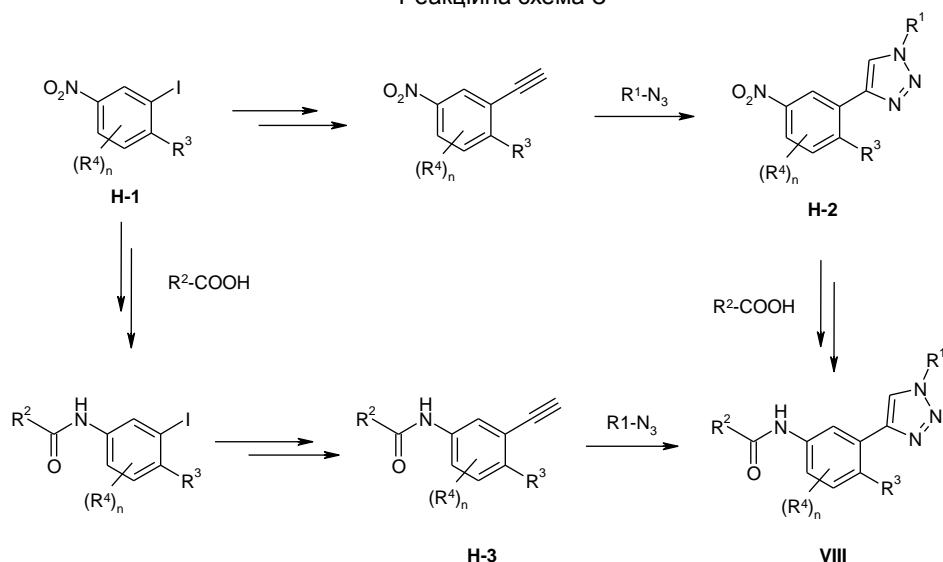




На реакційній схемі Ж2 представлений альтернативний шлях одержання сполук типу VII. Виходячи з тих же самих нітроанілінів спочатку введенням прийнятної захисної групи для функціональної аміногрупи (наприклад, Cbz-групи), наступним відновленням нітрогрупи й утворенням азиду одержують проміжну сполуку G-3. Шляхом наступного циклоприєднання вводять залишок R^1 з одержан-

ням проміжного продукту G-4. Залишок R^2 можна вводити надалі шляхом відщиплення захисної групи й взаємодії з наявними у продажу або синтезованими за відомими з літератури методами гетероарилкарбоновими кислотами відомими методами амідного сполучення, наприклад, взаємодією з ГАТУ або активуванням до хлорангідриду кислоти.

Реакційна схема 3

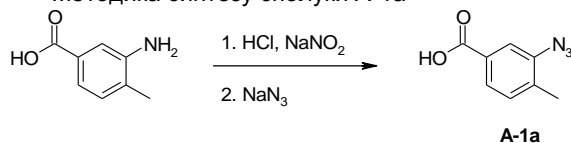


Сполуки типу VIII, які також мають інверсний амідний зв'язок (аналогічно сполукам типу VII), синтезують аналогічно сполукам типу II на реакційних схемах В і Г виходячи із сполук H-1 або через проміжні сполуки H-2, або через проміжні сполуки H-3 проведенням реакції сполучення за Соногашіри, реакції амідного сполучення й реакції циклоприєднання у відповідній послідовності.

Проілюстрований на реакційних схемах Ж1, Ж2 (сполуки типу VII) і 3 (сполуки типу VIII) спосіб утворення інверсного амідного зв'язку (відносно сполук типу I, відповідно типу II) можна шляхом аналогічних трансформацій поширити й на інвертування сполук типу III, IV, V і VI.

Синтез сполук із прикладів I-1...I-68

Методика синтезу сполуки A-1a

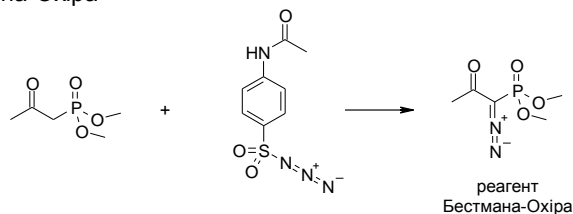


3-аміно-4-метилбензойну кислоту (10 г, 65,5 ммоль) розчиняють в 2н. HCl (300 мл), охолоджують до 0°C, змішують із розчином нітриту натрію (5,42 г, 69 ммоль) в 30 мл води й перемішують

протягом 30 хв. Після цього по краплях додають розчин азиду натрію (4,73 г, 72 ммоль) в 30 мл води, на завершення цієї процедури додавання перемішують ще протягом 30 хв і потім нагрівають до КТ. Осад сполуки A-1a, який утворився, відфільтровують, багаторазово промивають водою й потім сушать виморожуванням (PXBP-МС: $t_{yt} = 1$, 61 хв, МС ($M+H^+$) = 178).

Аналогічно цій методиці з відповідних похідних 3-амінобензойної кислоти одержують інші сполуки A-1.

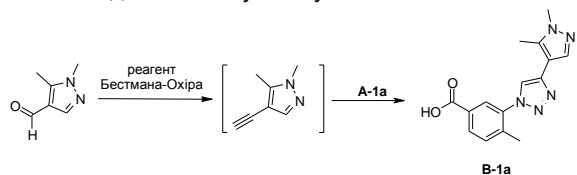
Методика одержання реагенту Бестмана-Охіра



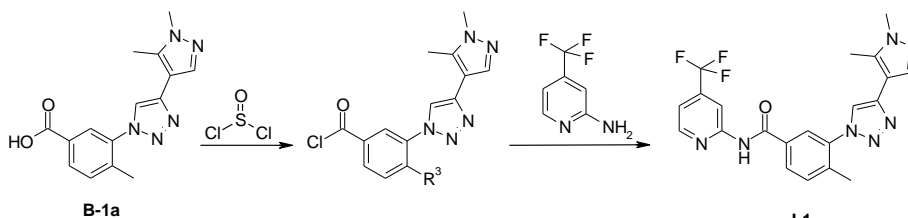
Диметилацетилметилфосфонат (14,123 г, 82 ммоль) додають у толуол (80 мл), охолоджують до 0°C і протягом приблизно 45 хв порціями змішують із гідридом натрію (3,28 г (60%-вим), 82 ммоль). На

завершення газовиділення при 0°C по краплях додають азид 4-ацетамідобензолсульфонової кислоти (20,31 г, 82 ммоль), розчинений у ТГФ (30 мл), і потім залишають перемішуватися на ніч при КТ. Для переробки розбавляють діетиловим ефіром (200 мл), фільтрують через целіт, багаторазово промивають діетиловим ефіром і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Сирий реагент Бестмана-Охіра в такому вигляді без додаткового очищення використовують у наступних реакціях для утворення алкінів.

Методика синтезу сполуки В- 1а



1,5-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід (2,803 г, 22,58 ммоль) і реагент Бестмана-Охіра (5,964 г,



Карбонову кислоту В-1а (0,9 г, 3,03 ммоль) розчиняють в 1,814 мл тіонілхлориду (25 ммоль) і перемішують протягом 8 год при 65°C. Для переробки надлишковий тіонілхлорид видаляють при зниженому тиску, залишок розчиняють у ДХМ (30 мл) і безпосередньо піддають взаємодії з відповідним аміном. Для цього 2-аміно-4-(трифторметил)піридин (0,42 г, 2,5 ммоль) додають у ДХМ (10 мл) і діізопропілетиламін (0,562 мл, 3,36 ммоль), змішують із зазначеним

31,05 ммоль) додають у метанол (75 мл) і змішують із карбонатом калію (6,241 г, 45,16 ммоль). Після перемішування протягом 3 днів при КТ додають азид А-1а (2,5 г, 14,11 ммоль) і перемішують. Після цього додають аскорбат натрію (3,075 г, 15,52 ммоль), розчинений в 12,5 мл води й 28,2 мл 0,1-молярного розчину CuSO_4 (2,82 ммоль), і перемішують протягом 3 днів при КТ. Для переробки суміш концентрують при зниженому тиску, змішують із водою й підкисляють додаванням 1н. розчину соляної кислоти (до рН менше 5). Осад, що утворився, відфільтровують, промивають невеликою кількістю ацетонітрилу й сушать у вакуумній сушильній шафі. Сполуки В-1а можна безпосередньо використовувати в наступній реакції або очищати розділенням за допомогою ОФ-РХВР (РХВР-МС: $t_{\text{r}} = 1,59$ хв, МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 298$).

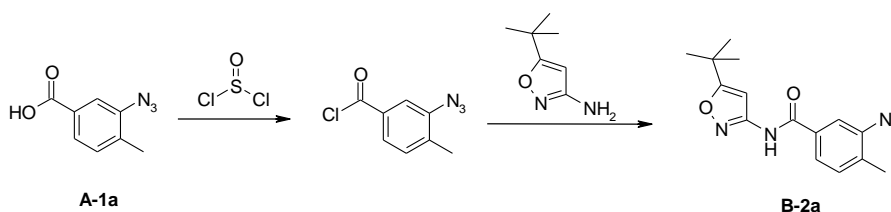
Аналогічно цій методиці з відповідних проміжних сполук А-1 одержують інші сполуки В-1.

Методика синтезу сполуки із прикладу І-1

вище свіжоприготовленим хлорангідридом кислоти (у ДХМ) і залишають перемішуватися на ніч при КТ. Для переробки суміш концентрують при зниженому тиску й одержаний залишок розчиняють у ДМФ. Шляхом хроматографічного очищення за допомогою ОФ-РХВР одержують сполуку І-1.

Аналогічно описаним вище загальним методикам з відповідних структурних фрагментів синтезують сполуки із прикладів І-2...І-59...

Методика синтезу сполуки В- 2а



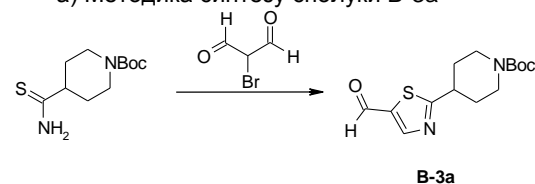
Азид А-1а (1 г, 5,655 ммоль) розчиняють в 3,38 мл тіонілхлориду (46,62 ммоль) і залишають перемішуватися на ніч при КТ. Потім при зниженому тиску видаляють надлишковий тіонілхлорид, тверду речовину, яка залишилася, розчиняють у ДХМ (20 мл), змішують із 1,05 мл основи Х'юніга (6,27 ммоль), після чого при КТ по краплях додають 3-аміно-5-трет-бутилізоксазол (714,6 мг, 5,098 ммоль), розчинений у ДХМ (10 мл), і перемішують протягом 30 хв. Для переробки розчинник видаляють при зниженому тиску й одержаний залишок розчиняють у невеликій кількості ДМФ. Потім шляхом фільтрації й хроматографічного очищення за допомогою ОФ-РХВР (градієнт: 15-98% ацетонітрилу) одержують сполуку В-2а (РХВР-МС: $t_{\text{r}} =$

2,36 хв, МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 300$).

Аналогічно цій методиці з відповідних проміжних сполук А-1 одержують інші сполуки В-2.

Методика синтезу сполук із прикладів І-60 і І-61

а) Методика синтезу сполуки В-3а



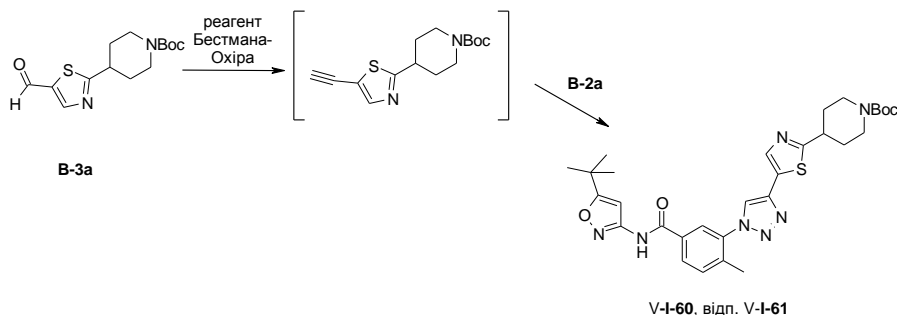
трет-Бутил-4-(амінокарботіол)тетрагідропіридин-1-(2Н)-карбоксилат (3,03 г, 12,4 ммоль) дода-

ють у ТГФ (30 мл) з основою Х'юніга (2,1 мл, 12,3 ммоль) і при КТ додають броммалоновий альдегід (1,853 г, 12,3 ммоль). Після перемішування протягом 3 днів при КТ розчинник видаляють при зниженому тиску, одержаний залишок розчиняють у ДХМ і промивають водним розчином гідрокарбонату натрію й водою. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт потім очищають хроматографією на силікагелі (циклоге-

ксан/ЕА в співвідношенні 60:40 \rightarrow 50:50). Таким шляхом одержують сполуку В-3а (РХВР-МС: $t_{\text{ут}} = 1,91$ хв, МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 240$).

Аналогічно цій методиці одержують всі інші необхідні для синтезу сполук із прикладів І-60...І-68 або інші додаткові й порівнянні з ними альдегіди В-3.

б) Методика синтезу Вос-захисених попередників сполук із прикладів І-60...І-68 (V-I-60...V-I-68, на прикладі сполуки V-I-60, відповідно V-I-61)

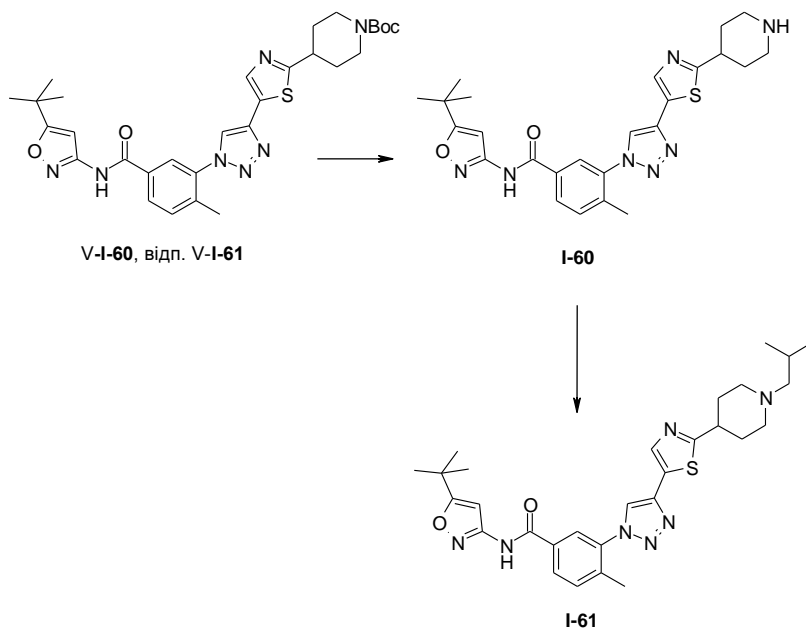


Альдегід В-3а (437,6 мг, 1,476 ммоль) і реагент Бестмана-Охіра (415,3 мг, 2,162 ммоль) розчиняють в MeOH (15 мл), змішують із карбонатом калію (323 мг, 2,337 ммоль) і залишають перемішуватися на ніч при КТ. Після цього додають азид В-2а (217 мг, 0,725 ммоль), потім аскорбат натрію (158,5 мг, 0,8 ммоль), розчинений у воді (1 мл), і 1,5 мл 0,1н. розчину CuSO_4 (0,15 ммоль). Після витримки протягом 5 днів при КТ суміш концентрують при зниженому тиску, змішують із напівконцентрованим розчином NaHCO_3 і багаторазово екстрагують ЕА. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують при зниженому тиску й сирий продукт у такому вигляді використовують у наступній реакції. Таким шляхом одержу-

ють сполуку V-I-60, відповідно V-I-61 (РХВР-МС: $t_{\text{ут}} = 2,18$ хв, МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 292$).

Аналогічно цій методиці всі інші альдегіди В-3, необхідні для синтезу сполук із прикладів І-60...І-68, або інші додаткові й порівнянні з ними альдегіди піддають взаємодії з відповідними структурними фрагментами В-2, одержуючи сполуки V-I-62...V-I-68, відповідно додатково інші відповідні сполуки.

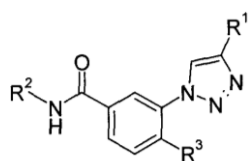
в) Загальна методика синтезу сполук із прикладів І-60...І-68 шляхом відщиплення захисної Вос-групи й можливого додаткового гідроамінування (на прикладі синтезу сполуки І-60, відповідно І-61)



Сполуку V-I-60, відповідно V-I-61 (429 мг, 0,725 ммоль) розчиняють у ДХМ (50 мл) і при КТ змішують із трифтороцтовою кислотою (3,8 мл). Після перемішування протягом 45 хв при КТ додають воду, злегка підлюговують додаванням розчину NaOH і органічну фазу відокремлюють. Водну фазу додатково двічі екстрагують ДХМ, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, фільтрують і фільтрат концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняють в ацетонітрилі й воді, заморожують і потім сушать виморожуванням. Одержану таким шляхом сполуку I-60 (75,3 мг, 0,153 ммоль) розчиняють у ДМФ (1 мл), при КТ змішують із ізомасляним альдегідом (16 мкл, 0,176 ммоль) і перемішують протягом 15 хв.

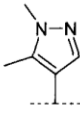
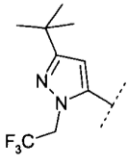
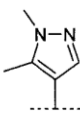
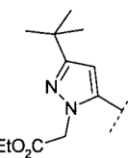
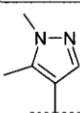
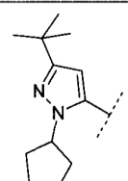
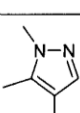
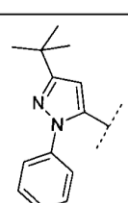
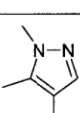
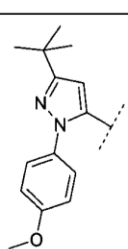
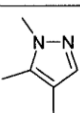
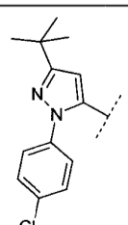
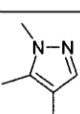
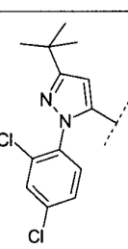
До цього реакційного розчину додають оцтову кислоту (9,636 мкл, 0,168 ммоль) і триацетоксиборогідрид натрію (32,8 мг, 0,155 ммоль) і перемішують протягом 3 днів при КТ. Для переробки суміш концентрують при зниженому тиску, залишок розчиняють у невеликій кількості ДМФ і хроматографують у системі для препаративної ОФ-РХВР-МС (градієнт: 10-98% ацетонітрилу), одержуючи очищену сполуку I-61.

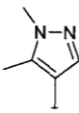
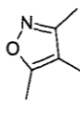
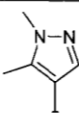
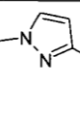
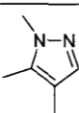
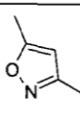
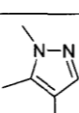
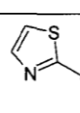
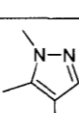
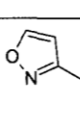
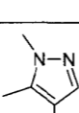
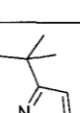
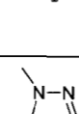
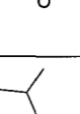
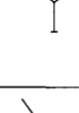
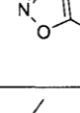
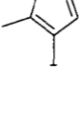
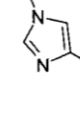
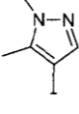
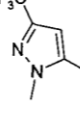
Аналогічно описаним вище загальним методам а)-в) з відповідних попередників, які являють собою наявні у продажу продукти або які одержують за відомими з літератури методами, можна одержати сполуки із прикладів I-62...I-68, відповідно порівнянні з ними сполуки з інших прикладів.

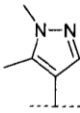
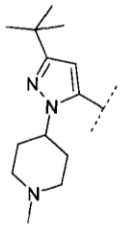
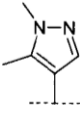
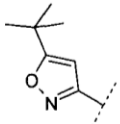
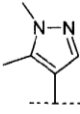
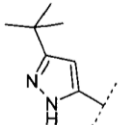
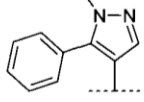
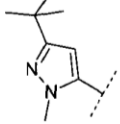
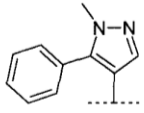
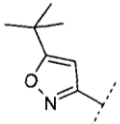
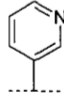
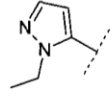
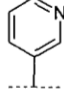
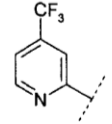
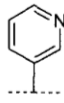
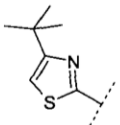
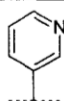
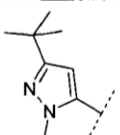


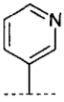
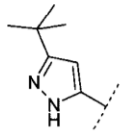
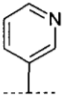
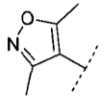
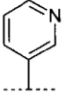


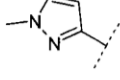
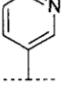
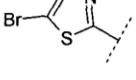

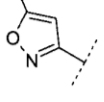
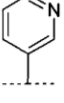
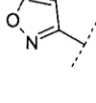
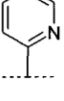
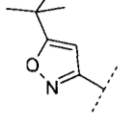
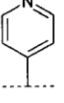
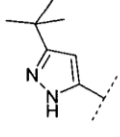
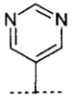
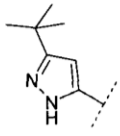
Приклади I-1...I-68

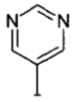
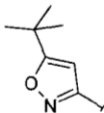
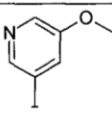
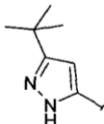
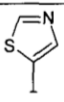
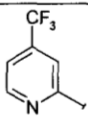
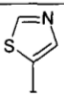
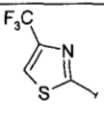
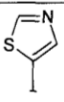
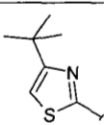
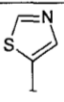
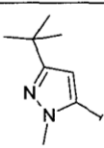
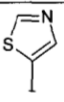
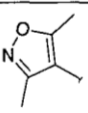
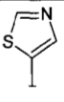

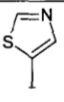
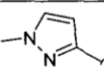

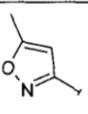
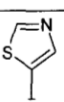

Приклад	R ¹	R ²	R ³	t _{ут} (PXBP) [хв]	МС (М+Н) ⁺
I-1			CH ₃	2,08	442
I-2			CH ₃	1,45	391
I-3			CH ₃	1,94	420
I-4			CH ₃	1,71	442
I-5			CH ₃	2,07	436
I-6			CH ₃	1,72	419
I-7			CH ₃	1,91	433


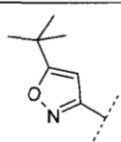

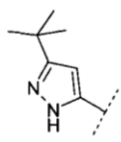

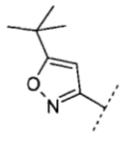
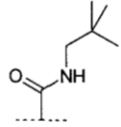
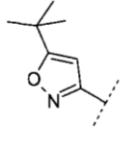
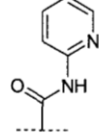
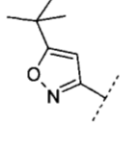
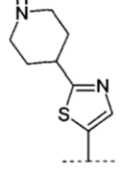
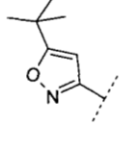
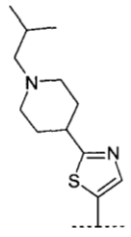
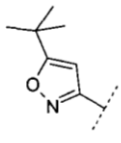
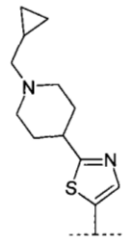
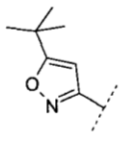
I-8			CH ₃	2,11	501
I-9			CH ₃	2,02	505
I-10			CH ₃	2,31	487
I-11			CH ₃	2,16	495
I-12			CH ₃	2,15	525
I-13			CH ₃	2,28	520
I-14			CH ₃	2,3	563

I-15			CH ₃	1,68	392
I-16			CH ₃	1,63	377
I-17			CH ₃	1,75	378
I-18			CH ₃	1,77	380
I-19			CH ₃	1,69	364
I-20			CH ₃		
I-21			CH ₃		
I-22			CH ₃		
I-23			CH ₃		
I-24			CH ₃		

I-25			CH ₃		
I-26			Cl		
I-27			Cl		
I-28			CH ₃	2,14	495
I-29			CH ₃	2,30	482
I-30			CH ₃	1,33	374
I-31			CH ₃	1,76	425
I-32			CH ₃	2,07	419
I-33			CH ₃	1,73	416

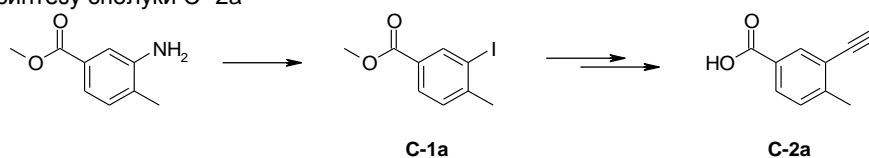
I-34			CH ₃	1,72	402
I-35			CH ₃	1,40	375
I-36			CH ₃	1,51	363
I-37			CH ₃	1,25	360
I-38			CH ₃	1,87	441/443
I-39			CH ₃	1,52	361
I-40			CH ₃	1,36	347
I-41			CH ₃	1,90	403
I-42			CH ₃	1,56	402
I-43			CH ₃	1,80	403

I-44			CH ₃	2,02	404
I-45			CH ₃	1,87	432
I-46			CH ₃	2,09	431
I-47			CH ₃	2,09	437
I-48			CH ₃	2,25	425
I-49			CH ₃	1,94	422
I-50			CH ₃	1,67	381
I-51			CH ₃	1,80	369
I-52			CH ₃	1,64	366
I-53			CH ₃	1,79	367
I-54			CH ₃	1,67	353

I-55			CH ₃	2,10	409
I-56			CH ₃	1,90	408
I-57			CH ₃		
I-58			CH ₃		
I-59			CH ₃		
I-60			CH ₃	1,62	492
I-61			CH ₃	1,72	548
I-62			CH ₃	1,71	546

I-63			CH ₃	1,51	491
I-64			CH ₃		
I-65			CH ₃		
I-66			CH ₃		
I-67			CH ₃		
I-68			CH ₃		

Синтез сполук із прикладів II-1...II-10
Методика синтезу сполуки C- 2a



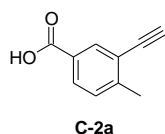
Метилловий ефір 3-аміно-4-метилбензойної кислоти (1,652 г, 10 ммоль) розчиняють в 35%-вій сірчаній кислоті (18 мл) і оцтовій кислоті (6 мл) і охолоджують до 0°C. Після цього по краплях змішують із розчином нітриту натрію (0,76 г, 11 ммоль) в 3 мл води, перемішують протягом 1 год при 0°C, а потім протягом 1 год при КТ, після чого додають розчин йодиду калію (2,0 г, 12 ммоль) в 4

мл води й перемішують протягом 2 год. Для переробки реакційну суміш змішують із ДХМ, двічі екстрагують, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Після хроматографічного очищення одержаного залишку на силікагелі (5% ЕА в циклогексані) одержують сполуку C-1a (PXBP-МС: $t_{\text{гТ}} = 3,89$ хв, МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 277$).

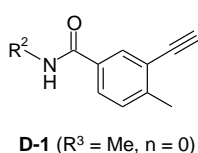
Сполуку C-1a (0,2 г, 0,724 ммоль) разом з біс-трифенілфосфінпаладійдихлоридом (25,424 мг, 0,036 ммоль) і йодидом міді(I) в атмосфері захисного газу додають в абс. ТГФ (3 мл) і триетиламін (1 мл). Після цього при КТ додають триметилсилілетин і залишають перемішуватися на ніч. Для переробки розбавляють ЕА, зливають в 0,5-молярний розчин аміаку й водну фазу знову екстрагують ЕА. Об'єднані органічні фази промивають 0,5-молярною соляною кислотою й насиченим розчином хлориду натрію, знову екстрагують ЕА, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок змішують із метанольним розчином КОН (1 мл) і протягом 2 год перемішують при КТ. Потім реакційну суміш розбавляють ЕА, зливають в 5%-вий розчин NaHCO_3 і двічі екстрагують ЕА. Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Хроматографічним очищенням через коротку силікагелеву фриту одержують сполуки C-2a (PXBP-МС: $t_{\text{гт}} = 3,65$ хв, МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 175$).

Аналогічно цій методиці з відповідних похідних 3-амінобензойної кислоти одержують інші сполуки C-2.

Загальна методика синтезу проміжних сполук

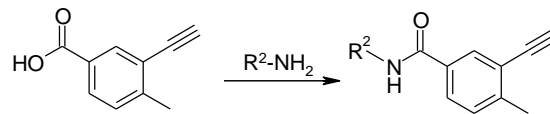


До карбонової кислоти C-2a (2,00 г, 12,5 ммоль) і азиду (1,12 г, 9,32 ммоль), розчиненого в MeOH (200 мл), послідовно додають 15 мл 1-молярного розчину аскорбату натрію й 20 мл 0,1-молярного розчину CuSO_4 . Далі суміш перемішують протягом 8 днів при КТ. Осад сполуки C-2a, що утворився, відфільтровують, промивають не-



Алкін D-1 (1,00 ммоль) і азид (1,10 ммоль) розчиняють в 10 мл суміші ацетонітрил/MeOH (у співвідношенні 1:1), змішують із 1,2 мл триетиламіну й 2,2 мл 1-молярного розчину аскорбату натрію й через 1 хв додають 2,1 мл 0,1-молярного розчину CuSO_4 . Далі реакційну суміш залишають перемішуватися на ніч при КТ, після повного завершення реакції розбавляють невеликою кількістю

D-1



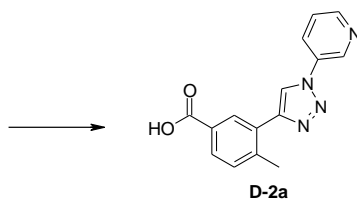
C-2a

D-1 ($\text{R}^3 = \text{Me}, n = 0$)

Карбонову кислоту C-2a (1,00 ммоль) розчиняють в абс. ТГФ (2,5 мл) і абс. ДХМ (10 мл) і при КТ по краплях змішують із α -хлоренаміновим реагентом (реагент Гессе, 1,10 ммоль). Після витримки протягом 1 год при КТ додають амін (0,95 ммоль), потім по краплях додають ДІПЕА (2,50 ммоль) і перемішують протягом 24 год. Для переробки розбавляють ЕА, підкисляють 1-молярним розчином соляної кислоти, водну фазу багаторазово екстрагують ЕА, об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок очищають шляхом розділення за допомогою ОФ-PXBP, одержуючи відповідну сполуку D-1.

Аналогічно цій методиці з відповідних проміжних сполук C-2 у цілому одержують сполуки D-1.

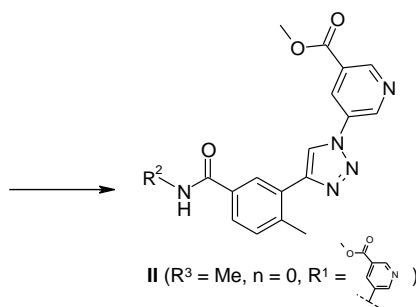
Методика синтезу проміжної сполуки D-2a



великою кількістю води й сушать у вакуумі (PXBP-МС: $t_{\text{гт}} = 1,64$ хв, МС $(\text{M}+\text{H})^+ = 281$).

Аналогічно цій методиці з відповідних проміжних сполук C-2 одержують інші сполуки D-2.

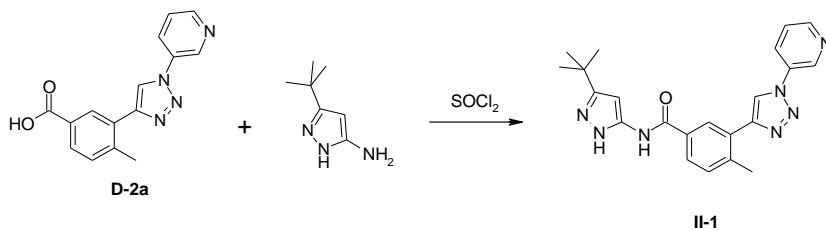
Загальна методика синтезу сполук типу II (варіант 1)



ДМФ і фільтрують. Хроматографічним очищенням за допомогою ОФ-PXBP одержують сполуки типу II.

Аналогічно цій методиці з відповідних проміжних сполук D-1 і відповідних азидів одержують інші сполуки типу II.

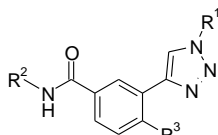
Загальна методика синтезу сполук типу II (варіант 2)



Карбонову кислоту D-2a (152 мг, 0,54 ммоль) розчиняють у тіонілхлориді (2,0 мл) і нагрівають до 65°C з витримкою при цій температурі протягом 6 год. Потім суміш концентрують на роторному випарнику, залишок розчиняють у ДХМ (10 мл) і охолоджують до 0°C . Далі по краплях повільно додають розчин аміну (68,0 мг, 0,49 ммоль) і основу Х'юніга (98 мкл, 0,60 ммоль) у ДХМ (5 мл), після

чого охолодну баню видаляють і перемішують протягом 20 год. Потім реакційну суміш концентрують на роторному випарнику, розчиняють у ДМФ і за допомогою ОФ-РХВР одержують очищену сполуку II-1.

Аналогічно цій методиці з відповідних проміжних сполук D-2 і відповідних амінів одержують інші сполуки типу II (див. наведену нижче таблицю).



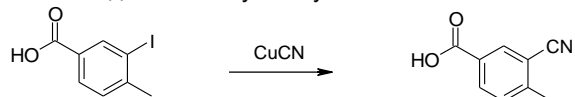
Приклади II-1...II-10

Приклад	R^1	R^2	R^3	$t_{\text{гт}}(\text{РХВР})$ [хв]	МС ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
II-1			CH_3	1,91	402
II-2			CH_3	2,14	403
II-3			CH_3		
II-4			CH_3		
II-5			CH_3		
II-6			CH_3		

II-7			CH ₃		
II-8			CH ₃		
II-9			CH ₃		
II-10			CH ₃		

Синтез сполук із прикладів III-1...III-10

Методика синтезу сполуки E-1a



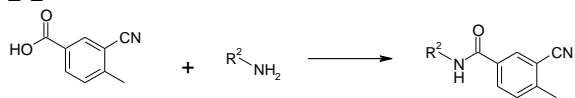
C-1a

E-1a

Сполуку C-1a (1,00 г, 3,82 ммоль) додають у безводний ДМФ (4 мл), змішують із CuCN (449 мг, 4,96 ммоль) і перемішують протягом 20 год при 100°C. Водною переробкою й концентруванням на роторному випарнику одержують сполуку E-1a (РХВР-МС: $t_{\text{гт}} = 1,39$ хв, МС (М+Н)⁺ = 162).

Аналогічно цій методиці з відповідних 3-йодбензойних кислот одержують інші сполуки E-1.

Загальна методика синтезу проміжних сполук E-2



E-1a

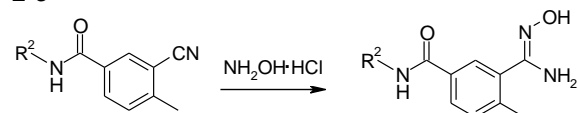
E-2 (R³ = Me, n = 0)

Сполуку E-1a (1,00 ммоль) у безводній суміші ТГФ/ДХМ (8 мл, у співвідношенні 1:1) по краплях змішують із оксалілхлоридом (1,10 ммоль) і однією краплею ДМФ. Після цього суміш перемішують

протягом 2 год при КТ і потім повністю концентрують на роторному випарнику. Залишок розчиняють у ДХМ і змішують із ТГФ (1 мл). Потім по краплях додають розчин аміну (1,10 ммоль) у ТГФ і основу Х'юніга (3,00 ммоль) і перемішують протягом 3 год при КТ. Водною переробкою й перекристалізацією з EtOH одержують сполуку E-2.

Аналогічно цій методиці з відповідних проміжних сполук E-1 одержують інші сполуки E-2.

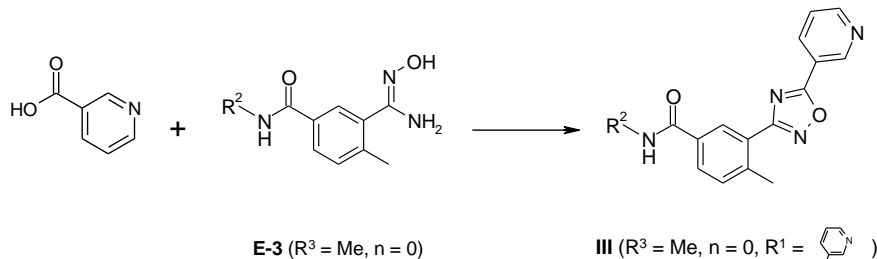
Загальна методика синтезу проміжних сполук E-3

E-2 (R³ = Me, n = 0)E-3 (R³ = Me, n = 0)

Сполуку E-2 (1,00 ммоль), гідрохлорид гідроксиламіну (2,20 ммоль) і NEt₃ (2,50 ммоль) протягом 2 год кип'ять зі зворотним холодильником в EtOH (2,5 мл). Концентруванням на роторному випарнику й хроматографічним очищенням за допомогою ОФ-РХВР одержують сполуку E-3.

Аналогічно цій методиці з відповідних проміжних сполук E-2 у цілому одержують сполуку E-3.

Загальна методика синтезу сполук типу III

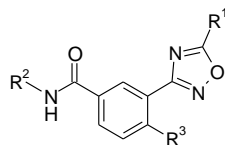
E-3 (R³ = Me, n = 0)III (R³ = Me, n = 0, R¹ =)

Карбонову кислоту (1,00 ммоль) розчиняють у ДМФ (4,5 мл), змішують із основою Х'юніга (4,00

ммоль) і ТБТУ (1,00 ммоль) і перемішують протягом 15 хв при КТ. Після цього додають сполуку E-3

(0,90 ммоль) і перемішують протягом 3 год при КТ. Потім суміш короткочасно нагрівають до 100°C. Після охолодження й хроматографічного очищення за допомогою ОФ-РХВР одержують сполуки типу II.

Аналогічно цій методиці з відповідних проміжних сполук Е-3 і відповідних карбонових кислот одержують інші сполуки типу III (див. наведену нижче таблицю).



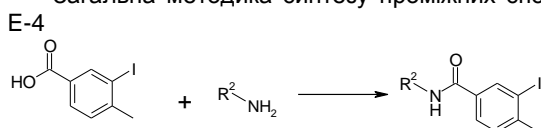
Приклади III-1...III-10

№	R¹	R²	R³	t _{ут} (PXBP) [хв]	МС (M+H) ⁺
III-1			CH ₃		
III-2			CH ₃		
III-3			CH ₃		
III-4			CH ₃		
III-5			CH ₃		
III-6			CH ₃		
III-7			CH ₃		

III-8			CH ₃		
III-9			CH ₃		
III-10			CH ₃		

Синтез сполук із прикладів IV-1...IV-10

Загальна методика синтезу проміжних сполук



C-1a

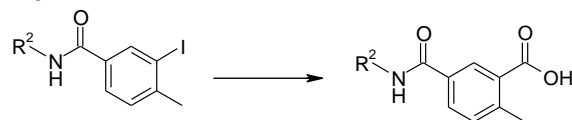
E-4 (R³ = Me, n = 0)

Бензойну кислоту C-1a (1,00 ммоль) розчиняють в 10 мл безводній суміші ДХМ/ТГФ (у співвідношенні 2:1) і по краплях змішують із оксалілхлоридом (1,05 ммоль). Після цього додають декілька крапель ДМФ і перемішують протягом 2 год при КТ. Потім суміш повністю концентрують на роторному випарнику, залишок розчиняють в 5 мл ДХМ і по краплях додають розчин аміну (0,95 ммоль) і основу Х'юніга в ТГФ (2,80 ммоль). Далі перемішують протягом 3 год при КТ. Після водної переробки й перекристалізації з ЕтОН одержують сполуки E-4.

Аналогічно цій методиці з відповідних 3-йодбензойних кислот і відповідних амінів R²-NH₂ одержують інші сполуки E-4.

Загальна методика синтезу проміжних сполук

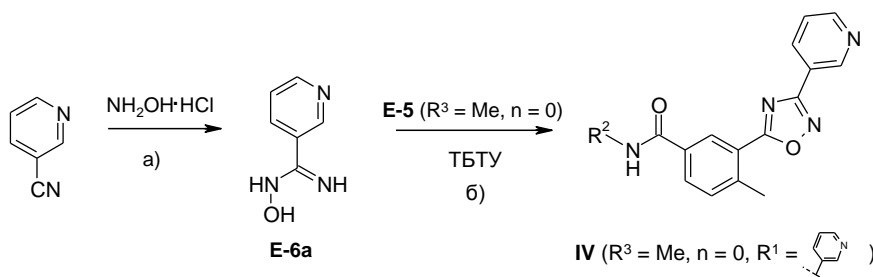
E-5

E-4 (R³ = Me, n = 0)E-5 (R³ = Me, n = 0)

Сполуку E-4 (1,00 ммоль) в атмосфері захисного газу розчиняють у безводному ТГФ (20 мл), охолоджують до -20°C і змішують із розчином ізо-PrMgCl (2,20 мл, 1,8-молярним). Потім суміш перемішують при цій температурі протягом 2 год. Після цього через реакційну суміш пропускають CO₂. Через 1 год змішують із розчином NH₄Cl і двічі екстрагують ЕА. Об'єднані органічні фази тричі екстрагують 2-молярним розчином NaOH, після чого об'єднані водні фази підкисляють 6-молярною HCl і багаторазово екстрагують ЕА. Сушінням над Na₂SO₄ і концентруванням на роторному випарнику одержують сполуки E-5.

Аналогічно цій методиці з відповідних сполук E-4 одержують інші сполуки E-5.

Загальна методика синтезу сполук типу IV



а) 3-ціанопіридин (1,00 ммоль), гідрохлорид гідроксиламіну (2,20 ммоль) і NEt₃ (2,20 ммоль) протягом 2 год кип'ять із зворотним холодильником в MeOH (2,5 мл). Після цього реакційну суміш концентрують на роторному випарнику й піддають водній переробці. Таким шляхом одержують гідроксиламідин E-6a (PXBP-МС: t_{гт} = 0,00 хв, МС

(M+H)⁺ = 138).

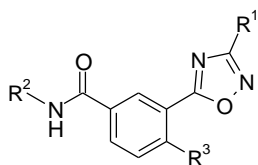
Аналогічно цій методиці з відповідних нітрилів у цілому одержують гідроксиламідини E-6.

б) Сполуку E-5 (1,00 ммоль) розчиняють у ДМФ (5 мл), змішують із основою Х'юніга (5,00 ммоль) і ТБТУ (1,00 ммоль) і перемішують протягом 15 хв при КТ. Після цього додають спо-

луку E-6a (1,15 ммоль) і перемішують протягом 4 днів при КТ. Після водної переробки й концентрування на роторному випарнику залишок розчиняють у ДМФ (5 мл) і перемішують протягом 4 год при 110°C. Після охолодження хроматографічним очищенням за допомогою ОФ-РХВР одержують

сполуки типу IV.

Аналогічно описаним вище методикам у цілому з використанням відповідного аміну R^2-NH_2 і відповідного нітрилу R^1-CN синтезують сполуки типу IV (див. наведену нижче таблицю).



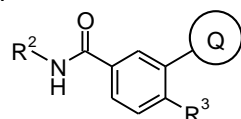
Приклади IV-1...IV-10

№	R ¹	R ²	R ³	t _{гт} (PXBP) [хв]	МС (M+H) ⁺
IV-1			CH ₃		
IV-2			CH ₃		
IV-3			CH ₃		
IV-4			CH ₃		
IV-5			CH ₃		
IV-6			CH ₃		
IV-7			CH ₃		

IV-8			CH ₃		
IV-9			CH ₃		
IV-10			CH ₃		

Синтез сполук із прикладів V-1, V-2, VI-1 і VI-2

Сполуки загальних типів V і VI одержують за загальновідомими методами відповідно до проілюстрованих на реакційній схемі E способів синтезу.

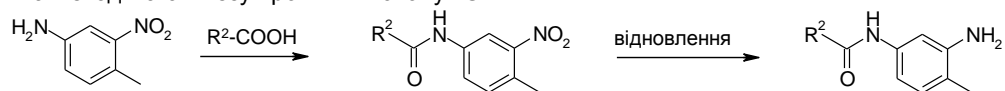


V-1/V-2 та VI-1/VI-2

№	R ¹	R ²	R ³	Q-(R ¹)	t _{гт} (PXBP) [XB]	MC (M+H) ⁺
V-1			CH ₃			
V-2			CH ₃			
VI-1			CH ₃			
VI-2			CH ₃			

Синтез сполук типу VII

Загальна методика синтезу проміжних сполук G-1



G-1 (R³ = Me, n = 0)

Карбонову кислоту $R^2\text{-COOH}$ (1,00 ммоль) додають у ДХМ (5 мл), змішують із SOCl_2 (3,00 ммоль) і каталітичними кількостями ДМФ і перемішують протягом 15 год при 120°C . Після цього реакційну суміш багаторазово концентрують на роторному випарнику в азеотропній суміші з толуолом. Залишок розчиняють в 5 мл ДХМ, змішують із нітроаніліном (1,00 ммоль) і основою Х'юніга (1,00 ммоль) і перемішують протягом 2 год при КТ. Потім реакційну суміш розбавляють ДХМ (10 мл) і екстрагують водним середовищем. Шляхом сушіння над MgSO_4 і концентрування органічної фази одержують амід, який без додаткового очищення використовують у наступній реакції.

Цей одержаний амід (1,00 ммоль) розчиняють в MeOH (5 мл), змішують із розчином NH_4Cl (0,5 ммоль в 5 мл H_2O) і нагрівають до 75°C . Після цього порціями додають порошок залізо (5,00 ммоль) і залишають перемішуватися на 30 хв при 75°C . Після видалення надлишкового заліза (магнітом) і концентрування реакційної суміші на роторному випарнику з водної фази, яка залишилася, в осад випадають сполуки G-1. (Примітка: У тому випадку, коли сполука G-1 не випадає в осад, таку сполуку можна також одержувати екстракцією або хроматографічними методами. Крім цього для відновлення нітрогрупи можна використовувати й інші відомі з літератури методи, як, наприклад, каталітичне гідрування в присутності каталітичних кіль-

костей паладію на вугіллі (Pd/C) або відновлення за відомими з літератури методами дихлоридом олова (SnCl_2) у соляній кислоті.)

Аналогічно цій методиці в цілому з 3-нітроанілінів одержують сполуки G-1.

Загальна методика синтезу проміжних сполук G-2



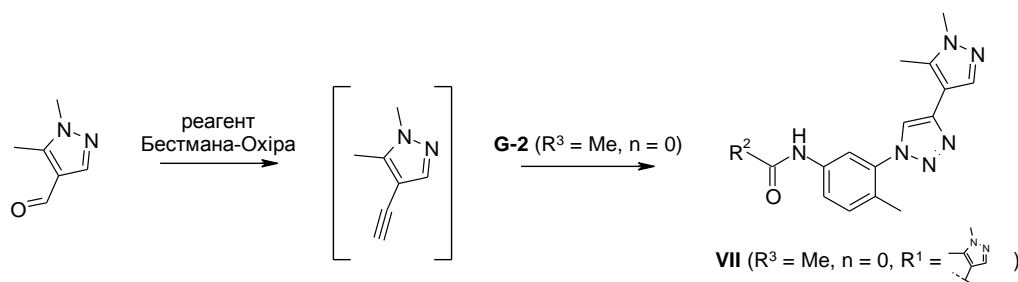
G-1 ($R^3 = \text{Me}$, $n = 0$)

G-2 ($R^3 = \text{Me}$, $n = 0$)

Аніліни G-1 (1,00 ммоль) розчиняють в 10 мл 2-молярної HCl і 10 мл ТГФ і охолоджують до 0°C . При цій температурі потім додають розчин NaNO_2 (1,20 ммоль в 5 мл H_2O) і залишають перемішуватися на 60 хв. Після цього при 0°C повільно додають розчин NaN_3 (1,10 ммоль в 5 мл H_2O). Далі реакційну суміш перемішують протягом 30 хв при 0°C , а потім ще протягом 1 год при КТ. Після водної переробки одержують сполуки G-2, які без додаткового очищення використовують у наступних реакціях.

Аналогічно цій методиці із сполук G-1 у цілому одержують сполуки G-2.

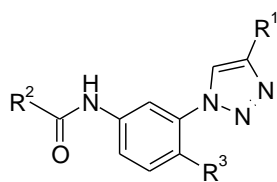
Загальна методика синтезу сполук типу VII



1,5-диметилпіразол-4-карбальдегід (1,50 ммоль) і реагент Бестмана-Охіра (2,40 ммоль) додають у метанол (7,5 мл) і змішують із карбонатом калію (3,40 ммоль). Після перемішування протягом 12 год при КТ додають відповідний азид G-2 (1,00 ммоль) і суміш продовжують перемішувати. Потім додають 1,1 мл 1-молярного розчину аскорбату натрію (1,10 ммоль) і 2,0 мл 0,1-молярного розчину CuSO_4 (0,20 ммоль) і перемішують протягом 7 днів при 40°C . Для переробки суміш концентрують при зниженому тиску, змішують із водою й додаванням 2-молярного розчину HCl значення pH

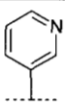
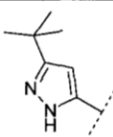
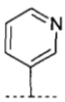
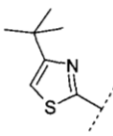
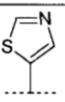
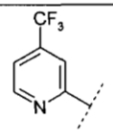
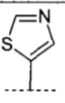
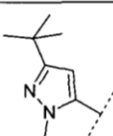
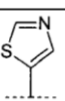
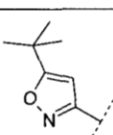
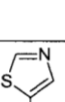
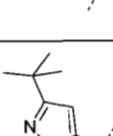
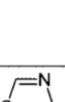
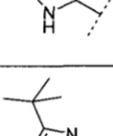
встановлюють на кисле. Потім суміш багаторазово екстрагують ЕА, об'єднані органічні фази сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Шляхом хроматографічного очищення за допомогою ОФ-РХВР одержують сполуки VII-1...VII-5. Сполуки VII-6, VII-7 і VII-8 одержують за аналогічною методикою з відповідного, наявного у продажу 3-піридилетину.

Аналогічно описаним вище методикам в цілому з використанням відповідного альдегіду $R^1\text{-CHO}$ і відповідного азиду G-2 синтезують сполуки типу VII.



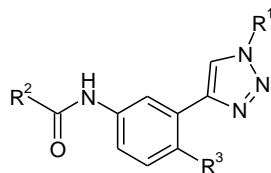
Приклады VII-1...VII-15

Приклад	R ¹	R ²	R ³	t _{yr} (PXBP) [хв]	MC (M+H) ⁺
VII-1			CH ₃		
VII-2			CH ₃		
VII-3			CH ₃		
VII-4			CH ₃		
VII-5			CH ₃		
VII-6			CH ₃		
VII-7			CH ₃		
VII-8			CH ₃		

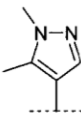
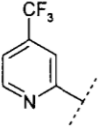
VII-9			CH ₃		
VII-10			CH ₃		
VII-11			CH ₃		
VII-12			CH ₃		
VII-13			CH ₃		
VII-14			CH ₃		
VII-15			CH ₃		

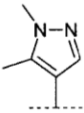
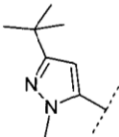
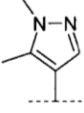
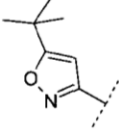
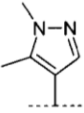
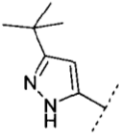
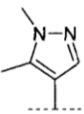
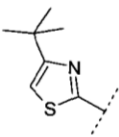
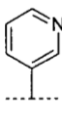
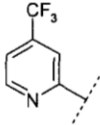
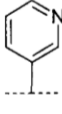
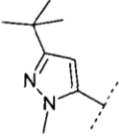
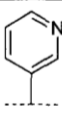
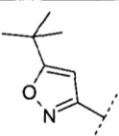
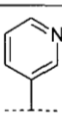
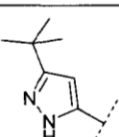

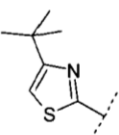
Синтез сполук типу VIII

Сполуки загального типу VIII одержують за загальновідомими методами відповідно до проілюстрованих на реакційній схемі 3 способів синтезу.



Приклади VIII-1...VIII-10

№	R ¹	R ²	R ³	t _{yt} (PXBP) [хв]	МС (M+H) ⁺
VIII-1			CH ₃		

VIII-2			CH ₃		
VIII-3			CH ₃		
VIII-4			CH ₃		
VIII-5			CH ₃		
VIII-6			CH ₃		
VIII-7			CH ₃		
VIII-8			CH ₃		
VIII-9			CH ₃		
VIII-10			CH ₃		

У наступних прикладах описана біологічна дія пропонувані у винаході сполук без обмеження при цьому обсягу винаходу цими прикладами.

Пропонувані у винаході сполуки загальної формули (1) мають різноманітні можливості їх застосування в терапії. Особливо треба при цьому відзначити можливість застосування пропонувані у

винаході сполук при патологічних станах, при яких важливе значення має інгібування специфічних сигнальних ферментів, насамперед інгібуюча дія на проліферацію культивованих людських пухлинних клітин, а також на проліферацію інших клітин, таких, наприклад, як ендотеліальні клітини.

Дослід з кіназою B-Raf (V600E)

У кожен лунку багатолункового планшета додають по 10 мкл розчину тестованої сполуки в різних концентраціях у ряду розведень. Ряд розведень вибирають із таким розрахунком, щоб охопити інтервал концентрацій від 50 мкМ до 1 нМ. Кінцева концентрація ДМСО становить 5%. Потім у лунки планшета піпеткою додають по 10 мкл розчину кінази B-Raf (V600E) (що містить 2,5 нг кінази B-Raf (V600E) в 20 мМ трис·HCl з рН 7,5, 0,1 мМ етилендіамінтетраоцтову кислоту (ЕДТК), 0,1 мМ етиленглікольтетраоцтову кислоту (ЕГТК), 0,286 мМ ортованадат натрію, 10% гліцерину, бичачий сироватковий альбумін у концентрації 1 мг/мл, 1 мМ дитіотреїт) і інкубують протягом 24 год при КТ і при струшуванні. Кіназну реакцію ініціюють додаванням 20 мкл розчину АТФ [625 мкМ АТФ, 75 мМ трис·HCl з рН 7,5, 0,05% Бридж (Brij), 0,5 мМ ортованадат натрію, 25 мМ ацетат магнію, суміш із фосфатазою (Sigma P2850, у рекомендованому виробником розведенні), 0,25 мМ ЕГТК], а також 10 мкл розчину білка MEK1 [який містить 50 нг біотинізованого білка MEK1 (одержаного з очищеного білка MEK1 згідно з стандартною процедурою, наприклад, з використанням реагенту EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin, Pierce 21335) в 20 мМ трис·HCl з рН 7,5, 0,1 мМ ЕДТК, 0,1 мМ ЕГТК, 0,286 мМ ортованадат натрію, 10% гліцерину, бичачий сироватковий альбумін у концентрації 1 мг/мл, 1 мМ дитіотреїт] і продовжують протягом 60 хв при КТ і при постійному струшуванні. Реакцію припиняють додаванням 12 мкл 100-милімолярного розчину ЕДТК і суміш інкубують протягом наступних 5 хв. 55 мкл реакційного розчину переносять у покритий стрептавідином планшет (наприклад, планшет Streptawell HighBond, Roche № 11989685) і витримують протягом 1 год при КТ і при слабкому струшуванні для зв'язування біотинізованого білка MEK1 із планшетом. Після видалення рідини планшет тричі промивають 1-кратним забуференим фосфатом розчином (ЗФР) порціями по 200 мкл і додають 100 мкл розчину первинного антитіла й міченого європием вторинного антитіла [Anti Phospho-MEK (Ser217/221), Cell Signaling № 9121 і Eu-N1 labeled anti-rabbit antibody, Perkin Elmer № AD01015], обидва в розведеному вигляді в пропорції 1:2000 у буфері для аналізу Delfia Assay Buffer (Perkin Elmer 4002-0010). Після струшування протягом 1 год при КТ розчин зливають і тричі промивають промивним буфером Delfia Wash Buffer порціями по 200 мкл (Perkin Elmer № 4010-0010). Після додавання 200 мкл розчину Enhancement Solution (Perkin Elmer 4001-0010) суміш струшують протягом 10 хв при КТ і потім аналізують у приладі Wallac Victor з використанням програми "Delfia Time Resolved Fluorescence (Europium)".

На основі побудованих таким шляхом кривих доза-ефект визначають значення IC_{50} , використовуючи стандартні алгоритми Левенберга-Марквардта (Levenberg-Marquardt) (програмне забезпечення GraphPad Prism).

Більшість сполук типів I-VIII проявляють у цьому досліді з інгібуванням кінази B-Raf (V600E) інгібуючу дію від гарної до дуже гарної, тобто характеризуються значеннями IC_{50} менш ніж 1 мкМ,

звичайно менш ніж 100 нМ.

Визначення інгібування проліферації культивованих людських клітин меланоми (SK-MEL28)

Для визначення інгібування проліферації культивованих людських пухлинних клітин, клітини меланоми лінії SK-MEL28 (одержані з Американської колекції типових культур (ATCC)) культивують у середовищі MEM (мінімальному підтримуючому середовищі), доповненому 10% фетальної телячої сироватки, 0,15% $NaHCO_3$, 1 мМ піруватом натрію, 1% замінних амінокислот (Gibco 11140-035) і 2 мМ глутаміном. Клітини SK-MEL28 вносять в 96-лункові плоскодонні планшети із густиною 2500 клітин на лунку в середовищі MEM з добавками (див. вище) і інкубують протягом ночі в інкубаторі (при 37°C в атмосфері з 5%-вим вмістом CO_2). Далі до клітин додають діючі речовини в різних концентраціях в інтервалі від 50 мкМ до 1 нМ. Після інкубації протягом ще 72 год у кожен лунку додають по 20 мкл барвника AlamarBlue (фірма Serotec Ltd) і клітини інкубують ще протягом 3-6 год. Після інкубації визначають зміну кольору реактиву AlamarBlue у флуоресцентному спектрофотометрі (наприклад, Gemini, фірма Molecular Devices). Значення EC_{50} обчислюють за допомогою стандартного алгоритму Левенберга-Марквардта (програмне забезпечення GraphPad Prism).

Визначення інгібування каскаду сигнальної трансдукції, у якому приймає участь кіназа Raf (стан фосфорилювання білка ERK)

Активация кінази B-Raf запускає каскад сигнальної трансдукції, який приводить до фосфорилювання й активації білка MEK і, як наслідок, до специфічного фосфорилювання білка ERK. Визначення стану фосфорилювання білка ERK використовують як міру активності білків Raf у клітинах.

Людські клітини меланоми лінії SK-MEL28 культивують у середовищі MEM, доповненому 10% фетальної телячої сироватки, 0,15% $NaHCO_3$, 1 мМ піруватом натрію, 1% замінних амінокислот (Gibco 11140-035) і 2 мМ глутаміном. 7500 клітин висівають у багатолунковий планшет і інкубують протягом ночі в інкубаторі (при 37°C в атмосфері з 5%-вим вмістом CO_2). Далі до клітин додають діючі речовини в різних концентраціях в інтервалі від 50 мкМ до 1 нМ. Після 2-годинного впливу тестованих сполук на клітини надосадову рідину видаляють і клітини протягом 20 хв обробляють 150 мкл 4%-вого розчину формальдегіду (в 1-кратному ЗФР). Після видалення розчину формальдегіду клітини для надання їм проникності п'ять разів витримують по 5 хв в 0,1%-вому тритоні X-100 (в 1-кратному ЗФР), який використовують порціями по 200 мкл, і потім протягом 90 хв обробляють 150 мкл блокуючого розчину [5% молочного порошку в TBST (10 мМ·трис HCl з рН 8,0, 150 мМ NaCl, 0,05% твіну)]. Потім блокуючий розчин видаляють, заміняють його 50 мкл розчину первинного антитіла (Mouse anti-pERK1&2, Sigma M8159, розведеного в пропорції 1:500 блокуючим розчином див. вище) і інкубують протягом ночі при 4°C. Після видалення цього розчину й п'ятикратного промивання 0,1%-вим твіном (в 1-кратному ЗФР) тривалістю по 5 хв, клітини протягом 1 год інкубують

разом з 50 мкл розчину вторинного антитіла (кропля антитіло до мишачого імуноглобуліну IgG, зв'язане з пероксидазою хрому, наприклад, DAKO PO161, розведене в пропорції 1:1000 блокуючим розчином, див. вище). Потім розчин із вторинним антитілом видаляють, п'ятикратно промивають по 5 хв 0,1%-вим твіном (в 1-кратному ЗФР) і проводять пероксидазну реакцію. Для цього додають 100 мкл розчину для забарвлення, який являє собою суміш із 3,3',5,5'-тетраметилбензидину (ТМБ) як субстрат для пероксидази (TMB Peroxidase Substrat, наприклад, Kirkegaard & Perry Laboratories № 50-76-02) і розчину пероксидази В (H_2O_2 , наприклад, Kirkegaard & Perry Laboratories № 50-65-02) у співвідношенні 1:1, і інкубують протягом 5-20 хв. Реакцію припиняють додаванням 100 мкл 1-молярної фосфорної кислоти й у фотометрі (наприклад, SpectraMax Plus, фірма Molecular Devices) визначають поглинання оптичного випромінювання з довжиною хвилі 450 нм. Значення EC_{50} обчислюють на основі кривих доза-ефект, використовуючи стандартні алгоритми Левенберга-Марквардта (програмне забезпечення GraphPad Prism).

В обох описаних вище дослідках із клітинами більшість сполук типів I-VIII проявляють ефективність від високої до дуже високої, тобто характеризуються значенням EC_{50} менш ніж 5 мкМ.

Пропоновані у винаході сполуки являють собою інгібітори кінази B-Raf. За результатами експериментів з забарвленням ДНК із наступним аналізом з використанням FACS-сортера або планшет-ридера Cellomics ArrayScan можна продемонструвати, що інгібування проліферації клітин, яке викликається пропонованими у винаході сполуками обумовлено головним чином перешкоджанням переходу до фази синтезу ДНК. Оброблені пропонованими у винаході сполуками клітини затримуються в G₁-періоді клітинного циклу. Тому завдяки своїм біологічним властивостям пропоновані у винаході сполуки загальної формули (1), їх ізомери, фармакологічно нешкідливі солі й поліморфи придатні для лікування захворювань, для яких характерна надлишкова або аномальна проліферація клітин.

Відповідно пропоновані у винаході сполуки тестували й на інших пухлинних клітинах. Так, наприклад, пропоновані у винаході сполуки проявляють активність відносно клітин раку товстої кишки лінії Colo205 і можуть використовуватися для лікування подібного раку. Сказане підтверджує можливість застосування пропонованих у винаході сполук для лікування пухлин різних типів.

До подібних захворювань, для яких характерна надлишкова або аномальна проліферація клітин, належать, наприклад, вірусні інфекції (зокрема ВІЛ-інфекція й саркома Капоші), запалення й аутоімунні захворювання (зокрема коліт, артрит, хвороба Альцгеймера, гломерулонефрит і процеси загосення ран), бактеріальні інфекції, мікози і/або паразитарні інфекції, лейкемії, лімфоми й солідні пухлини (зокрема карциноми й саркоми), наскірні хвороби (зокрема псоріаз), засновані на гіперплазії захворювання, які характеризуються збільшенням числа клітин (наприклад, фіброblastів, гепатоци-

тів, остеоцитів і клітин кісткового мозку, хондроцитів або клітин гладкої мускулатури або епітеліальних клітин (зокрема гіперплазія ендометрія)), хвороби кісток, а також серцево-судинні захворювання (зокрема рестеноз і гіпертрофія). Крім цього пропоновані у винаході сполуки можуть використовуватися для захисту проліферуючих клітин (наприклад, волосяних клітин, кишкових клітин, клітин крові й клітин-попередників) від ушкодження їх ДНК під впливом радіації, під впливом УФ-опромінення і/або при цитостатичній терапії.

Як приклади онкологічних захворювань, що не обмежують обсяг, для лікування яких можна використовувати пропоновані у винаході сполуки, можна назвати пухлини головного мозку, такі як нервіна слухового нерва, астроцитомі, зокрема пілоїдна астроцитомі, фібрилярна астроцитомі, протоплазматична астроцитомі, гладкоклітинна астроцитомі, анапластична астроцитомі й гліобластомі, лімфоми головного мозку, метастази в головний мозок, пухлину гіпофізу, зокрема пролактиному, пухлину, яка продукує людський гормон росту й пухлину, яка продукує адренокортикотропний гормон, краніофарингіоми, медулобластоми, менингіоми й олігодендрогліоми, пухлини нервової системи (новоутворення), такі як пухлини вегетативної нервової системи, зокрема сімпатобластоми, гангліоневроми, парагангліоми (феохроміоцитомі, хромафіноми) і каротидна хемодектоми, пухлини периферичної нервової системи, зокрема ампутаційна неврома, нейрофіброма, невриноми (неврилемоми, шваноми) і злоякісна шванома, а також пухлини центральної нервової системи, які являють собою пухлини головного й спинного мозку, рак кишечника, такий як рак прямої кишки, рак товстої кишки, рак заднього проходу, пухлини тонкої кишки й пухлини дванадцятипалої кишки, пухлини віка, такі як базаліоми або базально-клітинний рак, рак підшлункової залози, рак сечового міхура, рак легені (бронхогенний рак), такий як дрібноклітинний бронхогенний рак (овсяно-клітинний рак) і недрібноклітинний бронхогенний рак, зокрема плоскоклітинний рак, аденокарцинома й крупноклітинний бронхогенний рак, рак молочної залози, такий як інфільтруючий протоковий рак, колоїдний рак, дольковий інвазивний рак, тубулярний рак, цистаденокарцинома й папілярний рак, неходжкінські лімфоми, такі як лімфома Беркетта, неходжкінські лімфоми низького ступеня злоякісності й грибоподібний мікоз, рак матки або рак ендометрію, відповідно рак тіла матки, КНП-синдром (карцинома невідомого походження, "cancer of unknown primary"), рак яєчника, такий як муцинозний, внутриматковий або серозний рак, рак жовчного міхура, рак жовчної протоки, такий як пухлина Клатскіна (Klatskin), рак яєчка, такий як семіноми й несеміноми, лімфому (лімфосаркому), таку як злоякісна лімфома, хвороба Ходжкіна, неходжкінські лімфоми, зокрема хронічний лімфолейкоз, волосяно-клітинний лейкоз, іммуноцитомі, плазмоцитомі (мієломна хвороба), іммунобластоми, лімфома Беркетта, грибоподібний мікоз, який розвивається з Т-клітинної ділянки, крупноклітинна анаплазована лімфобластоми й лімфобластоми,

рак гортані, такий як пухлини голосових складок, пухлини надскладового, складового й підскладового відділів гортані, рак кістки, такий як остеохондрома, хондрома, хондробластома, хондроміксодна фіброма, остеома, остеод-остеома, остеобластома, еозинофільна гранулема, гігантоклітинна пухлина, хондросаркома, остеосаркома, саркома Юінга, ретикулосаркома, плазмоцитомат, фіброзна дисплазія, юнацька кістка кістки й аневризматична кістка кістки, пухлини голови та шиї, такі як пухлини губ, язика, діафрагми порожнини рота, ротової порожнини, ясен, піднебіння, слинних залоз, глотки, порожнини носа, біляносових пазух, гортані й середнього вуха, рак печінки, такий як печінково-клітинний рак або гепатоцелюлярний рак, лейкози, такі як гострі лейкози, зокрема гострий лімфолейкоз/лімфобластний лейкоз, гостра мієлоїдна лейкемія, хронічні лейкози, зокрема хронічний лімфолейкоз і хронічний мієлолейкоз, рак шлунка, такий як папілярна, тубулярна й муцинозна аденокарцинома, перстнеподібно-клітинний рак, аденосквамозний рак, дрібноклітинний рак і недиференційований рак, меланоми, такі як меланома, що поширюється поверхово, вузлової меланоми, амеланотична меланома типу злоякісного лентіго й акраль-но-лентігозна меланома, рак нирки, такий як нирково-клітинний рак, називаний також гіпернефромою або пухлиною Гравітца, рак стравоходу, рак полового члена, рак передміхурової залози, рак глотки, такий як рак носоглотки, рак ротоглотки й рак гортаноглотки, ретинобластому, рак піхви, плоскоклітинний рак, аденокарциному, преінвазивний рак, злоякісну меланому, саркому, рак щитовидної залози, такий як папілярний, фолікулярний і медулярний рак щитовидної залози, а також анаплазований рак, спиноцелюлярний, акантоцитарно-клітинний і плоскоклітинний рак шкіри, тімому, рак сечівника й рак вульви.

Для профілактики або короткочасного або тривалого лікування зазначених вище захворювань пропонувані у винаході нові сполуки при необхідності можна також використовувати в сполученні з радіотерапією або з іншими відомими з рівня техніки сполуками, такими, наприклад, як речовини із цитостатичною або цитотоксичною дією, інгібітори проліферації клітин, антиангіогенні речовини, стероїди або антитіла.

Сполуки загальної формули (1) можна застосовувати індивідуально або в сполученні з іншими пропонуваними у винаході діючими речовинами, а також при необхідності в сполученні з фармакологічно активними діючими речовинами інших класів.

Як приклади хіміотерапевтичних засобів, що не обмежують обсяг, які можна застосовувати в сполученні із пропонуваними у винаході сполуками, можна назвати гормони, аналоги гормонів і антигормони (зокрема тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, фулвестрант, мегестрола ацетат, флутамід, нілутамід, бікалутамід, аміноглутетимід, ципротерону ацетат, фінастерид, бусереліну ацетат, флудрокортисон, флуоксиместерон, медроксипрогестерон, октреотид), інгібітори ароматази (зокрема анастрозол, летрозол, ліарозол, ворозол, екземестан, атаместан), агоністи й антагоністи люліберину (зокрема гозереліну ацетат, люпро-

лід), інгібітори факторів росту (де під факторами росту маються на увазі, наприклад, тромбоцитарний фактор росту й гепатоцитарний фактор росту, а під інгібіторами маються на увазі, наприклад, антитіла до факторів росту, антитіла до рецепторів факторів росту та інгібітори тирозинкінази, такі як цетуксимаб, гефітініб, іматиніб, лапатиніб і трас-тузумаб), антиметаболіти (зокрема антифолати, такі як метотрексат, ралтитрексед, аналоги піримідину, такі як 5-фторурацил, капецитабін і гемцитабін, аналоги пурину й аденозину, такі як меркаптопурин, тіогуанін, кладрибін і пентостатин, цитарабін, флударабін), протипухлинні антибіотики (зокрема антрацикліни, такі як доксорубіцин, даунорубіцин, епірубіцин і ідарубіцин, мітоміцин-С, блеоміцин, дактиноміцин, плікаміцин, стрептозоцин), похідні платини (зокрема цисплатин, оксаліплатин, карбоплатин), алкілувальні агенти (зокрема естрамустин, меклоретамін, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфамід, дакарбазин, циклофосфамід, іфосфамід, темозоломід, нітрозосечовини, такі як кармустин і ломустин, тіотеп), антимітотичні засоби (зокрема алкалоїди барвінку, такі як вінбластин, віндесин, вінорелбін і вінкрестин, і так-сани, такі як паклітаксел, доцетаксел), інгібітори топоізомерази (зокрема епіподофілотоксини, такі як етопозид і етопозифос, теніпозид, амсакрин, топотекан, іринотекан, мітоксантрон) і інші різні хіміотерапевтичні засоби, такі як аміфостин, анагрелід, клондронат, філграстин, інтерферон-альфа, лейковорин, ритуксимаб, прокарбазин, левамизол, месна, мітотан, памідронат і порфімер.

Як приклади лікарських форм, придатних для введення в організм у їх складі пропонованих у винаході сполук, можна назвати таблетки, капсули, супозиторії, розчини, насамперед розчини для ін'єкцій (підшкірних, внутрішньовенних, внутрішньом'язових) і інфузій, мікстури, емульсії та диспергуючі порошки. У таких лікарських формах на частку фармацевтично активної(-их) сполуки(-к) повинно припадати в кожному випадку від 0,1 до 90 мас.%, краще від 0,5 до 50 мас.%, від загальної маси препарату, тобто в подібних лікарських формах фармацевтично активна(-і) сполука(-и) повинна(-і) міститися в кількостях, достатніх для її(їх) введення в організм у дозуванні, що відповідає зазначеному нижче інтервалу значень. При необхідності діюча(-і) речовина(-и) можна вводити в організм у зазначених дозах кілька разів на добу.

Відповідні таблетки можна виготовляти, наприклад, змішуванням діючої речовини або діючих речовин з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розріджувачами, такими як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, розпушувачами, такими як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, сполучними, такими як крохмаль або желатин, змашувальними речовинами, такими як стеарат магнію або тальк, і/або засобами для забезпечення депо-ефекту, такими як карбоксиметилцелюлоза, ацетофталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки можуть також складатися з декількох шарів.

Відповідним чином можна виготовляти драже нанесенням на одержані аналогічно таблеткам ядра покриттів зі звичайно застосовуваних у цих

цілях матеріалів, наприклад, колідону або шелаку, гуміарабіку, тальку, діоксиду титану або цукру. Ядра драже для забезпечення депо-ефекту або щоб уникнути несумісності також можна виготовляти багатошаровими. Так само й оболонка драже також може складатися для забезпечення депо-ефекту з декількох шарів, для чого можна використовувати допоміжні речовини, зазначені вище для таблеток.

До складу мікстур із пропонованими у винаході діючими речовинами, відповідно комбінаціями діючих речовин додатково можуть входити також підсолоджувальна речовина, така як сахарин, цикламат, гліцерин або цукор, а також поліпшувач смаку, наприклад, ароматизатор, такий як ванілін або апельсиновий екстракт. Крім цього мікстури можуть містити суспендуючі допоміжні речовини або загусники, такі як натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, змочувачі, наприклад, продукти конденсації жирних спиртів з етиленоксидом, або захисні речовини (консерванти), такі як п-гідроксибензоати.

Розчини для ін'єкцій і інфузій приготують за відомою технологією, наприклад, з додаванням агентів, які надають ізотонічності, консервантів, таких як п-гідроксибензоати, або стабілізаторів, таких як етилендіамінтетраацетати лужних металів, і при необхідності із застосуванням емульгаторів і/або диспергаторів, при цьому, наприклад, при застосуванні води як розріджувач, при необхідності можна використовувати органічні розчинники як гідротропні солюбілізатори, відповідно допоміжні розчинники, і потім розливають у пляшки для ін'єкцій, ампули або пляшки для інфузії.

Капсули, які містять одну або декілька діючих речовин, відповідно комбінації діючих речовин, можна приготувати, наприклад, змішуванням діючих речовин з інертними носіями, такими як лактоза або сорбіт, і розфасовуванням одержаної суміші в желатинові капсули.

Відповідні супозиторії можна приготувати, наприклад, змішуванням діючої речовини або діючих речовин з передбаченими для цієї мети носіями, такими як нейтральні жири або поліетиленгліколь, відповідно його похідні.

Як приклад допоміжних речовин, які можна використовувати при приготуванні лікарських форм, можна назвати воду, фармацевтично прийнятні (нешкідливі) органічні розчинники, такі як парафіни (наприклад, фракції мінерального масла), олії рослинного походження (наприклад, арахісова або кунжутна олія), моно- або поліфункціональні спирти (наприклад, етанол або гліцерин), носії, такі як природне борошно гірських порід (наприклад, каоліни, глиноземи, тальк, крейда), синтетичне борошно гірських порід (наприклад, високодисперсна кремнієва кислота та силікати), цукри (наприклад, тростинний, молочний і виноградний цукор), емульгатори (наприклад, лігнін, відпрацьований сульфатний луг, метилцелюлоза, крохмаль і полівінілпіролідон) і ковзні речовини (наприклад, стеарат магнію, тальк, стеаринова кислота й лаурилсульфат натрію).

Пропоновані у винаході сполуки можна вводи-

ти в організм звичайним шляхом, переважно перорально або трансдермально, найбільш краще перорально. Для прийому всередину можуть використовуватися таблетки, до складу яких крім вищевказаних носіїв можна, як очевидно, включати також такі добавки, як, наприклад, цитрат натрію, карбонат кальцію й дикальційфосфат, разом з різного роду наповнювачами, такими як крохмаль, краще картопляний крохмаль, желатин і інші. Крім цього при виробництві таблеток можуть використовуватися також ковзні речовини, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію й тальк. У випадку водних суспензій діючі речовини крім вищеописаних допоміжних речовин можна також змішувати з різного роду поліпшувачами смаку або барвниками. Для парентерального введення можна використовувати розчини діючих речовин, одержувані із застосуванням придатних для цієї мети рідких носіїв.

При внутрішньовенному введенні діючу речовину вводять в організм у дозі, що становить від 1 до 1000 мг на годину, краще від 5 до 500 мг на годину. Однак у деяких випадках залежно від ваги тіла пацієнта, відповідно шляху введення діючої речовини в організм, індивідуальної реакції на лікарський засіб, типу його лікарської форми й часу, відповідно інтервалу часу введення лікарського засобу в організм доза діючої речовини може відрізнятися від зазначених вище кількостей. Так, зокрема, іноді може виявитися достатнім використовувати діючу речовину або діючі речовини в дозі, яка менша зазначеної вище нижньої межі, тоді як в інших випадках може знадобитися використовувати діючу речовину або діючі речовини в дозі, що перевищує вищевказану верхню межу. При необхідності введення діючої речовини або діючих речовин у більших дозах може виявитися доцільним дробити їх на декілька більш дрібних доз із розрахунку на декілька прийомів на добу.

Нижче винахід проілюстрований на прикладах, у яких представлені склади деяких лікарських форм і які не обмежують його обсяг.

Приклади лікарських форм (фармацевтичних композицій)

А) Таблетки

Компонент	Вміст в одній таблетці
діюча речовина форму-	
ли (1)	100 мг
лактоза	140 мг
кукурудзяний крохмаль	240 мг
полівінілпіролідон	15 мг
стеарат магнію	5 мг
	500 мг

Тонкоподрібнену діючу речовину змішують із лактозою й частиною від усієї передбаченої кількості кукурудзяного крохмалю. Одержану суміш просівають, після чого її зволожують розчином полівінілпіролідону у воді, місять, гранулюють у вологому стані й сушать. Одержаний гранулят разом з іншою кількістю кукурудзяного крохмалю й стеаратом магнію просівають і змішують між собою. З одержаної суміші пресують таблетки необхідної форми та розмірів.

Б) Таблетки

Компонент

Вміст в
одній таб-
летці

діюча речовина формули (1)

80 мг

лактоза

55 мг

кукурудзяний крохмаль

190 мг

мікрокристалічна целюлоза

35 мг

полівінілпіролідон

15 мг

натрійкарбоксиметилкрохмаль

23 мг

стеарат магнію

2мг

400 мг

Тонкоподрібнену діючу речовину змішують із частиною від усієї передбаченої кількості кукурудзяного крохмалю, лактозою, мікрокристалічною целюлозою й полівінілпіролідом, одержану суміш просівають і разом з іншою кількістю кукуру-

дзяного крохмалю й водою переробляють у гранулят, який сушать і просівають. Далі додають натрійкарбоксиметилкрохмаль і стеарат магнію, перемішують і з одержаної суміші пресують таблетки необхідних розмірів.

В) Розчин в ампулах

діюча речовина формули (1)

50 мг

хлорид натрію

50 мг

вода для ін'єкцій

5 мл

Діючу речовину при її власному значенні рН або при необхідності при рН 5,5-6,5 розчиняють у воді й змішують із хлоридом натрію як агентом, що надає ізотонічності. Від одержаного розчину відфільтровують пірогенні продукти й фільтрат в асептичних умовах розфасовують в ампули, які потім стерилізують і запаюють. Такі ампули можуть містити 5 мг, 25 мг або 50 мг діючої речовини.